

PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ANTİMİKROBİK DİRENCİ

Muhammet Güzel KURTOĞLU¹, Hamza BOZKURT², Görkem YAMAN²,
Kumru AYGÜL², Yasemin BAYRAM³, Mustafa BERKTAŞ²

¹Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
²Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
³Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, VAN

ÖZET

Amaç: Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) suşlarının antibiyotik direncinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmada materyal olarak çeşitli örneklerden izole edilen 130 P. aeruginosa suşu kullanıldı. **Bulgular:** İzole edilen suşlar sıklıkla Yoğun Bakım(%60), Pediatri(%16.2) ve Kulak Burun Boğaz (%10) servislerinden izole edilmişlerdir. P. aeruginosa suşlarına yapılan duyarlılık testleri sonucunda en sık gentamisin (%75.4), tobramisin (% 64.6) ve imipenem (%50)'e direnç saptanmıştır. **Sonuç:** Çalışma sonucunda P. aeruginosa suşlarının antimikrobiyal dirençleri önceki yıllara göre gentamisin dışında azalma gösterdiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pseudomonas aeruginosa, antimikrobik direnç

Selçuk Tıp Derg 2008; 25: 1-6

SUMMARY

ANTIMICROBIC RESISTANCE OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA STRAINS

Aim: In the study where antibiotic resistance of Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) strains were aimed to be investigated. **Material and method:** In the study 130 P.aeruginosa strains isolated from various samples as materials were utilized. **Result:** Isolated strains were mainly provided from the intensive care unit (60%), the pediatrics department (16.2%), and the otorhinolaryngology department (10%). As a result of the sensitivity tests performed for P. aeruginosa strains, the most resistance was provided with gentamicin (75.4%), tobramycin (64.6%), and imipenem(50%).

Conclusion: Consequently, it was determined in our study that antimicrobial resistance of P. aeruginosa strains be decreased, except gentamicin compared to previous years.

Key words: Pseudomonas aeruginosa, antimicrobial resistance.

Haberleşme Adresi : **Dr. Muhammet Güzel Kurtoglu**
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KONYA
e-posta: kurtoglumg@hotmail.com

Geliş Tarihi: 08.09.2007 Yayına Kabul Tarihi: 20.02.2008

Pseudomonas cinsi içinde; hem insanlarda oluşturdukları infeksiyonların sıklığı ve çeşitliliği, hemde önemli mortalite ve morbidite oranları ile "Pseudomonas aeruginosa" en önemli patojen olarak bilinmektedir. Yaptığı hastalıklar, yüzeysel deri infeksiyonlarından öldürücü sepsise kadar değişebilir(1). Özellikle savunma mekanizmalarının zayıfladığı, beslenme yetersizliği vb. durumlarda hastalık yapan fırsatçı patojen olup özellikle hastane araç gereçleri veya personelin ellerinden kaynaklanan nozokomiyal salgınlara da neden olmaktadır. Hastane infeksiyonları arasında da etken olarak giderek daha yüksek oranlarda saptanmaktadır. Hastane ortamında bakterilerin kolay barınabilmesi ve direnç gelişebilmesi sebebiyle de tedavilerinde zorluklar yaşanmaktadır(2). Pseudomonas suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda en önemli sorun direnç oranının yüksek olması ve tedavi esnasında çabuk direnç gelişmesidir(3,4).

Bu çalışmada, hastanemizde çeşitli örneklerden izole edilen P. aeruginosa suşlarının antimikrobiklere direnç oranlarının ortaya konulması, önceki yıllarda saptanan direnç durumuyla, ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Tablo 1. P. aeruginosa suşlarının antimikrobiklere direnç oranları

	n / N	Direnç (%)	2004-2005(%)*
Antimirobiyaller			
Gentamisin	98/130	75.4	70
Tobramisin	84/130	64.6	75
İmipenem	65/130	50	55
Aztreonam	47/130	36	62
Seftazidim	44/130	34	77
Siprofloksasin	43/130	33.1	40
Piperasilin	35/130	27	64
Tikarsilin	11/55	20	-

N: test edilen suş sayısı

n : dirençli suş sayısı

*Henüz yayınlanmadı

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada materyal olarak laboratuvarımıza son bir yıl içinde gönderilen klinik örneklerden üretilen 130 adet P. aeruginosa suşu kullanılmıştır. Klasik kültür yöntemleri ile üretilen bu suşların identifikasyon ve MIC değerleri ile antimikrobiyal ajanlara direnç oranlarının tespitinde ise Sceptor (Becton Dickinson-USA) cihazı ve panelleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastanemizde 2004-2005 yılları arasında yaptığımız ancak henüz yayınlanmamış bir çalışmada elde ettiğimiz direnç oranlarıyla karşılaştırılmalı olarak verilen P. aeruginosa suşlarının antimikrobiyal ajanlara direnç oranları Tablo 1'de, servislere ve örneklerle göre dağılımları ise Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

