

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Nural CEVAHİR, İlknur KALELİ, Melek DEMİR, Süal ÖZTÜRK, Ergun METE

ÖZET

Ocak 1998 - Ocak 2002 arasında laboratuvarımıza gönderilmiş olan çeşitli klinik örneklerden izole edilen 594 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotiklere direnç oranları değerlendirilmiştir.

Antibiyotik duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon metodu ile araştırılmıştır. *Pseudomonas* suşlarının 87'si poliklinik, 507'si ise yatan hastalara aitti. *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik direnç oranları poliklinik ve yatan hastalar için sırasıyla amikasine % 47.1 ve % 54.2; seftazidime % 52.9 ve % 64.7; sefoperazona % 56.3 ve % 71.8; piperasiline % 42.5 ve % 50.5; piperasilin/tazobaktama % 28.7 ve % 34.5; siprofloksasine % 36.8 ve % 37.1; meropeneme % 33.3 ve % 43.8; imipeneme % 28.7 ve % 37.3 olarak bulunmuştur.

P.aeruginosa'da incelenen antibiyotiklere direnç oldukça yüksek bulunmuştur. En etkili antibiyotikler olarak piperasilin/tazobaktam, imipenem ve siprofloksasin bulunmuştur. Seftazidim ve sefoperazona ise düşük oranda duyarlılık saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik direnci

SUMMARY

Evaluation of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa strains isolated from various clinical specimens.

In this study, we investigated antibiotic resistance of 594 *P.aeruginosa* strains which were isolated from various clinical specimens sent to our laboratory between January 1998 and January 2002.

Antibiotic susceptibility was determined according to NCCLS standards by disk diffusion technique. 87 strains were isolated from outpatients and 507 from hospitalized patients. Antibiotic resistance rates were found 47.1 % and 54.2 % to amikacin; 52.9 % and 64.7 % to ceftazidime; 56.3 % and 71.8 % to cefoperazone; 42.5 % and 50.5 % to piperacillin; 28.7 % and 34.5 % to piperacillin/ tazobactam; 36.8 % and 37.1 % to ciprofloxacin; 33.3 % and 43.8 % to meropenem; 28.7 % and 37.3 % to imipenem in strains from outpatients and from inpatients, respectively.

P.aeruginosa strains were found highly resistant to all antibiotics tested. Piperacillin/tazobactam, imipenem and ciprofloxacin were found as the most effective antibiotics for the strains tested. Ceftazidime and cefoperazone were found as the least effective antimicrobial agents.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance

GİRİŞ

Pseudomonas cinsi bakteriler toprakta ve suda yaşayan Gram negatif, nonfermentatif, aerop çomaklardır. *Pseudomonas* cinsinde en sıklıkla izole edilen insan patojeni *Pseudomonas aeruginosa*'dır (7). *P.aeruginosa* daha çok hastane infeksiyonu şeklinde olmak üzere, immun yetmezliği olanlarda, malign veya metabolik hastalığı bulunanlarda, uzun süre kemoterapi ve radyoterapi alanlarda, yaşlılarda, ağır yanıklı kişilerde en önemli infeksiyon etkenlerinden biridir. Bu tip olgularda *P.aeruginosa*, lokalize yaradan, pnömoni ve menenjitte kadar geniş bir hastalık tablosuna sahiptir (7,8,15).

Bu infeksiyonlar hastane ortamında gittikçe artmaktadır. Bu ortamda bakteriler hem daha kolay barınma olanakları bulmakta hem de dirençli suşlar artmaktadır (8,15). *P.aeruginosa* suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda en önemli sorun, antibiyotiklere direncin çabuk gelişmesi ve yüksek oranlarda olmasıdır (1,10).

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direncinin araştırılması amaçlanmıştır.

* XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (30 Eylül - 5 Ekim 2002, Antalya).

