

Klinik Çalışma

PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE SON İKİ YILDAKİ DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gül KARAGÖZ¹, Ayten KADANALI¹, Behiye DEDE¹, Şenol ÇOMOĞLU¹,
Sevda BABACAN ALTUĞ

ÖZET

Amaç: Pseudomonas aeruginosa hastane ortamında sık olarak infeksiyonlara yol açar. Yaygın antibiyotik direnci göstermesi nedeniyle yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bu nedenle antibiyotik direnç oranlarının ortaya konması ve ampirik tedavide bu oranların dikkate alınması önemlidir. Bu çalışmada hastanemizdeki son iki yıldaki P. aeruginosa suşlarına karşı antibiyotik direnç oranlarını ve yıllara göre değişimini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010 – Aralık 2011 arasında hastanede yatan hastalara ait örneklerden izole edilen 289 adet P. aeruginosa izolatu incelendi. Amikasin, seftazidim, siprofloksasin, kolistin, sefepim, gentamisin, imipenem, levofloksasin, meropenem ve piperasilin-tazobaktam dirençleri araştırıldı. Ayrıca yıllara göre direnç oranları karşılaştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: En duyarlı antibiyotikler kolistin ve amikasin, en dirençli antibiyotik ise piperasilin-tazobaktam olarak tespit edilmiştir. Ayrıca sefepim direncinde 2011 yılında bir önceki yıla göre gözlenen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.05).

Sonuç: Antibiyotik direnç oranları hastanelere farklılıklar gösterir. Bu nedenle her merkez kendi direnç oranlarını izlemeli ve ampirik tedavide bu verilerden faydalanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Pseudomonas aeruginosa, Antibiyotik direnci, Surveyans

SUMMARY

Objective: Pseudomonas aeruginosa frequently lead to infections in the hospital settings. They have high rate of morbidity and mortality since they are widely resistant to several antibiotics. Thus, it's important that reveal the rate of antibiotic resistance and considering this rate for empiric treatment. We aimed to evaluate the antibiotic resistance of P. aeruginosa strains isolated from our hospital during last two years, and it's changing according to the years.

Materials and Methods: A total of 289 P. aeruginosa specimens isolated between January 2010 and December 2011 were assessed. Resistance to amikacin, ceftazidime, ciprofloxacin, colistin, cefepime, gentamycin, imipenem, levofloxacin, meropenem ve piperacillin-tazobactam were investigated. The rates of antibiotic resistance were compared according to the years. The results were evaluated with statistical analysis.

Results: We found that the most susceptible antibiotics were colistin and amikacin, and the most resistant antibiotic was piperacillin-tazobactam. In addition, decreasing the resistance rate of cefepime in 2011 compared to the previous year was

1. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi:15.08.2012 -17.09.2012

statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: The rate of antibiotic resistance are different from one center to another. Thus, every clinic should follow its own rate of antibiotic resistance, and it should benefit from this data for empiric treatment.

Key Words: Pseudomonas aeruginosa, Antibiotic resistance, Surveillance

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa) virulansı oldukça yüksek non-fermenter gram-negatif basildir. Özellikle immün sistemi zayıf hastalarda, ventilatör ilişkili pnömoni başta olmak üzere birçok hastane kaynaklı enfeksiyona neden olması ve giderek artan antibiyotik direncinden dolayı dikkatlerin her zaman üzerinde olması gereken bir patojendir. Antibiyotik direncinin giderek artmasına sebep olan faktörlerden biri, antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımudur. Direnç gelişimini önlemek ve kontrol altına almak için antibiyotiklerin akılcı kullanılması şarttır¹. Uygun antibiyotiğin seçilmesinde verilen antibiyotiğin dozu, tedavi süresi, uygulama yolu ve beraberinde surveyans çalışmalarının yapılması çok önemlidir². Ciddi nozokomiyal enfeksiyonu olan hastalarda uygun ampirik antibiyotik başlanmasının önemi yüksektir³. Artan direnç, etkili antibiyotiklerin azalmasına neden olduğundan ampirik tedaviye karar verirken güncel kapsamlı ve doğru surveyans verilerine ihtiyaç vardır¹. Günümüzde çok ilaca dirençli P.aeruginosa enfeksiyonları farklı hastane birimlerinde yayılarak endemik durumdan epidemik duruma geçmektedir. Çok ilaca dirençli P.aeruginosa suşlarının prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermekte ve direnç oranlarında belirgin artış saptanmaktadır⁴.

