

TÜRKİYE'DE BİR DEVLET HASTANESİNDE 2010-2016 YILLARI ARASINDA PSEUDOMONAS AERUGINOSA ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK SONUÇLARI

Birol ŞAFAK¹, Osman KILINÇ², Nedim TUNÇ², Birol TOPÇU³

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

²Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BALIKESİR

³Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

ÖZET

Pseudomonas aeruginosa, nozokomiyal pnömoni, dolaşım sistemi infeksiyonları, üriner infeksiyon ve deri infeksiyonları gibi sağlık hizmetleri gerektiren infeksiyon etkenlerinin önemli bir bölümünü oluşturur. Bu çalışma, yıllara göre *P.aeruginosa*'nın antimikrobiyal duyarlılığının değişimini belirleyerek antimikrobiyal kullanım politikasının oluşturulmasına yardımcı olmayı amaçlamıştır.

Hastanemizde 2010-2016 yılları arasında izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları, örnek türleri ve hastaların demografik verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Verileri aktarmak ve analiz etmek için Windows istatistik paket programı PASW Statistics 18 kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

Yatarak tedavi olan, 0-92 yaş aralığında bulunan 350 (% 35.9) kadın ve 625 (% 64.1) erkek hastadan 975 *P.aeruginosa* suşu izole edilmiştir. Örneklerin çoğunluğunun (529, % 54.3) yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait olduğu tespit edilmiştir. *P.aeruginosa*, en sık solunum sistem örneklerinde izole edilmiştir. Ayakta tedavi gören, yaşları 0-95 arasında değişen 127 (% 33.1) kadın ve 257 (% 66.9) erkek hastada üreme saptanmıştır. Kliniklere göre dağılımına bakıldığında en sık pediatri polikliniğinden gelen örneklerde izole edilmiştir. Ayaktan tedavi gören hastaların en sık idrar örneğinde izole edilmiştir. En etkili antibiyotiklerin ayaktan hastalarda amikasin, piperazin-tazobaktam, imipenem ve meropenem, yatarak tedavi gören hastalarda aminoglikozid ve karbapenem olduğu tespit edilmiştir. Yıllara göre yatan hastalarda seftazidim, piperasilin-tazobaktam, gentamisin ve amikasin duyarlılığında artış, ayaktan hastalarda piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılığında ise azalma görülmüştür.

Klinik sonuçların optimizasyonu için etkili antimikrobiyal tedavinin hızlı başlatılmasının gerekli olduğu göz önüne alındığında, her hastane duyarlılık oranlarını izlemelidir. Böylece ampirik antimikrobik seçimi ve uygun tedavinin belirlenmesi için bir kılavuz oluşturulmalıdır.

Anahtar sözcükler: ampirik, antimikrobiyal, duyarlılık, *Pseudomonas aeruginosa*, sürveyans

SUMMARY

Pseudomonas aeruginosa Antimicrobial Susceptibility Results at a State Hospital in Turkey (2010-2016)

Pseudomonas aeruginosa constitutes an important part of infections requiring health care services such as nosocomial pneumonia, circulatory infections, urinary infection and skin infections. The present study aimed to help in creating an antimicrobial usage policy by identifying the change of antimicrobial susceptibility of *P.aeruginosa* according to years.

The antimicrobial susceptibility of *P.aeruginosa* strains isolated between 2010-2016 in our hospital, specimen types and demographic data of the patients were examined retrospectively. PASW Statistics 18 for Windows statistical pack age program was used to transfer and analyze the data. The relation ships among variables were analyzed with the chi-square test.

Nine hundred seventy-five *P.aeruginosa* strains were isolated from 350 (35.9 %) female and 625 (64.1 %) male patients who were in the age range of 0 to 92 years and who were treated as in patients in our hospital between 2010-2016. The majority of the specimens (529, 54.3 %) belonged to the patients from the intensive care unit. *P.aeruginosa* was most frequently isolated in respiratory tract specimens of in patients. Of the out patients, 127 (33.1 %) were female and 257 (66.9 %) were male and they were aged between 0-95 years. Considering the distribution of the patients according to the outpatient clinics, *P.aeruginosa* was most frequently isolated in pediatrics. In respect to the out patients *P.aeruginosa* was most frequently isolated in urine. The most effective antimicrobials were determined to be aminoglycosides and carbapenems for the in patients while they were found to be amikacin, piperacillin-tazobactam, imipenem and meropenem for the out patients. In patients were showed increased sensitivity of ceftazidime, piperacillin-tazobactam, gentamicin and amikacin, for years and outpatients were decreased sensitivity of piperacillin-tazobactam and ciprofloxacin.

