

Klinik Çalışma

Nozokomiyal Kökenli *Pseudomonas Aeruginosa* İzolatlarında Antibiyotiklere Direnç

Mustafa Berktaş, Aytekin Çıkman, Mehmet Parlak, Görkem Yaman, Hüseyin Güdücüoğlu

Özet

Pseudomonas aeruginosa, önemli hastane infeksiyonu etkenlerinden biri olup birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirme özelliği ile önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle çalışmada, nozokomiyal *P.aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ekim 2008-Şubat 2009 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örneklerden izole edilen 75 *P.aeruginosa* izolatı incelendi. *P.aeruginosa* izolatlarının izolasyonunda klasik yöntemler kullanıldı, kesin identifikasyonları ile antibiyotik duyarlılık testlerinde BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sisteminden yararlandı. *P.aeruginosa* izolatlarının 52'si trakea, 8'i yara, 5'i kan, 4'ü kulak, 3'ü idrar ve 3'ü diğer örneklerden izole edildi. Çalışma sonucunda suşların antibiyotiklere direnç oranları piperasiline % 79, gentamisine % 75, imipeneme % 60, aztreonama % 55, levofloksasine % 44, seftazidime % 40, siprofloksasine % 32 ve amikasinine % 9 olarak tespit edildi. Bölgemizde izole edilen nozokomiyal kökenli *P.aeruginosa* izolatlarında son on yıl içerisinde tedavide kullanılan antibiyotiklerden piperasiline karşı iki kat (%42'den %79'a), imipeneme karşı ise 4 kat (%14'den %60'a) direnç artışı geliştiği görülmektedir. *P.aeruginosa* izolatlarında antibiyotiklere karşı yüksek oranda saptanan bu direnç, infeksiyon kontrol programlarının etkin biçimde uygulanmasını ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesini gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, *pseudomonas aeruginosa*, nozokomiyal infeksiyon

Pseudomonas aeruginosa (*P.aeruginosa*), doğada yaygın olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif basildir. Özellikle hastanede yatan ve immun sistemi çeşitli nedenlerle zayıflamış olan hastalarda, pnömoni, bakteriyemi, yanık infeksiyonları, menenjit, beyin apsesi, endokardit, septik artrit, osteomyelit, deri ve yumuşak doku infeksiyonları gibi klinik tablolara neden olmaktadır (1, 2).

P.aeruginosa'nın nemli ortamları sevmesi, fiziksel ortamlara dayanıklı olması, üreyebilmesi için oldukça az besine ihtiyaç duyması, antiseptiklerden birçoğuna ve antibiyotiklere dirençli olması, distile suda dahi üreyebilmesi, bu

mikroorganizmanın dış ortamlarda ve özellikle hastane ortamında yaşamasını kolaylaştırmaktadır.

P.aeruginosa hastane infeksiyonları etkenleri içerisinde ilk sıralarda yer almakta ve oluşturduğu infeksiyonlarda yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir (3, 4).

P.aeruginosa; sabun, göz damlası, diyaliz sıvıları, solunum cihazları, ilaçlar, uygun koşullarda bekletilmeyen ağız açık dezenfektanlar, temizlik bezleri ve fırçalar, havalandırma cihazları, lavabolar, duş başlıkları ile hasta odalarındaki çiçekler aracılığıyla bulaşabilmekte ve hastane infeksiyonlarının % 10-30'undan sorumlu tutulmaktadır (4-7). Önemli bir nozokomiyal etken olan *P.aeruginosa* izolatlarının birçok antibiyotiğe yüksek oranda ve hızla direnç göstermesi nedeni ile yol açtığı infeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır (8-10).

P.aeruginosa antistafilokokal penisilinler, sulbaktam-ampisilin, amoksisilin-klavulanat, I. ve II. kuşak sefalosporinlerin tamamı ile bazı III. kuşak sefalosporinlere (sefotaksim, seftriakson), trimetoprim-sulfametaksazol ve nalidiksik aside

*Bu çalışma 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

Yazışma Adresi: Dr. Aytekin ÇIKMAN,
Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Van, TÜRKİYE
Tel: 0 432 216 47 11 (6002)

