

Bir Üniversite Hastanesi'ndeki Pseudomonas Aeruginosa Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiotic Susceptibility of Pseudomonas Aeruginosa Strains in a University Hospital

Velat Şen¹, Fesih Aktar¹, İlyas Yolbaş¹, Recep Tekin², Selvi Kelekçi¹, İlhan Tan¹, Fatma Bozkurt², Hasan Balık³

¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır

²İnfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır

³Diyarbakır Çocuk Hastanesi, Diyarbakır

Özet

Amaç: Pseudomonas aeruginosa infeksiyonları en sık görülen hastane infeksiyonlarıdır. Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izole edilen P.aeruginosa suşlarının direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Haziran 2010 ve Haziran 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çeşitli materyallerden izole edilen 171 hastaya ait P.aeruginosa kültür sonuçları alındı. P.aeruginosa suşlarının direnç oranları klasik yöntemlerle veya BD Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) otomatik sistem kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmamız 64 (%37.4) kız ve 107 (%62.6) erkek olgudan oluşuyordu. P. aeruginosa suşlarında direnç oranları; siprofloksosin %50 (104/210), sefepime %43 (66/154), seftazidime %40 (63/158), gentamisin %32 (51/157), imipenem %25 (40/159), meropenem %25 (40/159), piperasillin/tazobaktam %23 (36/157), amikasin %14 (22/161), kolimisin %5 (2/37) olarak bulundu.

Sonuç: Kültür materyallerinden izole ettiğimiz P.aeruginosa suşlarında yüksek oranda antimikrobiyal direnç ve çoğul direnç bulundu. Bu sonuçlar direnç gelişimini engelleme amacıyla uygun, dar spektrumlu antibiyoterapi seçimi ve hijyen kurallarına uyumun önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Pseudomonas aeruginosa, Antibiyotik, Direnç

Abstract

Objectives: Pseudomonas aeruginosa infections are the most common nosocomial infections. This study, was aimed to determine resistance rates of P.aeruginosa strains isolated from Dicle University Medical Faculty Hospital.

Materials and Methods: The study was included P.aeruginosa culture results of 171 patients that were isolated from a variety of materials at Dicle University Medical Faculty Hospital between June 2010 and June 2011. The resistance rates of P.aeruginosa strains were measured by conventional methods or Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) automatic system.

Results: Our study consisted of 64 (37.4%) female and 107 (62.6%) male cases. P. aeruginosa resistance rates were as ciprofloxacin %50 (104/210), cefepime %43 (66/154), ceftazidime %40 (63/158), gentamicin %32 (51/157), imipenem %25 (40/159), meropenem %25 (40/159), piperacillin / tazobactam %23 (36/157), amikacin %14 (22/161), colistin %5 (2/37).

Conclusion: P. aeruginosa strains isolated from our cultures had high antimicrobial resistance and multiple resistance. For the preventing the development of resistance, the importance of choosing the appropriate narrow-spectrum antibiotics and compliance with the rules of hygiene are emerging.

Key Words: Pseudomonas aeruginosa-antibiotics-resistance

Yazışma Adresi:

Dr. Fesih AKTAR

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, 31280 Diyarbakır, Türkiye

Tel: +90 412 248 8001 (Ext:5782)

Fax: +90 412 248 84 40, Mobil: 0505 669 00 64

E-mail: fesihaktar@yahoo.com

Pseudomonas aeruginosa doğada toprak, yiyecek, su ve havada yaygın bulunan, canlı ve cansız yüzeylerde günlerce yaşayabilen ve hastanelerde kullanılan yüzey dezenfektanlarına karşı dirençli olduğundan dolayı hastanelerin bakteri florasında yer alan bir mikroorganizmadır (1). Normal immün sisteme sahip kişilerde herhangi bir infeksiyon oluşturmamasına rağmen, immün sistemi zayıflamış olan özellikle yoğun bakım hastalarında, immünsüpresan ilaç kullananlarda, invazif girişim yapılan hastalarda, yenidoğan ve yaşlılarda ciddi hastane infeksiyonlarına neden olabilmektedir (2).

P.aeruginosa, günümüzde antibiyotiklere karşı çoklu direnç geliştirebilmesi nedeni ile özellikle uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan hastanelerde tedavi edilmesi zor ve ciddi oranda mortaliteye neden olabilen hastane kaynaklı pnömoni, üriner infeksiyon, yara infeksiyonu, menenjit ve sepsis gibi klinik tablolara neden olabilmektedir (3). Son yıllarda uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve uygun dezenfeksiyon yöntemlerinin kullanılmaması nedeniyle antibiyotiklere karşı olan direnç oranları giderek artmaktadır (4). *P.aeruginosa* suşunun direnç oranları hastaneden hastaneye hatta klinikten kliniğe zaman içerisinde farklılık gösterebilmektedir.