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerinden izole edilen P.aeruginosa suşlarının son iki yıldaki antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır

GEREÇ YÖNTEM

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2010 - Aralık 2011 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen P. aeruginosa

suşları retrospektif olarak değerlendirildi. İdentifikasyon ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi için Vitec-2 (Biomerioux, Fransa) otomatize sistem kullanıldı. Ayrıca yıllara göre direnç oranları karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007, PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans, oran) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Yates düzeltmeli Ki kare test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

P. aeruginosa suşlarında test edilen antibiyotiklere direnç oranlarının yıllara göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir ve iki yılda da kolistine direnç tespit edilmemiştir. En yüksek direnç oranı ise piperasilin-tazobaktama karşı görülmüş olup 2010 ve 2011 yıllarında sırasıyla %29,8 ve %27 olarak tespit edilmiştir. Amikasin, seftazidim, imipenem ve meropenem dirençleri 2011 yılında bir önceki yıla göre azalmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sefepim direncinde 2011 yılında bir önceki yıla göre tespit edilen azalma ise istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Siprofloksasin, gentamisin ve levofloksasin dirençleri ise 2011 yılında artmış olup, bu artışlar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Uygun antibiyotiğin zamanında başlanması hastaların tedavisinin başarılı olmasında köşe taşlarından birisidir. Aksi takdirde mortalitede ciddi bir artış meydana gelir. Uygun ampirik tedavinin önündeki en önemli engellerden birisi çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmanın varlığıdır. Antibiyotik kullanımının kendisi çoklu ilaç direnci gelişimi için önemli bir nedendir. Uygun ampirik antibiyotik tedavi oranını yükseltmek, çoklu ilaç direnç gelişimine de neden olan gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmaya bağlıdır⁵.

Gereksiz antibiyotik kullanımının önüne

Antibiyotikler	2010 (n=107)		2011 (n=182)		p
	n	%	n	%	
[†] Amikasin (n=32)	14	%13.4	18	%9.9	0,521
Seftazidim (n=66)	25	%23.7	41	%22.5	0,870
[†] Siprofloksasin (n=53)	14	%13.4	38	%21	0,132
Kolistin (n=0)	0	%0	0	%0	0
Sefepim (n=40)	29	%26.8	11	%6.28	0,001**
Gentamisin (n=57)	20	%18.5	37	%20.4	0,735
İmipenem (n=47)	22	%20.6	25	%13.5	0,129
Levofloksasin (n=61)	22	%20.6	39	%21.6	0,861
Meropenem (n=72)	29	%26.8	43	%23.9	0,509
Piperasilin-tazobaktam (n=81)	32	%29.8	49	%27	0,586

Ki kare test; [†] Yates Continuity Correction test kullanıldı

**p<0,05

geçebilmek için surveyans çalışmaları ile belirlenen antibiyotik direnç oranları güncel tutulmalı ve bu çalışmaların sonuçlarına göre ampirik tedavi yaklaşımları düzenlenmelidir. Bu amaçla yapmış olduğumuz çalışmada *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin direnç oranları belirlenmiş olup en etkili antibiyotik kolistin olarak tespit edilmiş, direnç saptanmamıştır. Kolistinden sonra en etkili antibiyotik amikasin olup direnç oranı %9,9 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda amikasin direnci % 2-34 arasında rapor edilmiştir⁶⁻¹⁶. Çalışmamızdaki en yüksek direnç oranı ise %27 ile piperasilin-tazobaktam' da tespit edilmiş olup, bu oran Türkiye geneli verileri ile (%18-33) uyumludur⁶. Uluslararası çalışmalarda ise piperasilin-tazobaktam direnç oranları ülkemize daha az oranlarda rapor edilmiştir. Fransa' da yapılan bir çalışmada bu oran %22¹⁷, İspanya' da yapılan bir çalışmada ise % 15,2 olarak rapor edilmiştir¹⁸. Piperasilin-tazobaktam direncinin yüksek olması, hastanemizde bu antibiyotiğin ampirik tedavide yaygın kullanımından kaynaklandığı düşünülmektedir.