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 1998 ile Ocak 2002 arasında 507'si yatan hastalardan, 87'si poliklinik hastalarından olmak üzere çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 594 *Paeruginosa* suşunun antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

İzolatların her biri klasik bakteriyolojik yöntemlerle (12) veya BBL Crystal E/NF (Becton-Dickinson) identifikasyon kiti ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılığı disk difüzyon testi ile NCCLS'in önerileri doğrultusunda yapılmıştır (13). Kontrol suşu olarak *Paeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

İzole edilen 594 *Paeruginosa* suşunun 275'i yoğun bakım ünitesinden, 122'si cerrahi bölümlerden, 98'i pediatri'den, 91'i dahili bölümlerden, 8'i ise çocuk cerrahisinden gelen örneklerdendi. Suşların 199'u trakeal aspirat, 133'ü idrar, 96'sı yara, 49'u balgam, 40'ı entübasyon kanülü, 39'u kan, 12'si göz sürüntüsü, 10'u kateter, 6'sı göbek sürüntüsü, 5'i BOS, 4'ü batın içi sıvısı, 1'i kulak akıntısı kültürlerinden

izole edilmiştir. Beşyüzdoksandört *Paeruginosa* suşunun 413 (% 69.5)'ü sefoperazona, 374 (% 63.0)'ü seftazidime, 316 (% 53.2)'si amikasin, 294 (% 49.5)'ü piperasiline, 251 (% 42.3)'i meropenem, 220 (% 37.0)'si siprofloksasine, 214 (% 36.0)'ü imipenem, 200 (% 33.7)'ü piperasilin/tazobaktam dirençli bulunmuştur (Tablo).

TARTIŞMA

Paeruginosa gün geçtikçe infeksiyonlarının tedavisi daha da güçleşen mikroorganizmalardandır. Direncin yaygınlığı, birden fazla direnç paterninin bir arada bulunabilmesi ve tedavi sırasında direnç geliştirebilme özelliği belirli bir tedavi rejimi sunulmasını güçleştirmektedir (2).

Paeruginosa, farklı gruptaki birçok antibiyotiğe direnç göstermektedir. Her antibiyotik grubuna karşı direnç mekanizması farklıdır (9). *Paeruginosa* suşları, hücre duvarında bulunan ve bariyer görevi yapan bir mekanizma varlığı ve antibiyotiklere etkili enzimler ürettiğinden dolayı yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe dirençlidir (9, 10, 15).

Paeruginosa'ların β -laktam antibiyotiklere direnci, sıklıkla β -laktamaz enzimlerine bağlıdır. β -laktam antibiyotiklere karşı β -laktamazlar dışında dış membran proteinlerine bağlı direnç de gözlenmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç ya dış membran geçirgenliğindeki azalma ya da antibiyotiğin geri pompalanmasına bağlıdır. Kazanılan di-

rençte ise en önemli mekanizma sefalosporinazın aşırı sentezlenmesidir (9, 10). Bu çalışmada *Paeruginosa* suşlarında sefoperazon ve seftazidime yüksek oranda direnç tesbit edilmiştir. Sefoperazona yatan hasta ve poliklinik hastalarının suşlarında direnç oranları sırasıyla % 71.8 ve % 56.3 olarak, seftazidime ise % 64.7 ve % 52.9 olarak tesbit edilmiştir. Kaleli ve ark. (11)'nin 1997 yılında aynı hastanede yaptıkları çalışmada sefoperazona yatan hasta ve poliklinik hastalarının suşlarında sırasıyla % 55 ve % 37, seftazidime ise % 27 ve % 25 oranlarında daha düşük direnç tesbit edilmiştir. Ülkemizde yapılmış çeşitli çalışmalarda seftazidime Demirci ve ark. (5) % 33 oranında, Özgenç ve ark. (14) yatan hastalarda % 16, yoğun bakım hastalarında ise % 75 oranında, Aydoğan ve ark. (3) ise % 53 oranında direnç tesbit etmişlerdir. Yılmaz ve ark. (21) sefoperazona % 53 oranında direnç saptamışlardır.

Tablo. *Paeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları [n (%)].