Hastane florasında bulunan *P.aeruginosa* suşlarının direnç oranlarının tespit edilmesi, uygun antibiyoterapinin seçilmesi, uygun dezenfeksiyon yöntemlerinin kullanılması ve el hijyenine dikkat edilmesi ile bu suşlarda artan direnç oranları önemli oranda engellenebilecektir. Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki *P.aeruginosa* suşlarının direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Haziran 2010 ve Haziran 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çeşitli materyallerden izole edilen 171 hastaya ait *P.aeruginosa* kültür sonuçları değerlendirildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet ve kültür sonuçları kayıt edildi. Klinik örneklerden infeksiyon etkeni olarak izole edilen ve klasik yöntemlerle veya BD Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) otomatik sistem kullanılarak *P.aeruginosa* olarak tanımlanan 179 izolat çalışmaya alındı. Suşların invitro antibiyotik duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute önerilerine uygun olarak Mueller-Hinton besiyerinde BD Phoenix sistemi ile ve sistemde bir problem olduğunda ise disk difüzyon yöntemiyle çeşitli antibiyotik diskleri (Oxoid) kullanılarak değerlendirildi. Aynı hastanın aynı örneğine ait birden fazla suş çalışma dışı bırakıldı. Orta

derecede duyarlı suşlar dirençli kabul edildi, bir hastadan bir suş çalışmaya alındı.

Verilerin ortalamaları, ortalama standard sapmaları veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ve yüzdeleri Windows için 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) programı kullanılarak belirlendi.

Çalışma için Yerel Etik Komite'den onay alınmıştır.

Bulgular

Çalışmamız kan, idrar, yara, katater gibi örneklerden *P.aeruginosa* suşları izole edilen 64 (%37.4) kız ve 107 (%62.6) erkek olguya ait olan toplam 171 kültür sonucundan oluşuyordu. Olgularımızın %35.7'si (n=61) 18 yaş ve altı, %64.3'ü (n=110) 18 yaş üstü hastalardan oluşuyordu. Olguların yaş ortalaması 33.5±23.5 yıl idi.

Kültürlerden üretilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranlarına baktığımızda meropenem, imipenem, amikasin ve kolimisin dışındaki tüm antibiyotiklere karşı yüksek oranda antibiyotik direnci olduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmamızda *P. aeruginosa* suşlarının çeşitli antimikrobiyallere karşı direnç durumları

Antimikrobiyaller	Direnç oranı (n)
Amikasin	%14 (22/161)
Ampisilin/Sulbaktam	%97 (29/30)
Aztreonam	%65 (100/155)
Sefepim	% 43 (66/154)
Sefotaksim	%96 (26/27)
Seftazidim	%40 (63/158)
Siprofloksasin	%50 (104/210)
Kolimisin	%5 (2/37)
Gentamisin	%32 (51/157)
İmipenem	%25 (40/159)
Levofloksasin	%32 (42/130)
Meropenem	%25 (40/159)
Piperasillin/Tazobaktam	%23 (36/157)
Tetrasiklin	%95 (19/20)
Trimetoprim/Sulfametoksazol	%87 (33/38)

Tartışma

P.aeruginosa infeksiyonları yoğun bakımlarda sık görülen ve mortaliteye neden olan fırsatçı infeksiyonların başında gelmektedir. Yoğun bakımlarda uygun olmayan geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve hastanelerde hijyen kurallarına yeterince uyulmaması nedeni ile *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranları giderek artmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisi zorlaşmakta

ve ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Her bölgenin ve hastanenin kendine özgü direnç oranlarına sahip P.aeruginosa florası bulunmaktadır. Bundan dolayı bu infeksiyonların uygun ajanla tedavi edilmesi direnç oranlarının artmaması açısından oldukça önemlidir. P.aeruginosa infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilen antibiyotikler, etkenin yüksek intrinsek direnç özellikleri nedeniyle kısıtlıdır. Gentamisin, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, amikasin, meropenem, imipenem ve kolimisin günümüzde bu infeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır (3).

Seftazidim ve sefepim P.aeruginosa infeksiyonlarında en sık tercih edilen sefalosporinlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda seftazidime karşı direnç oranları %15 ile %48 arasında, sefepime karşı direnç oranları ise %19 ile %58 arasında bulunmuştur (5-7) (Tablo 2). Çalışmamızda seftazidime karşı direnç oranı % 40 ve sefepime karşı direnç oranı ise %43 olarak bulundu (Tablo 1). Bu yüksek direnç oranları nedeniyle P. aeruginosa infeksiyonlarında seftazidim ve sefepim artık geçmişte olduğu gibi sıklıkla kullanılmamaktadır. Bununla birlikte bu sonuçlar, bu iki antibiyotikğin ampirik tedavide kullanımlarının da pek uygun olmadığını düşündürmektedir.

Bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu ve etkin beta-laktam antibiyotikler olarak bilinen karbapenemler (meropenem ve imipenem) P. aeruginosa infeksiyonlarının tedavisinde diğer beta-laktamlara karşı artan direnç

nedeniyle ilk seçenek olarak düşünülmektedir. Ancak P. aeruginosa suşları, laktamazların salınması, dış membran geçirgenliğinin azalması ve aktif dışa pompalama sistemleri ile karbapenemlere karşı da direnç oluşturabilmektedirler (8). Son yıllarda yapılan çalışmalarda meropeneme karşı direnç oranı %14 ile %51 arasında ve imipeneme karşı direnç oranı %8 ile %57 arasında bulunmuştur (7,9,10) (Tablo 2). Çalışmamızda ise direnç oranı meropenem ve imipenem için %25 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Bu sonuçlar göz önüne alındığında karbapenemlere karşı da artık yüksek direnç oranlarının saptandığı görülmektedir.

Son zamanlarda çoklu antibiyotik dirençli P. aeruginosa suşlarının artması nedeniyle bu infeksiyonların tedavisinde antipsödomonal beta-laktam ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu kullanılmaya başlanmıştır. P. aeruginosa kökenlerinden aminoglikozidlere karşı direnç sıklıkla aminoglikozid modifiye edici enzimler ve membran geçirgenliğinde azalma sonucu ortaya çıkar. Aminoglikozidler arasında amikasin, daha az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle P. aeruginosa ve diğer gram negatif suşların infeksiyonlarında grubun diğer üyelerine kıyasla daha etkindir (11). Son yıllarda yapılan çalışmalarda amikasine karşı direnç oranı %6 ile %33 arasında ve gentamisine karşı direnç oranı %16 ile %52 arasında bulunmuştur (5,9,12) (Tablo 2). Çalışmamızda ise direnç oranı amikasin için %14 ve gentamisin için % 32 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Bu sonuçlar, amikasinin kombinasyon tedavilerinde hala en etkili antimikrobiyal ajan olduğunu göstermektedir.

Tablo 2. Yapılan çalışmalarda P.aeruginosa suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları (%)

Araştırmalar	Yıl	CN	PIP+TZ	CAZ	FEP	CIP	AK	MEM	IMP	CLM
Dağı ve ark.⁽⁴⁾	2011	35	18	32	41	28	18	-	30	0
Gündüz ve ark.⁽⁵⁾	2003	52	-	15	-	-	6	-	16	-
Korten ve ark.⁽⁶⁾	2000-2003	-	-	48	58	44	-	45	51	-
Çiftçi ve ark.⁽⁷⁾	2003-2004	47	-	23	19	29	14	14	15	-
Kalem ve ark.⁽⁹⁾	2007	-	-	-	-	47	33	51	57	-
Ekşi ve ark.⁽¹⁰⁾	2005-2006	28	-	24	24	10	-	-	8	-
Kireççi ve Sevinç⁽¹²⁾	2006	16	-	15	-	9	3	-	14	-
Dündar ve Tamer⁽¹³⁾	2005-2007	28	-	34	31	34	20	21	22	-
Yücel ve ark.⁽¹⁴⁾	2003-2005	42	-	40	34	30	26	-	31	-
Fidan ve ark.⁽¹⁵⁾	2005	-	-	23	-	15	18	20	15	-
Pullukçu ve ark.⁽¹⁶⁾	2003-2004	-	-	35	29	23	19	22	23	-
Bizim çalışmamız	-	32	23	40	43	50	14	25	25	5

CN: Gentamisin, PIP+TZ: Piperasilin+tazobaktam, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, CIP: Siprofloksasin, AK: Amikasin, MEM: Meropenem, IMP: İmipenem CLM: Kolimisin

Önceki yıllarda antipsödomonal beta-laktamlar ile kombine olarak kullanılan siprofloksasine karşı artan direnç oranları bildirilmiştir (13-15). Bu nedenle tedavide bu grup antibiyotikler pek tercih edilmemektedirler. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde siprofloksasine karşı direnç yüksek (%50) olarak bulundu (Tablo 1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa* suşlarında sık kullanılan gentamisin, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, amikasin, meropenem ve imipenem gibi antimikrobiyal ajanlara karşı yüksek direnç saptanmıştır (16). Bu nedenle de daha etkin antibiyotiklere ihtiyaç oluşmuştur. 1959 yılında parenteral (IM) olarak kullanılmaya başlanan kolimisin, zamanla yüksek oranda nefrotoksisite ve nörotoksisite gösterdiği düşünüldüğünden kullanımdan kaldırılmış yerine daha az nefrotoksik etkisi olduğu düşünülen aminoglikozidler kullanılmaya başlanmıştır. Yakın tarihte *P. aeruginosa* infeksiyonlarının kolimisin dışındaki tüm antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç geliştirmeye başlaması nedeniyle, bu ajan tekrar gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır (17). Dağı ve ark (4) yaptıkları çalışmada tüm *P. aeruginosa* suşlarının kolimisine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kolimisine karşı direnç oranı %5 olarak bulundu (Tablo 1). Bu sonuçlar yeni jenerasyon bir antimikrobiyal ajan bulununcaya kadar kolimisinin en etkili ajan olduğunu göstermektedir.