P. aeruginosa da karbapenem direnci Danimarka, Hollanda, İsveç, İsviçre ve Finlandiya'da %10 un altında iken Türkiye, Almanya, İtalya, Hırvatistan, Çek Cumhuriyeti ve Yunanistan da %25 in üzerinde rapor edilmiştir¹⁹. Bizim

çalışmamızda da meropenem direnci %23,9 olarak bulunmuştur.

Piperasilin-tazobaktam ve meropenem kadar olmasa da, seftazidim, levofloksasin, siprofloksasin ve gentamisin dirençleri de diğer antibiyotiklere daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu oranlar hastanemizde *P. aeruginosa* infeksiyonu düşünerek başladığımız ampirik antibiyotik tedavi protokolümüzle uyumluluk göstermektedir.

P. aeruginosa izolatlarında 2010 ile 2011 yıllarında tespit edilen antibiyotik direnç oranlarını karşılaştırdığımızda, iki yıl arasında ciddi bir değişiklik olmadığı, sadece sefepim direncinde 2011 yılında bir önceki yıla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebini 2011 yılında sefepim kullanım oranının düşük olmasına bağlamaktayız.

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde amikasin, sefepim gibi daha az oranda kullanılan antibiyotiklerin direnç oranlarının da düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuç antibiyotik kullanım oranı ile direnç gelişimi arasında doğru orantı olduğu bilgisini bir kez daha doğrulamaktadır.

Sonuç olarak antibiyotik direnç durumları bölgelere ve hastanelere farklılıklar gösterdiğinden her hastanede mikroorganizmaların antibiyotik direncinin izlenmesi ve ampirik tedavide bu verilerden faydalanılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Unal S, Garcia-Rodriguez JA. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;53(4):265-71.
2. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med*. 2003;31(2):608-16.
3. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs*. 2003;63(20):2157-68.
4. Acuner IC, Bayramoğlu G, Birinci A, Cekiç Cihan C, Bek Y, Durupınar B. Performance evaluation of VITEK 2 system in meropenem susceptibility testing of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(3):411-21.
5. Vogelaers D, De Bels D, Forêt F, Cran S, Gilbert E, Schoonheydt K, et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates--a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Apr;35(4):375-81.
6. Tuncoglu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg*. 2009;23(2):54-58.
7. Ardiç 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):145-148.
8. Dündar D, Tamer G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. *ANKEM Derg*. 2009;23(1):17-21
9. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey--a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother*. 2007 Dec;19(6):650-7.
10. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G, Kaya A. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenem MİK değerleri. *ANKEM Derg*. 2004; 18(1):28-31
11. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci. *ANKEM Derg*. 2004;18(1):1-4
12. Kalem F, Gündem SN, Feyzioğlu B, Arslan U, Tuncer İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg*. 2008; 22(3):123-126
13. Kireççi E, Sevinç İ. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2008;22(4):209-212
14. Özkalay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N. *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılığındaki değişim. *ANKEM Derg*. 2006;20(3):159-163
15. Öztürk CE, Albayrak HT, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. *ANKEM Derg*. 2010;24(3):117-123
16. Aktepe OC, Aşık G, Çetinkaya Z, Çiftçi İH, Altındiş M. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2010;40(4):225-231
17. Cavallo JD, Hocquet D, Plesiat P, Fabre R, Roussel-Delvallez M; GERPA (Groupe d'Etude de la Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques). Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials: a 2004 French multicentre hospital study. *J Antimicrob Chemother*. 2007 May;59(5):1021-4.
18. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of Multi-Drug Resistance and Appropriate Empirical Therapy on *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia 30-days Mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jul 2. [Epub ahead of print]
19. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill*. 2008 Nov 20;13(47). pii: 19045.