Makale Geliş Tarihi: 10.06.2010

Makale Kabul Tarihi: 14.04.2011

doğal olarak dirençlidir. Ayrıca izolatların çoğunda tetrasiklin, makrolidler, rifampin, kloramfenikol, sefiksim ve sefpodoksime karşı yüksek oranda direnç gelişimi gözlenir (2,5). Tedavi sırasında gelişen çoğul dirençli suşlarda betalaktamaz salınımı, dış membran geçirgenliğinin azalması ve aktif pompalama sistemleri gibi direnç mekanizmaları rol oynar (4,9,11). *P.aeruginosa* suşlarında beta-laktamaz üretimi, antibiyotik direnç gelişiminde en önemli mekanizmadır. Bunlar AmpC tipi beta-laktamaz sentezlenmesi, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve karbapenemazlar olarak sayılabilir. Aktif pompalama sistemlerinin, kromozomal beta-laktamazlar ile beraber ya da ayrı ayrı aktif hale geldiği durumlarda ise karbapenemler de dahil olmak üzere birçok antibiyotiğe direnç gelişimi gözlenir (3,5).

Çalışmada, hastane infeksiyonlarında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan nozokomiyal kökenli *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2008-Şubat 2009 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilen ve CDC kriterlerine göre (12) hastane infeksiyonu etkeni olarak tanımlanan 75 *P.aeruginosa* suşunun amikasin, aztreonam, seftazidim, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, levofloksasin ve piperasiline karşı direnç oranları araştırıldı.

Gönderilen klinik örnekler %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Kültürde üreme olan örneklerin koloni morfolojisi, aromatik koku varlığı, oksidaz pozitifliği ile *P.aeruginosa* düşünülen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinde BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, USA) ile bu sisteme ait Gram negatif panellerden yararlanıldı.

Bulgular

Çalışmada izole edilen 75 *P.aeruginosa* izolatının sıklık sırasına göre trakea (52), yara (8), kan (5), kulak (4), idrar (3) örnekleri ile birer parasentez, BOS ve balgam örneğinden izole edildiği tespit edildi (Tablo 1).

P.aeruginosa suşlarına uygulanan antibiyotik duyarlılık testi sonucunda piperasiline %79, gentamisine %75, imipeneme %60, aztreonama %55, levofloksasine %44, seftazidime %40,

siprofloksasine %32 ve amikasinine %9 oranında direnç saptandı (Tablo 2).

Tablo 1. *P.aeruginosa* izole edilen örneklerin sayı ve yüzde dağılımı.

Klinik örnek	N	%
Trakea	52	69
Yara	8	11
Kan	5	7
Kulak	4	5
İdrar	3	4
Diğer (Parasentez, BOS, Balgam)	3	4
Toplam	75	100

Tablo 2. *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik (n)	R (%)
Amikasin (75)	9
Siprofloksasin (73)	32
Seftazidim (74)	40
Levofloksasin (68)	44
Aztreonam (75)	55
İmipenem (75)	60
Gentamisin (75)	75
Piperasilin (69)	79

n: Test edilen suş say

Tartışma

Antibiyotiklerin yoğun ve bilinçsiz şekilde kullanılmasına bağlı olarak özellikle yoğun bakım ünitelerinde dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar giderek artmaktadır. Yoğun bakım üniteleri dirençli bakterilerin en fazla bulunduğu hastane ortamlarından biri olup bu birimde yatan hastaların orofarenks ve sindirim sistemleri ise en önemli rezervuarlardır. Dirençli psödomonal kökenlerin ortaya çıkmasında tek bir antibiyotiğin sürekli ve yoğun olarak kullanımı önemli rol oynamakta, ayrıca bu dirençli bakteriler yoğun bakım birimlerinde epidemiler oluşturabilmektedir (5, 13).

Non-fermantatif Gram negatif bir bakteri olan *P.aeruginosa*'nın yüksek direnç kazanma potansiyeli nedeniyle, bu bakteriye bağlı enfeksiyonların tedavisinde doğru antibiyotik seçimi ve uygun kombinasyonda yeterli süre kullanımı önemlidir. Bu nedenle nozokomiyal *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında direnç profilinin

saptanması amacıyla antibiyotik duyarlılık testi uygulanması gereklidir.

Bu konuda ülkemizde yapılan benzer çalışmalardan; Gayyurhan ve ark. (14), antibiyotik direnç oranlarını imipeneme %20, amikasin % 21, siprofloksasine %42, gentamisine %51, seftazidime %52 ve aztreonama %54 olarak tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Ersöz ve ark. (15) siprofloksasine %9, imipeneme % 24, amikasin %32, seftazidime %38, aztreonama %38 oranında, gentamisine ise %44 oranında direnç saptamışlardır. Hastanemizde 1999 yılında yapılan benzer çalışmada (16) *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranları imipeneme % 14, siprofloksasine %19, amikasin % 28, tikarsiline %42, aztreonama %100 olarak belirlenmiştir.