Direnç oranlarının saptanmasına yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide uygun ajanın belirlenmesi açısından yararlıdır. Antibiyotik duyarlılığı bölgeler, hastaneler ve hatta kliniklerde yıldan yıla değişebileceğinden direnç gelişimi sürekli izlenmelidir. Kültür sonucu çıkıncaya kadar ampirik tedavi seçilirken kliniğin *P. aeruginosa* suşlarının direnç oranları göz önünde bulundurulmalıdır. *P. aeruginosa* ile oluşan infeksiyonlarda tedavi sırasında direnç gelişebileceği düşünülerek kültür ve antibiyogramlar tedavi sırasında tekrarlanmalı ve bu doğrultuda antibiyotik kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, hastanemizde kültürlerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında ülke genelinde olduğu gibi yüksek oranda antimikrobiyal direnç ve çoğul direnç oranları bulunmuştur. Artan direnç oranlarının önüne geçebilmek ve dirençli bakteri yayılımını engellemek için rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının yaygınlaştırılması gerekmektedir. Antibiyotiklere karşı direncin en düşük düzeye indirilebilmesi için, uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının kısıtlanması ve üreme saptandığında en dar

spektrumlu antibiyotiklerin seçilmesi uygun olacaktır. Kolimisin dışındaki antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranları görülmesi kolimisinin önemini göstermekte ve yeni jenerasyon antibiyotiklerin bulunması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Referanslar

1. Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *P.aeruginosa* in a tertiary care hospital, J Microbiol Immunol Infect 2007;40(1):45-9.
2. Vahaboğlu H. Çoğul dirençli non-fermentatif gram-negatif basiller, Hastane İnfeksiyon Derg 2000;4(4):222-5.
3. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu K. Yatan hastalardan izole edilen *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18(3):145-8.
4. Dağı HT, Arslan U, Fındık D ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, ANKEM Derg 2011;25(2):107-110.
5. Gündüz T, Sürücüoğlu S, Kurutepe S ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının isepamisin ve amikasine duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33(3):232-5.
6. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P and Turkish MYSTIC Study Group: Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;59(4):453-7.
7. Çiftçi Hİ, Çetinkaya Z, Aktepe OC, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35(2):98-102.
8. Çakır FÖ, Yüksek S, Akyan ŞB, Çağlar K. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2003;17(2):98.
9. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Turncer İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2008;22(3):123-6.
10. Ekşi F, Bayram A, Balcı İ, Özer G. *P.aeruginosa* suşlarında indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesinin ve antibiyotiklere direncin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007;37(3):142-6.
11. Şener AG, Atay T, Gülay Z, Türker M:Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin-amikasin, siprofloksasin-sefepim, seftazidim-amikasin, sefepim-amikasin kombinasyonlarının in-vitro sinerjistik etkinliklerinin araştırılması, ANKEM Derg 2003;17(4):388-92.

-
12. Kireççi E, Sevinç İ. Klinik örneklerden izole edilen P.aeruginosa suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, ANKEM Derg 2008;22(4):209-12.
 13. Dündar D, Tamer GS. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen P.aeruginosa suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg 2009;23(1):17-21.
 14. Yücel M, Yavuz T, Kaya D ve ark. P.aeruginosa izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişmelerinin izlenmesi, ANKEM Derg 2006;20(3):152-5.
 15. Fidan I, Çetin Gürel F, Yüksel S ve ark. P.aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci ve matallo-beta-laktamaz sıklığı, ANKEM Derg 2005;19(2):68-70.
 16. Pullukçu H, Aydemir Ş, Turhan A, ve ark. Normalde steril örneklerden soyutlanan P.aeruginosa kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi, Enfeksiyon Derg 2006;20(2):111-6.
 17. Döler S, Gürler B. Antmikrobik Etkili Katyonik Peptitlerin Tek Başına Ve Kombinasyon Halindeki Etkilerinin Araştırılması. ANKEM Derg 2006;20(3):173-179.
-