

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları(*)

İhsan Hakkı ÇİFTÇİ (**), Zafer ÇETİNKAYA (**), Orhan Cem AKTEPE (**),
Fadime ARSLAN (**), Mustafa ALTINDİŞ (**)

(*) Bu çalışma 19. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresinde (30 Mayıs-3 Haziran 2004) sunulmuştur.
(**) Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyon

ÖZET

Pseudomonas aeruginosa hastalarda ciddi seyirli infeksiyonlara yol açan ve antibiyotik direncinin sorun olduğu bir patojendir. Çalışma, Afyon'da izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının in-vitro antibiyotikleri duyarlılıklarının saptanması amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya, Ocak 2003- Ekim 2004 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşları alınmıştır. İdentifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testleri MiniAPI cihazında yapılmıştır. Toplam 101 *P. aeruginosa* suşunun 49'u idrar, 26'sı pü, 12'si balgam, altısı BAL, beşi yara, ikisi kan kültürü, biri de aspirasyon mayi örneklerinden izole edilmiştir. İncelenen suşların, amikasin, meropenem, imipenem, piperasilin ve siprofloksasine duyarlılık oranları sırasıyla %85, %80, %78, %69 ve %65 olarak saptanmıştır.

Böylece çalışmalar sonucunda elde edilen verilerin, antibiyotiklere duyarlılıkları konusunda yerel yaklaşımları belirlemenin yanı sıra özellikle ampirik tedavi seçimi ve akılcı antibiyotik kullanımında yardımcı olacağı unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler : *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotiklere duyarlılık

SUMMARY

Antibiotic Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Clinical Specimens

Pseudomonas aeruginosa is responsible from serious infections in patients and frequently resistance to antibiotics is seen among these strains. The purpose of the study was to determine the in-vitro susceptibility of clinical *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in Afyon to antibiotics .

P. aeruginosa isolated in various samples which were sent to our laboratory between January 2003- October 2004 were included in this study. The identification and susceptibility tests of the bacteria were performed by Mini API instrument. Totally 101 *P. aeruginosa* were isolated of 49 from urine, of 26 from pus, of 12 from sputum, of 6 from broncho alveolar lavage (BAL), of 5 from wound cultures, of 2 from blood cultures and 1 from aspiration sample. The susceptibility rates of these strains were as follows; amikacin, meropenem, imipenem, piperacillin and ciprofloxacin with rates 85%, 80%, 78%, 69% and 65%, respectively.

End of the study, data collected can be used to determine local trends in susceptibility and then aid the select of empirical treatment and intelligent use of antibiotics.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic susceptibility

GİRİŞ

Nozokomiyal patojenler arasında en sık izole edilen Gram negatif bakterilerden biri de *P. aeruginosa*'dır

(1,2). Bu bakteri, değişik sıcaklıklara toleransı, güçlü metabolizması ve birçok antibiyotiğe dirençlilik özelliği nedeniyle hastane kaynaklı infeksiyonların %10-25'inden sorumlu tutulmaktadır(3,4,5,6). Hastane ortamında tedavi amaçlı yoğun antibiyotik kullanımı *P. aeruginosa* suşlarında çoklu direncin orta-

İletişim : İhsan Hakkı Çiftçi
e-posta: ihciftci@hotmail.com

ya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. P. aeruginosa'nın antibiyotiklere karşı hızla direnç kazanması tedavide tek ilaçla başarıya ulaşma şansını azaltmaktadır(7). P. aeruginosa sepsis, peritonit, postoperatif enfeksiyonlar, solunum yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları gibi yüksek mortalite ile seyreden klinik tablolara neden olmakta, direnç mekanizmaları tedavide büyük problemlere yol açmaktadır(8,9).

P. aeruginosa için antibiyotik direnç oranlarının hastaneler arasında, hatta aynı hastanenin değişik servisleri arasında bile değişiklik gösterebileceği gerçeğinden hareketle, tedavide klinisyenlere yol göstermesi amacıyla aralıklı olarak sorun oluşturan bu bakteriler için direnç durumunun irdelenmesi önemlidir. Ampirik tedavi için antibiyotik seçimi, ancak seçilen antibiyotiğe karşı izole edilen patojenlerin o hastane-deki direnç oranlarının bilinmesi ile mümkün olabilir.