Antibiyotikler	Yatan hasta (n: 507)	Poliklinik hastası (n:87)	Toplam (n:594)
Amikasin	275 (54.2)	41 (47.1)	316 (53.2)
Seftazidim	328 (64.7)	46 (52.9)	374 (63.0)
Sefoperazon	364 (71.8)	49 (56.3)	413 (69.5)
Piperasilin	256 (50.5)	38 (42.5)	294 (49.5)
Piperasilin / tazobaktam	175 (34.5)	25 (28.7)	200 (33.7)
Siprofloksasin	188 (37.1)	32 (36.8)	220 (37.0)
Meropenem	222 (43.8)	29 (33.3)	251 (42.3)
İmipenem	189 (37.3)	25 (28.7)	214 (36.0)

Çalışmamızda piperasiline, yatan ve poliklinik hastası suşlarında % 50.5 ve % 42.5 oranında direnç saptanmıştır. Kaleli ve ark. (11) sırasıyla % 42 ve % 34 oranında daha düşük direnç saptamışlardır. Yapar ve ark. (20) % 31 oranında, Demirci ve ark. (5) % 54 oranında direnç tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızda piperasilin/tazobaktama direnç oranları yatan ve poliklinik hastası suşlarında % 34.5 ve % 28.7 olarak saptanmıştır. Aydoğan ve ark. (3) yatan hastalarda % 68 oranında direnç tesbit etmişlerdir. Bal ve ark. (4) piperasiline % 44 oranında direnç saptarken, piperasilin/tazobaktama % 29 oranında daha düşük bir direnç saptamışlardır.

Karbapenemlere karşı dirençte dış membran proteinlerine bağlı direnç ve enzimatik direnç birlikte rol oynayabilmektedir (9,15). Bu çalışmada meropeneme yatan ve poliklinik hastası suşlarında sırasıyla % 43.8 ve % 33.3, imipeneme ise sırasıyla % 37.3 ve % 28.7 oranında direnç tesbit edilmiştir. Kaleli ve ark. (11) imipeneme sırasıyla % 9 ve % 3 oranında oldukça düşük direnç saptamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Demirci ve ark. (5) % 7, Özgenç ve ark. (14) yatan hastalarda % 11, poliklinik hastalarında % 3 ve yoğun bakım hastalarında ise % 66 direnç tesbit etmişlerdir. Sader ve ark. (17) ise % 30 - % 40 oranında direnç tesbit etmişlerdir. Yurt dışında yapılmış olan çeşitli çalışmalarda imipeneme direncin gittikçe arttığı bildirilmiştir (6,16,17).

P.aeruginosa'da aminoglikozidlere direnç, aminoglikozidler modifiye eden enzimler ve hücre geçirgenliğinin azalmasına bağlıdır (9). Çalışmamızda amikasine yatan hasta suşlarında % 54.2, poliklinik hastası suşlarında ise % 47.1 oranında direnç tesbit edilmiştir. Kaleli ve ark. (11) yatan hastada % 22, poliklinik hastasında % 9 gibi oldukça düşük direnç saptamışlardır. Yapılmış çeşitli çalışmalarda; Tunçbi-

lek ve ark. (19) % 10, Yapar ve ark. (20) % 12, Demirci ve ark. (5) %15, Özgenç ve ark (14) yatan hastalarda % 30, poliklinik hastalarında % 11, yoğun bakım ünitesinde % 69 oranında amikasine karşı direnç tesbit etmişlerdir.

