

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARI

Hatice TÜRK DAĞI¹, Uğur ARSLAN², Duygu FINDIK², İnci TUNCER²

¹Batman Bölge Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, BATMAN

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Pseudomonas aeruginosa ciddi hastane infeksiyonlarına yol açabilen ve yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe karşı dirençli önemli bir patojendir. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direncinin belirlenmesidir.

Çalışmada 2008-2009 yıllarında kan kültürlerinden izole edilen 92 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotiklere direnci retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 BD Otomatize Sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile, kolistin duyarlılığı ise otomatize sistem (Phoenix Becton Dickinson ID) ile belirlenmiştir.

Direnç oranları amikasin ve piperasilin/tazobaktam % 18, piperasiline % 25, siprofloksasine % 28, imipeneme % 30, seftazidime % 32, gentamisine % 35, sefepime % 41 ve sefotaksime % 91 olarak saptanmıştır. Kolistine direnç tespit edilmiştir. Kolistin, amikasin ve piperasilin/tazobaktamın diğer antibiyotiklere göre daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, kan kültürü, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Antibiotic Resistance Rates in *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Blood Cultures

Pseudomonas aeruginosa is an important nosocomial pathogen which causes serious hospital infections and is resistant to many commonly used antibiotics. This study aims to determine the antibiotic resistance of *P.aeruginosa* strains isolated from bloodstream infections in our hospital.

Antibiotic resistance of *P.aeruginosa* strains isolated from blood cultures in 2008-2009 years were assessed retrospectively. The isolates were identified by conventional methods and Phoenix 100 BD automated system (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks). Antibiotic susceptibility test was performed by Kirby-Bauer disk-diffusion method according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), colistin susceptibility test was performed by Phoenix 100 BD automated system (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks).

The antibiotic resistance rates of the strains were found to be 18 % for amikacin and piperacillin/tazobactam, 25 % for piperacillin, 28 % for ciprofloxacin, 30 % for imipenem, 32 % for ceftazidim, 35 % for gentamicin, 41 % for sefepim and 91 % for cefotaxime. Colistin resistance was not determined. The results indicated that colistin, amikacin and piperacillin/tazobactam had been more active agents than other antibiotics.

Keywords: antibiotic resistance, blood culture, *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa minimal üreme koşullarında bile üreyebilmesi, doğada yaygın olarak bulunması, değişik virulans faktörlerinin

yanısıra, doğal olarak varolan ve geliştirdiği direnç mekanizmaları ile oldukça önemli bir bakteridir⁽²⁴⁾. *P.aeruginosa* sağlıklı insanlarda kommensal olarak bulunabilmekte ve nadiren hastalığa sebep olmaktadır. Yoğun bakım ünite-

İletişim adresi: Hatice Türk Dağı, Batman Bölge Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, BATMAN

Tel: (0488) 221 07 05/1306, GSM: (0505) 253 36 38

e-posta: haticeturkdagi@yahoo.com

Alındığı tarih: 19.04.2011, yayına kabul: 15.06.2011

leri, yanık üniteleri, mekanik ventilatörler, kanser kemoterapisi uygulanan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan birimlerde daha fazla kolonize olmakta ve bu durum invaziv enfeksiyonlara yol açmaktadır⁽⁵⁾.

P.aeruginosa'ya bağlı bakteremi kliniği diğer Gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteremilerden farksız olmakla birlikte bu olgularda mortalite oranları daha yüksektir⁽¹⁴⁾. *P.aeruginosa*'nın sorumlu olduğu hastane enfeksiyonları arasında yer alan pnömoniler ve septisemilerde ölüm oranı % 30'lara ulaşmaktadır. *P.aeruginosa*'nın dirençli suşlarının neden olduğu, mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksek olan enfeksiyonlar için etkili antibiyotik seçimi klinik önem taşımaktadır⁽⁷⁾.

Bu çalışmanın amacı, hastanede yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direncinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2008-2009 yıllarında kan kültürlerinden izole edilen 92 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Kan kültürleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) tam otomatik kan kültür cihazında takip edilmiştir. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden EMB (eozin metilen mavisi) ve % 5 koyun kanlı agara pasaj ekimleri yapılmıştır. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, oksidaz testi, fermentasyon özelliği, pigment oluşturma) ve Phoenix 100 BD otomatize sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılık testi Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile⁽⁶⁾, kolistin duyarlılığı ise otomatize sistem (Phoenix Becton Dickinson ID) ile belirlenmiştir. Kontrol suşu olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Suşların izole edildiği kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Suşların birinci sıklıkta iç hastalıkları kliniği ve yoğun bakım servisinden, ikinci sırada ise göğüs hastalıkları yoğun bakımından izole edildiği tespit edilmiştir. Suşların antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de sunulmuştur. Kolistine direnç saptanmazken suşlara en etkili diğer antibiyotiklerin % 18 direnç oranı ile amikasin ve piperasilin/tazobaktam olduğu belirlenmiştir. En yüksek direnç oranı % 91 ile sefotaksime saptanmıştır.