Çalışmamızda, Ocak 2003 ve Ekim 2004 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen P. aeruginosa suşlarının antimikrobiyal maddelere duyarlılıklarının retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2003-Ekim 2004 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmıştır. 2003 yılına ait 53, 2004 yılına

ait 48 olmak üzere toplam 101 P. aeruginosa suşu, klinik birimlerden laboratuvarımıza gelen idrar, pü, balgam, yara, bronko alveolar lavaj (BAL), kan ve aspirasyon mayi örneklerinden izole edilmiştir.

P. aeruginosa tanımlanmasında hareket, oksidaz aktivitesi, glikoz ve laktoza oksidatif ve fermentatif etki, karakteristik koku, mavi-yeşil pigment oluşturma ve hemoliz yapma gibi klasik yöntemlerin yanı sıra, identifikasyon ve antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesinde non-fermenterlere uygun Mini API-ID 32 GN (BioMerioux-France) panelleri kullanılmıştır. Testlerde kalite kontrol amacıyla standart suş olarak P. aeruginosa ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada izole edilen toplam 101 P. aeruginosa suşunun klinik örneklerle göre dağılımının, 49 idrar, 26 pü, 12 balgam, 5 yara, 6 BAL, 2 kan kültürü ve 1 aspirasyon mayi, şeklinde olduğu gözlenmiştir.

İzolatların antimikrobiyal ajanlara direnç paternleri incelenmiş, amikasin suşların %85'inin, meropenem %80'inin, imipenem %78'inin, piperasiline %69'unun, siprofloksasine %65'inin, sefepime %63'ünün duyarlı olduğu bulunmuştur. Gentamisine suşların %48'inin, tikarsiline %53'ünün, amoksisiline ise % 94'ünün yüksek düzeyde dirençli olduğu saptanmıştır. (Tablo 1)

TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de tedavideki

Tablo 1. P. aeruginosa suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotikler	Duyarlı (n) (%)	Orta Duyarlı (n) (%)	Dirençli (n) (%)
Amikasin	86 (%85)	1 (%1)	14 (%14)
Meropenem	81 (%80)	6 (%6)	14 (%14)
İmipenem	79 (%78)	7 (%7)	15 (%15)
Piperasilin	70 (%69)	-	31 (%31)
Siprofloksasin	66 (% 65)	6 (% 6)	29 (% 29)
Tobramisin	64 (%63)	2 (%2)	35 (%35)
Sefepim	64 (% 63)	18 (%18)	19 (%19)
Seftazidim	58 (% 57)	20 (%20)	23 (% 23)
Tikarsilin	43 (%43)	4 (%4)	54 (%53)
Gentamisin	37 (%37)	16 (%16)	48 (%47)
Amoksisilin	6 (% 6)	-	95 (% 94)

başarıyı olumsuz yönde etkileyen en önemli faktör hastane infeksiyonlarıdır. *P. aeruginosa* çevre koşullarına kolay adaptasyonu, değişik virulans faktörleri ve antibiyotiklere karşı hızla geliştirdiği direnç ile hastane infeksiyonu etkenleri arasında en fazla görülen fırsatçı patojen olma özelliğini devam ettirmektedir. *P. aeruginosa*'nın sorumlu olduğu hastane infeksiyonları arasında yer alan pnömoniler ve sepsisemilerde ölüm oranı %30'lara ulaşmaktadır. *P. aeruginosa*'nın dirençli suşlarının neden olduğu, mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksek olan infeksiyonlar için etkili antibiyotiğin seçimi klinik önem taşımaktadır(10).