Considering that the rapid initiation of effective antimicrobial treatment is necessary for the optimization of clinical outcome, each hospital should monitor their susceptibility rates. Thus, a guidelines should be created for the selection of empirical antimicrobial therapy and determination of appropriate treatment.

Keywords: antimicrobial, empirical, *Pseudomonas aeruginosa*, susceptibility, surveillance

İletişim adresi: Birol Şafak, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

Tel: (0282) 250 74 44; GSM: (0505) 797 78 00

e-posta: birolsafak@gmail.com

Alındığı tarih: 16.02.2018, Yayına kabul: 17.04.2018

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, toprak ve su gibi dış ortamlarda bulunan, nemli ortamlarda uzun süre canlı kalabilen, Gram negatif, hareketli, oksidaz ve katalaz pozitif, nonfermentatif bir basildir⁽⁹⁾. İnsanda flora elemanlarından biri olabilen *P.aeruginosa*, savunma sistemi zayıf hastalarda enfeksiyona neden olabilen fırsatçı bir patojendir⁽¹⁷⁾. *P.aeruginosa* nozokomiyal pnömoni, kan dolaşım enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonu ve cilt enfeksiyonları gibi sağlık bakım hizmetleri nedeniyle enfeksiyonların önemli bir kısmını oluşturur⁽¹⁴⁾. Antibiyotiklerin birçoğuna karşı çeşitli mekanizmalarla yüksek oranda direnç göstermesi ve sahip olduğu direnç profilinin zamanla değişmesinin *P.aeruginosa* nedenli enfeksiyonların tedavisinde güçlükler oluşturur⁽⁹⁾. Klinik sonuçun optimize edilmesi için etkili antimikrobik tedavinin hızlı başlanması gereklidir⁽¹⁴⁾. Ampirik tedavi verilmesi gereken durumlarda özellikle o bölgede yapılmış direnç dağılımı çalışmalarının dikkate alınması tedaviye önemli katkı sağlar⁽³⁾.

Bu çalışmada *P.aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılık değişimini belirleyerek antibiyotik kullanım politikası oluşturmada yardımcı olunması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 2010-2016 yılları arasında izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, örnek türleri ve hastalara ait demografik veriler retrospektif olarak

incelenmiştir. İzole edilen *P.aeruginosa* suşları VITEK2 (bioMérieux, Fransa) ve Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) sistemlerinin yanı sıra konvansiyel yöntemlerle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları 2015 yılına kadar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2015 sonrası European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre aynı otomatize sistemler ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. EUCAST önerilerinde disk difüzyon yöntemi için inhibisyon zon çaplarında CLSI'ya göre farklılıklar bulunmaktadır. Verilerin bilgisayara aktarılmasında ve analizlerinde PASW Statistics 18 for Windows istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile test edilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastanemizde 2010-2016 yılları arasında, yatarak tedavi gören yaşları 0-92 arasında değişen, 350 (% 35.9) kadın ve 625 (% 64.1) erkek hastadan 975 *P.aeruginosa* suşu izole edilmiştir. Örneklerin çoğunluğunun yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatmakta olan hastalara ait olduğu görülmüştür. Ayaktan başvuran hastaların ise 0-95 yaş arası 127'sinin (% 33.1) kadın, 257'sinin (% 66.9) erkek olduğu görülmüştür. Hastaların polikliniklere göre dağılımına bakıldığında örneklerin en çok çocuk hastalıkları polikliniğinden geldiği görülmüştür. Örneklerin geldiği kliniklerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Örneklerin geldiği kliniklere göre dağılımı.

Ayaktan Hastalar		Yatan Hastalar	
Bölüm	(%)	Bölüm	(%)
Çocuk Hastalıkları	31.2	Yoğun Bakım	54.3
İnfeksiyon Hast.	15.4	İç Hastalıkları	23.4
Kulak Burun Boğaz	11.5	Cerrahi	22.3
Ortopedi	10.2		
İç Hastalıkları	9.4		
Üroloji	7.5		
Diğer	14.8		

Tablo 2. Örnek türlerinin dağılımı.

Ayaktan Hastalar		Yatan Hastalar	
Örnek	(%)	Örnek	(%)
İdrar	56	Solunum yolu	37.8
Abse/Yara	24.2	Abse/Yara	25.4
Dış kulak yolu	11.5	İdrar	22.7
Balgam	7.5	Kan	9.7
Diğer	0.8	Diğer	4.4

Tablo 3. Yıllara göre antibiyotik duyarlılıkları (%).