Tablo 1. 92 *P.aeruginosa* suşunun izole edildikleri klinikler.

Klinik	n (%)
İç hastalıkları kliniği ve yoğun bakım	18 (20)
Göğüs hastalıkları yoğun bakım	16 (17)
Pediyatri kliniği ve yoğun bakım	16 (17)
Nöroloji kliniği ve yoğun bakım	12 (13)
Reanimasyon ünitesi	8 (9)
Acil servis ve acil yoğun bakım	7 (8)
Göğüs cerrahisi	4 (4)
Kalp damar cerrahisi yoğun bakım	3 (3)
Diğer klinikler	8 (9)

Tablo 2. 92 *P.aeruginosa* suşunda antibiyotiklere direnç.

Antibiyotikler	Dirençli suş sayısı	Direnç oranı (%)
Kolistin*	0	(0)
Amikasin	17	(18)
Piperasilin/tazobaktam	17	(18)
Piperasilin	23	(25)
Şiprofloksasin	26	(28)
İmipenem	28	(30)
Seftazidim	29	(32)
Gentamisin	32	(35)
Sefepim	38	(41)
Aztreonam	43	(47)
Sefotaksim	84	(91)

*Kolistine 34, diğerlerine 92 suş denenmiştir.

TARTIŞMA

Nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında *P.aeruginosa* pek çok antibiyotiğe dirençli olması nedeniyle özel bir yer tutar. Antibiyotiklere direnç gelişim oranı o hastanenin yapısı, hastaların özellikleri, hastanedeki invaziv girişim spektrumu ve sıklığı ve en önemlisi antibiyotik kullanım politikasına göre değişmektedir⁽⁹⁾.

P.aeruginosa genetik olarak birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olmasının yanı sıra, kemoterapi sırasında da çoklu dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir. Bu direnç mekanizmalarının başlıcaları; beta-laktamazların salınması, dış membran geçirgenliğinin azalması, aktif dışa pompalama sistemleridir. Aktif pompalama sistemleri kromozomal beta-laktamazlar ile beraber ya da ayrı olarak aktif hale gelirse karbapenemler de dahil birçok antibiyotiğe tek tek ya da çoğul direnç oluşur. Daha da önemlisi bu sistem tedavi sırasında aktif hale gelebilmekte ve böylece çoğul dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir⁽¹¹⁾.

Karbapenemler, bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu etkin beta-laktam antibiyotikler olarak bilinmekle birlikte, özellikle son dönemlerde *Pseudomonas* izolatlarında görülen karbapenem direncinin sorun yaratabileceği göz ardı edilmemelidir⁽¹³⁾. Bu çalışmada imipenem direnci % 30 olarak tespit edilmiştir. Hastanemizde 2009 yılında hastane infeksiyonlarından izole edilen *Pseudomonas* suşlarında imipeneme direnç oranı % 46 olarak saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Ülkemizde bu konu ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmalarda % 15-38 arasında değişen farklı sonuçlar tespit edilmiştir^(2,8,9,10,21,25).

Son yıllarda dirençli *Acinetobacter baumannii*, *P.aeruginosa* veya *Klebsiella pneumoniae* bakterilerinin neden olduğu infeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* infeksiyonlarında kolistin tedavisi yeniden gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmıştır⁽¹⁾. Çalışmamızda *P.aeruginosa* izolatlarında, kolistin (% 100) etkili antibiyotiktir. Başkent Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada *P.aeruginosa*'nın kolistine duyarlılık oranı % 89 bulunmuştur⁽²³⁾.

P.aeruginosa infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler sıklıkla aminoglikozidlerle kombine edilerek kullanılmaktadır. Aminoglikozidler arasında amikasin, daha az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle *Pseudomonas* ve diğer Gram negatif bakteri infeksiyonlarında grubun diğer üyelerine kıyasla daha etkindir⁽²²⁾. Bu çalışmada amikasine % 18 direnç oranı tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda % 12-44 arasında değişen oranlar

da direnç saptanmıştır^(16,18,25).