Gündüz ve ark (11) *P. aeruginosa* suşlarında amikasin için duyarlılık oranını %96 (150 suşun 144'ü), Çakır ve ark (12) ise yaptıkları başka araştırmada %88 (66 suşun 58'i) olarak bildirmişlerdir. Aminoglikozid grubu antibiyotikler Gram negatif bakterilerin etken olduğu ağır ve yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda ilk tercihler arasında yer almaktadır. Çalışmamızda değişik klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının %85'inin amikasin'e duyarlı olduğu saptanmış ve bu oran diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

P. aeruginosa suşlarında meropeneme dirençli suşların oranı bazı hastanelerde %1-4 gibi çok düşük oranda verilirken, bazı kliniklerde bu oranın % 47'ye ulaşabildiği bildirilmektedir(13,14). Yücesoy ve ark (15) tarafından yapılan çalışmada oran %30 olarak verilmektedir. Yurt dışından yapılan çeşitli çalışmalarda karbapenem direncinin son yıllarda giderek artmakta olduğu bildirilmekle(16) birlikte, Jaconis ve ark (17) %4.2, Chen ve ark (18) %1.1 gibi düşük direnç oranları da vermektedirler.

Karbapenemler pek çok merkezde artmakta olan direnç oranlarına rağmen *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde güvenle kullanılmaktadır. Yine bir karbapenem türü antibiyotik olan imipeneme karşı direnç ve duyarlılık oranları da farklılıklar göstermektedir. İmipenem direncini, Akçay ve ark (19) %32, Chen ve ark (18) %2.5, Edwards ve ark (20) %29, Jaconis ve ark (17) %12.5 olarak bulmuşlardır. İmipenem duyarlılığını ise Zewelman ve ark (21) %94 olarak bildirmişlerdir.

Bizim yaptığımız antibiyotik duyarlılık çalışmalarının

da da meropenem ve imipenem dirençlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık oranlarının meropenem için %80, imipenem için %78 olduğu saptanmıştır. Her iki antibiyotik için benzer şekilde artmış direnç paternlerinin gözlenmesi hastanemizdeki karbapenem direncini önlemeye yönelik programlara gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ayrıca Gram negatif bakterilerin etken olduğu düşünülen infeksiyonlarda antibiyotik tercihi bakımından ilk seçenekler arasında yer alan siprofloksasin için duyarlılık oranı % 66 olarak saptanmıştır. Bu oran siproflaksasin duyarlılığını bildiren diğer çalışmalarla benzeşmektedir(22).

Sader ve ark (23) 1997 yılında yaptıkları bir surveyans çalışmasında *P. aeruginosa* suşlarında amoksisilin-klavulanata dirençlilerin oranını %98, tikarsiline dirençlilik oranını %26.2 ve gentamisin dirençlilik oranını %35.6; Gales ve ark (24) 1997-2000 yılları arasında yaptıkları surveyans çalışmasında tikarsiline dirençli suşların oranını 1997-1999'da %36, 2000'de %42.4, gentamisine dirençlilerin oranını 1997-1999'da %37.7, 2000'de %42.4; Pieboji ve ark (25) benzer bir çalışmada ise gentamisine dirençli Gram negatif izolatlarda bu oranı %30 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da *P. aeruginosa*'nın dirençli olduğu antibiyotikler, amoksisilin (%94), tikarsilin (%53) ve gentamisin (%48) olarak saptanmıştır.

Örneklemin yapıldığı yer bakımından, Eskitürk ve ark (26) çalışmasında ise 105 suşun 41'inin trakeal aspirat, 24'ünün idrar, 17'sinin kan, 21'inin yara yeri ve 4'ünün kateter kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında Akçay ve ark (19) yaptıkları çalışmada izolasyon yoğunluğu bakımından örneklerin, trakeal aspirat, idrar, kan, BAL, kateter, yara şeklinde sıralandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, idrar, pü, balgam ve yara yeri örneklerinin ilk sıraları aldığı görülmekte olup literatür ile uyumluluk göze çarpmaktadır.

Sonuç olarak, *P. aeruginosa* suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde amikasin ve karbapenemlerin ileriye yönelik kullanılabilmesi ve direnç gelişiminin önlenmesi için ampirik ya da profilaktik tedavide endikasyon çok iyi belirlenmeli ve en uygun antibiyotiğin kullanımı sağlanmalıdır. Direnç