	Ayaktan Hastalar			Yatan Hastalar		
	2010-2013 n=208	2014-2016 n=176	p	2010-2013 n=526	2014-2016 n=449	p
Seftazidim	81.5	79.5	0.637	68.2	76.3	0.006
Piperasilin-tazobaktam	91.7	83.2	0.021	72.2	84.3	0.000
Gentamisin	72.9	77	0.360	75.1	82.6	0.005
Amikasin	75	94	0.000	76.9	93.9	0.000
İmipenem	90.4	94.7	0.164	85.4	82.9	0.292
Meropenem	95.2	93.2	0.405	83.8	82.2	0.499
Siprofloksasin	82.3	70.2	0.008	76.5	77.3	0.789
Kolistin	82.3	82.1	0.964	85.9	89.7	0.102

P.aeruginosa'nın en sık izole edildiği örnek türleri dağılımı Tablo 2’de verilmiştir.

En etkili antibiyotikler yatan hastalarda aminoglikozit ve karbapenemler, ayakta hastalarda ise amikasin, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem ve seftazidim olarak tespit edilmiştir. Yıllara göre duyarlılıklara bakıldığında yatan hastalarda seftazidim, piperasilin-tazobaktam, gentamisin ve amikasin duyarlılığında artış, ayakta hastalarda amikasin duyarlılığında artış, piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılığında ise azalma görülmüştür. Yatan ve ayakta hastalara ait yıllara göre antibiyotik duyarlılıkları Tablo 3’te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Antimikrobiyal direncinin global bir sorun olduğu, gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyadaki insanları etkilediği bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonlarında uygun olmayan başlangıç antimikrobiyal tedavisi ve/veya uygun tedavinin gecikmesi mortalitenin artması ve hastanede kalış süresinin uzamasıyla ilişkili bulunmuştur. Etkili ampirik antimikrobiyal tedavinin erken başlamasının önemi vurgulanmıştır. Buna rağmen ampirik tedavi kararının bu mikroorganizmanın gösterdiği direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle zor olduğu bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarında öncelikli ola-

arak kullanılan antimikrobiyallerin yıllara göre duyarlılık değişimi belirlenerek ampirik antibiyotik kullanım politikası oluşturmada yardımcı olmak amaçlanmıştır.

Laboratuvarlardaki süreyans çalışmalarında CLSI veya EUCAST gibi kuruluşların standartlarının uygulanması gerektiği bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda 2015 yılına kadar CLSI, 2015 sonrası EUCAST standartları uygulanmıştır.

Farklı çalışmalarda *P.aeruginosa* izole edilen örneklerin geldiği kliniklerin ilk sırasında yoğun bakım ünitelerinin olduğu bildirilmiştir^(3,9,17). Bizim çalışmamızda yatan hastalarda yoğun bakım üniteleri ilk sıradayken, ayakta hastalarda ise pediatri polikliniğinin başta geldiği bulunmuştur. Yatan hastalarda *P.aeruginosa*'nın en sık izole edildiği örnek türünün başında solunum örneklerinin geldiği vurgulanmıştır^(2,4,6,10,14,17). Bu çalışmada *P.aeruginosa* yatan hastalarda en sık solunum yolu örneklerinden, ayakta hastalarda ise idrar örneklerinden izole edilmiştir.

Çok sayıda çalışmada *P.aeruginosa* için en etkili antibiyotik kolistin ve amikasin olduğu bildirilmiştir^(6,8,10,14,16,17). Sader ve ark.⁽¹⁴⁾ 2012-2015 yılları arasında antibiyotik duyarlılık oranlarında değişiklik olmadığını bildirmiştir. Hu ve ark.⁽⁷⁾ 2005-2014 yıllarını kapsayan verilerinde tüm antimikrobiyallerin duyarlılığında azalma gözlediklerini bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise yıllara göre karşılaştırıldığında karbapenem ve kinolon direncinde artış tespit edildiği bildirilmiştir⁽³⁾. Demirdal ve ark.⁽⁴⁾ beş yıllık değerlendirmelerinde seftazidim, sefoperazon/sulbaktam ve aztreonam için yüksek direnç saptadıklarını, en duyarlı

antibiyotiklerin ise amikasin, kolistin ve netilmisin olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda en etkili antimikrobiyal olarak yatan hastalarda amikasin ve kolistin, ayakta hastalarda amikasin ve karbapenemler bulunmuştur. Yatan hastalarda seftazidim, piperasilin-tazobaktam, gentamisin ve amikasin duyarlılığında artış gözlenmiştir. Ayaktan hastalarda ise amikasin duyarlılığı artarken, piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılığı azalmıştır. Diğerlerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Dünyada antibiyotik direnç oranları bölgesel farklılıklar göstermektedir. *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde önde gelen antibiyotiklerden olan karbapenem direncine bakıldığında Türkiye'de^(1,17) % 19.5-37. Kuzey Amerika'da^(11,14,18) % 13-23.2. Güney Amerika'da^(10,12) % 42.8-62.8. Asya-Kuzey pasifik'de^(2,6,7,12,16) % 0-86.2. Avrupa'da^(5,12,13) % 14.5-39.7. Ortadoğu ve Afrika'da^(12,15) % 15.8-36.7 gibi birbirinden farklı oranlar bildirilmiştir. Çalışmamızda ise yatan hastalarda % 20'nin altında, ayakta hastalarda % 10'nun altında karbapenem direnci görülmüştür.