P.aeruginosa'nın başlangıçta duyarlı olduğu kinolon grubu antibiyotiklere de günümüzde direncin artmakta olduğu görülmektedir. Kinolonlara direnç en fazla dış membran proteinlerindeki değişikliklere, daha nadir olarak da DNA girazdaki değişikliklere bağlı olabilmektedir (9). Çalışmamızda siprofloksasine yatan ve poliklinik hastalarında sırasıyla % 37.1 ve % 36.8 oranında direnç tespit edilmiştir. Kaleli ve ark. (11) ise sırasıyla % 18 ve % 6 oranında daha düşük direnç saptamışlardır. Demirci ve ark. (5) % 12, Yapar ve ark (20) % 35, Özgenç ve ark (14) yatan hastalarda % 25, poliklinik hastalarında % 44, yoğun bakım hastalarında ise % 66 oranında, Tunçbilek ve ark. (19) % 36 oranında siprofloksasin direnci olduğunu tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızda en yüksek direnç seftazidim ve sefoperazona tesbit edilmiştir. En etkili antibiyotiklerin ise piperasilin/tazobaktam, imipenem ve siprofloksasin olduğu belirlenmiştir. Hastanemizde 1997 yılında yapılmış çalışmanın verileriyle karşılaştırdığımızda direnç oranlarımızın bu süreçte arttığı gözlenmiştir. Ayrıca yatan hastalar ile poliklinik hastalarından izole edilen suşların direnç oranları karşılaştırıldığında; yatan hastalardan izole edilen suşların direnç oranlarının biraz daha fazla olduğu görülmüştür. Direnç oranlarımızın yüksek olmasının, bu suşların çoğunluğunun yoğun bakım ünitesinde yatan ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalara ait olmasından kaynaklanmış olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Alonso A, Campanario E, Martinez JL: Emergence of multi-drug-resistant mutants is increased under antibiotic selective pressure in *Pseudomonas aeruginosa*, *Microbiology* 145:2857 (1999).
- 2- Arman D: Gram negatif çomak infeksiyonlarında güncel tedavi yaklaşımları, *ANKEM Derg* 15:421 (2001).
- 3- Aydoğan H, Küçükkaaslan A, Saraçlı MA, Özyurt M, Başustaoglu A: GATA Mikrobiyoloji Kliniğinde izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnç durumları, XXIX. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program ve Özet Kitabı*, s. 376, Antalya (2000).
- 4- Bal Ç, Altun B, Aydın D, Ağı Ö: *Pseudomonas* suşlarında piperasilin/tazobaktam etkinliği, *İnfeksiyon Derg* 10:235 (1996).
- 5- Demirci M, Yorgancıgil B, Arda M: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 15:30 (2001).
- 6- ElAmari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C: Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 33:1859 (2001).
- 7- Erdem B: *Pseudomonas*'lar, "Ustaçelebi Ş (ed): *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*" kitabında s. 551, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
- 8- Gilligan PH: *Pseudomonas* and *Burkholderia*, "Murray PR, Baron JE, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed." kitabında s. 509, ASM Press, Washington, D.C. (1995).
- 9- Gür D: Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif nonfermentatif basiller ve antibiyotiklere direnç sorunu, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 3:33 (1999).
- 10- Henwood CJ, Livermore DM, James D, Warner M and The *Pseudomonas* Study Group: Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: results of a UK survey and evaluation of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy disk susceptibility test, *J Antimicrob Chemother* 47:789 (2001).

- 11- Kaleli İ, Özen N, Şengül M, Akşit F: Pseudomonas suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı, *PAÜTF Derg* 3:124 (1997).
- 12- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: The nonfermentative Gram-negative bacilli, "*Diagnostic Microbiology, 5. ed*" kitabında s. 253, Lippincott, Philadelphia (1997).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, M2-A6, Vol 17, No: 1*, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1997).
- 14- Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A: Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 16:179 (2002).
- 15- Pollack M: Pseudomonas aeruginosa, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed.*" kitabında s. 1980, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 16- Sader HS, Cerbara EF, Luz D, Hashimoto A: Evaluation of the cephalosporins, cefepime, cefpirome and ceftazidime, against clinical isolates of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa, *Braz J Infect Dis* 3:231 (1999).
- 17- Sader HS, Jones RN, Gales AC, Winokur P, Kugler KC, Pfaller MA, Doern GV: Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin America medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997, *Diagn Microbiol Infect Dis* 32:289 (1998).
- 18- Sanders CC, Peyret M, Moland ES, Shubert C, Thomson KS, Boeufgras JM, Sanders Jr WE: Ability of the VITEK 2 advanced expert system to identify β -lactam phenotypes in isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa, *J Clin Microbiol* 38:570 (2000).
- 19- Tunçbilek S, Tezeren D, Balaban N, Öztürk S, Işılak İ: Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa'ların invitro antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 12:361 (1998).
- 20- Yapar N, Ulusoy S, Arda B, Tünger A: Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa kökenlerinde beta-laktamaz aktivitesi ve antibiyotik direnci, *İnfeksiyon Derg* 13:51 (1999).
- 21- Yılmaz S, Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Güdücüoğlu H, Dalkılıç AE, Berktaş M: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antimikrobial ajanlara duyarlılığı, *9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* kitabında s. 217, Antalya (1999).