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotiklerden biri seftazimidir. Çalışmamızda seftazimid direnci % 32 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda seftazimid direnci % 23-40 arasında değişmektedir^(2,8,10,17,25).

Kinolonlar, *P.aeruginosa* ve diğer Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde sık tercih edilen ilaçlardandır. Bu çalışmada siprofloksasine karşı saptanan direnç oranı % 28'dir. Dündar ve Sönmez Tamer⁽⁸⁾ tarafından yapılan bir çalışmada siprofloksasine % 34 ve levofloksasine % 32 oranlarında direnç saptanmıştır. *P.aeruginosa* suşlarında siprofloksasine karşı % 15-60 arasında oldukça farklı direnç oranları bildirilmektedir^(3,4,10,25).

Çalışmamızda piperasilin/tazobaktam direnci % 18 olarak tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda % 25-44 arasında sonuçlar bildirilirken^(8,10,12,16,18,19) yurt dışında yapılan bir çalışmada % 9.4 gibi düşük direnç oranı saptanmıştır⁽²⁰⁾.

Sonuç olarak hastanemizde kan kültürlerinden izole ettiğimiz *P.aeruginosa* suşlarında ülke genelinde ve tüm dünyada olduğu gibi yüksek oranda antimikrobiyal direnç ve çoğul direnç özellikleri görülmektedir. Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından yararlıdır. Bu veriler ışığında ve hastane infeksiyonları kontrol komitelerinin önerileri doğrultusunda antibiyotik kullanılmalıdır. Artan direnç oranlarının önüne geçebilmek ve dirençli bakteri yayılımını engellemek için antibiyotik kontrol komitesi tarafından rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akalın H. Kolistin, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):26-8.
2. Aktaş E, Terzi HA, Külah C, Cömert F. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi: çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık, *ANKEM Derg* 2010;24(4):188-92.
3. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere

- duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2004;18(3):145-8.
4. Baştürk S. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii Suşlarında Çeşitli Kinolon Grubu Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul (2005).
 5. Bonten M, Weinstein R. Transmission pathways of Pseudomonas aeruginosa in intensive care units don't go near the water, *Crit Care Med* 2002; 30(10):2384-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200210000-00037>
PMid:12394977
 6. Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, Document M100-S17, CLSI, Wayne (2007).
 7. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındış M. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(2):98-102.
 8. Dündar D, Sönmez Tamer G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antimikrobiyal direnci: üç yıllık değerlendirme, *ANKEM Derg* 2009;23(1):17-21.
 9. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G, Kaya A. Nozokomiyal Pseudomonas aeruginosa izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenemin MİK değerleri, *ANKEM Derg* 2004;18(1):28-31.
 10. Fidan I, Çetin Gürelilik F, Yüksel S, Sultan N. Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı, *ANKEM Derg* 2005;19(2):68-70.
 11. Gür D. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif nonfermentatif basiller ve antibiyotiklere direnç sorunu, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1999;3(1):33-9.
 12. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Tuncer İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2008;22(3):123-6.
 13. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy, *Curr Opin Invest Drugs* 2002;3(2):218-24.
PMid:12020049
 14. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology, 5th ed. p.357-67, Elsevier, Philadelphia (2005).
PMid:15770020
 15. Özdemir M, Erayman İ, Türk Dağı H, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2009;23(3):122-6.
 16. Özer B, Tatman-Otkun M, Memiş D, Oktun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(3):165-70.
 17. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A. Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2002;16(2):179-82.
 18. Özkalay N, Neval Ağuş, Cengiz A, Taneri N. Pseudomonas suşlarının antibiyotik duyarlılığındaki değişim, *ANKEM Derg* 2006;20(3):159-63.
 19. Pullukçu H, Aydemir Ş, Turhan A, Tünger A, Özinel MA, Ulusoy S. Normalde steril örneklerden soyutlanan Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(2):111-6.
 20. Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa in a tertiary care hospital, *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40(1):45-9.
PMid:17332906
 21. Şenbayrak Akçay S, Topkaya A, Oğuzoğlu N, Küçükercan M, Akın Ertem S, Göktaş P. Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa suşlarında imipenem ve meropenem duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(4):465-9.
 22. 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.
 23. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman S. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrugresistant strains of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii isolated from intensive care units, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):224-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.10.012>
PMid:16464562
 24. Yalçın NA. Nozokomiyal Gram-negatif çomak infeksiyonları, *Klinik Derg* 2000;13(Özel sayı):23-5.
 25. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk CE, Şahin İ. Pseudomonas aeruginosa izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi, *ANKEM Derg* 2006; 20(3):152-5.