Antibiyotik direnç oranları kıtasal farklılıkların yanı sıra daha bölgesel alanlarda hatta her hastanede farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca antimikrobiyal duyarlılık oranlarında sürekli değişim olduğu da göz önüne alınmalıdır. Klinik sonucun optimize edilmesi için etkili antimikrobik tedavinin hızlı başlanması gerektiği de düşünüldüğünde her hastane duyarlılık oranlarını sürekli izlemelidir. Böylece ampirik antibiyotik seçiminde ve uygun tedavi belirlenmesinde rehber oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Atici S, Soysal A, Kepenekli Kadayıfci E ve ark. Healthcare-associated infections in a newly opened pediatric intensive care unit in Turkey: results of four-year surveillance, *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(3):254-9.
<https://doi.org/10.3855/jidc.7517>
2. Chander A, Raza MS. Antimicrobial susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates at a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal, *Asian J Pharm Clin Res*. 2013;6(3):235-8.
3. Çelik C, Gözel MG, Uysal EB, Bakıcı MZ, Gültürk E. Antimicrobial resistance patterns of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from blood stream infections: six-year evaluation, *Klinik Derg*. 2013;26(3):108-12.
<https://doi.org/10.5152/kd.2013.31>
4. Demirdal T, Şen P, Yula E, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme, *Ortadoğu Medical Journal*. 2017;9(3):108-12.
<https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.265426>
5. Fransén J, Huss FR, Nilsson LE, Rydell U, Sjöberg F, Hanberger H. Surveillance of antibiotic susceptibility in a Swedish Burn Center 1994-2012, *Burns*. 2016;42(6):1295-303.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.01.025>
6. Hong JS, Kim JO, Lee H, Bae IK, Jeong SH, Lee K. Characteristics of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Korea, *Infect Chemother*. 2015;47(1):33-40.
<https://doi.org/10.3947/ic.2015.47.1.33>
7. Hu FP, Guo Y, Zhu DM et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014, *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl 1):9-14.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.001>
8. Kim HS, Park BK, Kim SK et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study, *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):500.
<https://doi.org/10.1186/s12879-017-2597-0>
9. Köse Ş, Atalay S, Ödemiş İ, Adar P. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg*. 2014;28(3):100-4.
10. Matos EC, Matos HJ, Conceição ML, Rodrigues YC, Carneiro IC, Lima KV. Clinical and microbiological features of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units, *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(3):305-11.
<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0446-2015>
11. Munson E, Block TK, Bowles EJ et al. Surveillance of Wisconsin antibacterial susceptibility patterns, *WMJ* 2016;115(1):29-36.
12. Nichols WW, de Jonge BL, Kazmierczak KM, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro susceptibility of global surveillance isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime-avibactam (INFORM 2012 to 2014), *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4743-9.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00220-16>
13. Rodloff AC, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among European gram-negative and gram-positive isolates collected as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial (2004-2014), *Chemotherapy*. 2017;62(1):1-11.
<https://doi.org/10.1159/000445022>
14. Sader HS, Huband MD, Castanheira M, Flamm RK. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility results from four years (2012 to 2015) of the international network for optimal resistance monitoring program in the United States, *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;23:61(3). pii: e02252-16.
15. Tadesse BT, Ashley EA, Ongarello S et al. Antimicrobial resistance in Africa: a systematic review, *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):616.
<https://doi.org/10.1186/s12879-017-2713-1>
16. Tran GM, Ho-Le TP, Ha DT et al. Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: a study in Vietnam, *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):429.
<https://doi.org/10.1186/s12879-017-2529-z>
17. Tümer S, Kirişçi Ö, Özkaya E, Çalışkan A. Antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*

nosa strains isolated from various clinical specimens, ANKEM Derg. 2015;29(3):99-104.

<https://doi.org/10.5222/ankem.2015.099>

18. Walkty A, Lagace-Wiens P, Adam H et al. Antimicrobial susceptibility of 2906 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates obtained from patients

in Canadian hospital over a period of 8 years: Results of the Canadian Ward surveillance study (CANWARD), 2008-2015, *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;87(1):60-3.

<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.003>