paternleri hastaneler ya da birimler arasında farklılıklar gösterebildiğinden antimikrobiyal direnç oranlarının belirlenmesi, dirençli suşların eradikasyonu, hastaların tedavisindeki başarısızlıkların önüne geçilmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Pollack M: *Pseudomonas aeruginosa*. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases". p.2310-2313, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, (2000).
2. Akova M: *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları. *Flora* 1: 61 (1997).
3. Çetin ÇB, Yalçın AN, Turgut H, Kaleli İ, Orhan N: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları. *Hast İnfek Derg* 3: 161 (1999).
4. French GL, Philips I: Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. "Mayhall CG (ed.): Hospital Epidemiology and Infection Control". 2nd ed. (1999).
5. Gülseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S, et al: A surveillance study of antimicrobial resistance of gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 43: 373 (1999).
6. Ismael NA: Colonization of intensive care unit patients by *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Hosp Infect* 25: 279 (1993).
7. Gilardi GL: *Pseudomonas* and related genera. "Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, (eds): Manual of Clinical Microbiology". p.429, 5th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC (1991).
8. Allan IJ, Moellering RC: Management of infections caused by gram negative bacilli: the role of antimicrobial combinations. *Rev Infect Dis* 7:559 (1991).
9. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH: Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1379 (1999).
10. Fergie JE, Shema SJ, Lott L, et al: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in immunocompromised children: analysis of factors associated with a poor outcome. *Clin Infect Dis* 18: 390 (1994).
11. Gündüz T, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Algün Ü, Özbakkaloğlu B: Çeşitli Klinik örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının İsepamisin ve Amikasin Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 33:232 (2003).
12. Çakır FÖ, Yüksel S, Aykan ŞB, Çağlar K: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları *ANKEM Derg* 17: 98 (2003).
13. Çalangu S: Hastane infeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi ilkeleri. *Hast İnfek Derg* 3: 126 (1999).
14. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. p 253 Lippincott Co, Philadelphia (1997).
15. Yücesoy M, Yüce A, Yuluğ N: Yoğun bakım hastalarından soyutlanan bakterilere karşı meropenemin etkinliğinin E testi, mikrobuyyon dilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri ile araştırılması. *İnfek Derg* 13: 365 (1999).
16. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Vandelden C: Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 33:1859 (2001).
17. Jaconis JP, Piktin DH, Shikh W, Nadler HL: Comparison of antibacterial activities of meropenem and six other antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from North American studies and clinical trials. *Clin Infect Dis* 24: 191 (1997).
18. Chen HY, Yuan M, Ibrahim-Elmaqboul IB, Livermore DM: National survey of susceptibility to antimicrobials amongst clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 35: 521 (1995).
19. Akçay SŞ, Topkaya A, Oğuzoğlu N, Küçükercan M, Ertem SA, Göktaş P: Hastane İnfeksiyonu Etkeni *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında İmipenem ve Meropenem Duyarlılığı. *İnfek Derg* 17 : 465 (2003).
20. Edwards JR, Turner PJ: Laboratory data which differentiate meropenem and imipenem. *Scand J Infect Dis Suppl*: 96 (1995).
21. Zewelman R, Belle H, Dominquez M, Gonzalez G, et al: Activity of imipenem, third generation cephalosporins, aztreonam and ciprofloxacin against multi-resistant Gram-negative bacilli isolated from Chilean hospitals. *J Antimicrob Chemother* 35: 521 (1995).

rob Chemother 32: 413 (1993).

22.Cevahir N, Kaleli İ, Demir M, Öztürk S, Mete E: Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi. ANKEM Derg 17:16 (2003).

23.Sader HS, Jones RN, Gales AC, Winokur P, Kugler KC, Pfaller MA, Doern GV and the SENTRY Latin: Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). Diagn Microbiol Infect Dis, 32: 289 (1998).

24.Gales AC, Sader HS, Jons RN and the SENTRY Latin: Urinary tract infection trends in Latin American Hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). Diagn Microbiol Infect Dis 44: 289 (2002).

25.Piéboji JG, Koulla-Shiro S, Ngassam P, Adiogo D, Njine T, Ndumbe P: Antimicrobial resistance of Gram-negative bacilli isolates from inpatients and outpatients at Yaounde Central Hospital, Cameroon. Int J Infect Dis 8: 147 (2004).

26.Eskitürk A, Çıragil P, Topkaya A, Söyletir G: Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1996 yılı analizi-VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı s.529 (1997).