Yine hastanemizde Kurtoğlu ve ark. (17) tarafından 2004-2005 yılları arasında 130 *P.aeruginosa* suşu ile yapılan bir çalışmada ise siprofloksasine %40, imipeneme %55, aztreonama %62, gentamisine %70, seftazidime %77 oranında direnç tespit edilmiştir. Bu

sonuçlara göre on yıl içerisinde imipeneme karşı dört kat, piperasiline karşı ise yaklaşık iki kat bir direnç artışı sözkonusudur. Buna karşın aynı süre içerisinde aztreonam direncinde yarıya yakın oranda bir azalma gözlenmiştir.

Bu durum hastanemizde imipenem ve piperasilinin başta *P.aeruginosa* suşları olmak üzere bir çok patojene karşı yoğun kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Aztreonamın ise psödomonal enfeksiyonlarda tedavi protokollerinde yer bulamamış olması direnç oranlarının düşmesine neden olarak gösterilebilir.

Diğer ülkelerde yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan ABD’de amikasin %7, seftazidime %12 ve imipeneme %15 oranında direnç tespit edilirken, İngiltere’de seftazidime % 2, piperasiline %4 ve amikasin %6 oranında direnç bildirilmiştir (1). Bu oranların çalışmada alınan oranlara göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Çalışmamız, ülkemizdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında genel olarak direnç oranları uyumlu bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Ülkemizdeki yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları (%).

Kaynak	Yıl	Şehir	AK	İPM	CN	CIP	CAZ	PIP	ATM	LEV
Durmaz Çetin ve ark. ⁽²⁰⁾	2004	İstanbul	35	48	45	36	50	40	40	-
Ersöz ve ark. ⁽¹⁵⁾	2004	Mersin	32	24	44	9	38	21	38	-
Çiftçi ve ark. ⁽⁷⁾	2005	Afyon	14	15	47	29	23	31	-	-
Yücel ve ark. ⁽¹⁹⁾	2006	Düzce	26	31	42	30	40	-	35	-
Gayyurhan ve ark. ⁽¹⁴⁾	2008	Gaziantep	21	20	51	42	52	-	54	-
Tunçoğlu ve ark. ⁽²¹⁾	2009	Tokat	6	8	16	23	23	18	45	-
Yurtsever ve ark. ⁽²²⁾	2009	İzmir	6	17	35	31	88	81	-	-
Yılmaz ⁽¹⁶⁾	1999	Van	28	14	-	19	-	42	100	-
Kurtoğlu ve ark. ⁽¹⁷⁾	2005	Van	-	55	70	40	77	-	62	-
Bu Çalışma	2009	Van	9	60	75	32	40	79	55	44

AK: Amikasin IPM: İmipenem CN: Gentamisin CIP: Siprofloksasin CAZ: Seftazidim PIP: Piperasilin. ATM: Aztreonam LEV: Levofloksasin

Ancak çalışmada piperasilin, gentamisin ve özellikle imipeneme karşı saptadığımız direnç oranları, gerek hastanemizde daha önce yapılan, gerekse diğer bölgelerde yapılan çalışmalara kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmadaki oranlar dikkate alındığında, hastanemizde izole edilen *P.aeruginosa* izolatlarında piperasilin ve imipeneme karşı hızlı bir direnç artışı geliştiği görülmektedir. Buna karşın seftazidim, siprofloksasin ve aztreonama karşı ise giderek azalan direnç oranları saptanmaktadır. *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında imipenem ve piperasilinin yoğun kullanımı artan

direnç oranları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Seftazidim ve siprofloksasin direncindeki azalmada; aynı gruptaki yeni kemoterapötiklerin daha sık kullanılması önemli rol oynamaktadır. Aztreonamın son zamanlarda

P.aeruginosa enfeksiyonlarında kullanılmaması direnç oranlarında azalmaya neden olarak görülmüştür.

Yatan hastalarda antimikrobik ilaç direncinde ortaya çıkan sürekli değişimler ampirik tedavi seçeneklerini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, etkin tedavi protokollerinin belirlenmesi amacıyla her hastanenin kendi ortamında bulunan

mikroorganizmaların ve direnç durumlarının düzenli olarak saptanması gerekmektedir (18).

Sonuç olarak nozokomiyal *P.aeruginosa* izolatları ile yapılan bu çalışmada saptanan antibiyotik direnç oranları genel olarak ülkemizdeki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Bölgemizde izole edilen nozokomiyal kökenli

P.aeruginosa izolatlarında antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç saptanması, infeksiyon kontrol programlarının etkin biçimde uygulanmasını, suşların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenerek tedavilerinin sağlanmasını ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesini gerektirmektedir.

Antibiotic Resistance In Nosocomial *Pseudomonas Aeruginosa* Strains

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is an important hospital infection agent causing morbidity and mortality with the ability to gain resistance to many antibiotics. For this reason the purpose of this study was to detect the resistance profiles of nosocomial *P.aeruginosa* isolates. 75 *P.aeruginosa* strains which were isolated from specimens sent to the microbiology laboratory between October 2008 and February 2009 were investigated. *P.aeruginosa* isolates were identified using conventional methods and BD Phoenix automated microbiology system was used for definite identification and antibiotic susceptibility tests. *P.aeruginosa* strains were isolated from trachea (52), wound (8), blood (5), ear (4), urine (3) and various (3) specimens. The resistance rates of the strains were detected to be 79% for piperacillin, 75% for gentamicin, 60% for imipenem, 55% for aztreonam, 44% for levofloxacin, 40% for ceftazidime, 32% for ciprofloxacin and 9% for amikacin. In the last decade, a 2 fold (42% to 79%) resistance increase to piperacillin and a 4 fold (14% to 60%) resistance increase to imipenem were seen in nosocomial *P.aeruginosa* strains isolated in our region. The high rates of antibiotic resistance in *P.aeruginosa* strains indicate effective administrations of infection control programs and wise antibiotic utilization policies.

Key words: Antibiotic resistance, pseudomonas aeruginosa, nosocomial infection.

Kaynaklar

1. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis 2002; 34:634-640.

2. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology. Başustaoglu A (Çeviren) 9.baskı, Nobel Yayınevi, Ankara 2009; 734-737.
3. Ustaçelebi Ş. (ed): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabı, Güneş Kitabevi, Ankara 1999; 551-557.
4. Özdemir M, Erayman İ, Türk Dağı H, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2009; 23:122-126.
5. Albayrak GT. Hastane infeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde çift disk sinerji testi ve kombine çift disk sinerji ile metallo-betalaktamaz varlığının araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Şefliği 2008.
6. Gazi H, Özkütük N, Akçalı S, Ecemiş T, Sürücüoğlu S, Şanlıdağ T ve ark. Çeşitli dezenfektanların *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı etkinliklerinin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2006; 36:5-8.
7. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındış M. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35:98-102.
8. Fidan I, Çetin Gürelık F, Yüksel S, Sultan N. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-betalaktamaz sıklığı. ANKEM Derg 2005; 19:68-70.
9. Ekşi F, Bayram A, Balcı İ, Özer G. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesinin ve antibiyotiklere direncin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37:142-146.
10. Avcı M, Özgenç O, Coşkuner A, Mermut G, Arı A. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve en sık soyutlanan mikroorganizmalarda yıllara göre değişen antibiyotik direnç profili. ANKEM Derg 2007; 21:179-183.
11. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. J R Soc Med 2002; 95:22-26.
12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 16:128-140.
13. Kireççi E, Sevinç İ. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 2008; 22:209-212.
14. Gayyurhan E, Zer Y, Mehli M, Akgün S. Yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının

1

- antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-betalaktamaz oranlarının belirlenmesi. *İnfeksiyon Derg* 2008; 22:49-52.
15. 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; 18:28-31.
 16. Yılmaz S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılığı. Yüksek Lisans Tezi, Van: YYÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 1999.
 17. Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Yaman G, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobik direnci. *Selçuk Tıp Derg* 2008; 25:1-6.
 18. Köseoğlu Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Hasçelik G. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan Gram-negatif basillerin değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2005; 19:75-80.
 19. 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; 20:152-155.
 20. Durmaz Çetin B, Özcan N, Oktar M, Hamsan H, Gül M. Yara ve abse örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarındaki üç yıllık değişim. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34:244-247.
 21. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2009; 23:54-58.
 22. Yurtsever SG, Kurultay N, Çeken N, Yurtsever Ş, Afşar İ, Şener AG ve ark. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2009; 23:34-38.