P. aeruginosa, bir çok virulans faktörü ve çeşitli direnç mekanizmalarına sahip olması nedeniyle önemli bir nozokomiyal patojen olmaya devam etmektedir. Özellikle kistik fibrozis ve nozokomiyal pnömoni gibi solunum sistemi infeksiyonlarında, sepsis, cerrahi yara, yanık infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında sıklıkla patojen olarak bulunmaktadır. P. aeruginosa'nın duyarlı tiplerinin etken olduğu infeksiyonlarda tikarsilin, piperasilin, azlosilin, seftazidim, sefaperazon, sefepim, sefpirom, aztreonam, imipenem ve meropenem tedavi edici olarak kullanılan beta-laktam antibiyotiklerdir(5,6). Her antibiyotik grubuna karşı direnç mekanizması farklıdır(7). P. aeruginosa suşları, hücre duvarında bulunan ve bariyer görevi yapan bir mekanizmaya sahip olması ve antibiyotiklere etkili enzimler üretmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe dirençlidir(1,7,8). P. aeruginosa'nın gerek klinik örneklerde görülme oranları ve gerekse direnç durumları hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Çeşitli klinik örneklerden alınan materyal-den izole edilen P. aeruginosa suşları ile ilgili yapılan çalışmalarda; Köroğlu ve ark.(9) en sık idrar (%45), daha sonra kulak (%24),

Tablo 2. P. aeruginosa suşlarının servislere ve örneklere göre dağılımları

Servis	Sayı	Oran(%)	Örnek	Sayı	Oran(%)
Yoğun Bakım	78	60	Trakeal aspirat	82	63.1
Pediyatri	21	16.2	Kulak	13	10
KBB	13	10	İdrar	12	9.3
Enfeksiyon	5	3.9	Yara	10	7.7
Genel Cerrahi	4	3.1	Dren	3	2.3
Beyin Cerrahisi	2	1.5	BOS	2	1.5
Ortopedi	2	1.5	Kan	2	1.5
Diğer**	5	3.8	Diğer***	6	4.6
TOPLAM	130	100	TOPLAM	130	100

** Cildiye(2), Göğüs Cerrahisi(1), Kadın Doğum(1), İç Hastalıkları(1)

*** Apse(1), Bronko-alveolar lavaj(1), Batın(1), Vagen(1), Boğaz(1), Burun(1)

dren/kateter (%14), yara/apse (%11), balgam (%7) ve kan (%3) örneklerinden izole ettiklerini, Cevahir ve ark.(10) çalışmamızla uyumlu olarak, trakeal aspirat başta olmak üzere sırası ile; idrar, yara, balgam, entübyasyon kanülü, kan, göz, kateter, göbek sürüntüsü, BOS, batın içi sıvısı ve kulak akıntısından izole ettiklerini, Şahin ve ark.(11) da, en sık kulak salgısında (%44), olmak üzere sıklıkla idrar (%21), yara materyali (%19), balgam (%15), bronş lavaj sıvısı (%4), boğaz salgısı (%4) ve diyaliz sıvısından (%1) izole ettiklerini bildirmişlerdir. İzole edilen klinik örneklerin dağılımında, her ne kadar farklılık olsa da değişik çalışmalarda trakeal aspirat, kulak ve idrar materyallerinde üreme, en sık oranlarda saptanmış olup bizim çalışmamızda da buna uyumlu olarak bu üç materyalde en sık oranda üretildikleri görülmektedir.

Yurdumuzda yapılan farklı çalışmalarda gentamisin'e %19-79 (1,10,12-18), tobramisin'e %29-79 (14,15,17-19), imipenem'e %3-54(1,2,9,10,12-21), aztreonam'a %21-86 (1,10,12,13,15-19,21), seftazidim'e %15-80 (1,2,9,10,12,13,15-21), siprofloksasin'e %10-47 (1,9,10,12-16,18-22) ve piperasilin'e ise %9-71(1,9,10,12,13,15-18,20,23) arasında direnç bildirilmiştir. Çalışmamızda gentamisin(%75.4), tobramisin(%64.6) ve imipenem'e(%50) aşırı direnç tespit edilmekle bir-

likte aztreonama % 36, aztreonam %36, seftazidim %34, siprofloksasin %33.1 ve piperasilin'e de %27 oranlarında direnç saptanmıştır. Saptadığımız oranlar yurdumuzda yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda(23,24) gentamisin direnci %33, aztreonam direnci ise %67 olarak bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda ise; imipenem'e %5.6-68(24-36), piperasilin'e %6.7-88(24,25,27,33,34), seftazidim'e %8-28.3(23,27,32,34,36,37) ve siprofloksasin'e ise %9-66.3(24,30,32,36) arasında direnç bildirilmiştir. Japonyada imipenem direnci %20-30 civarında olduğu bildirilmiştir(27,38). Güney Afrikada karbapenem'e direnç %42-45(39), Tayland'da ise %13-33 arasında değiştiği bildirilmiştir(40). Yurt dışında saptanan direnç oranları genel olarak saptadığımız oranlarla uyumlu olmakla beraber çalışmamızda saptadığımız aztreonam direnci(%36) düşük, gentamisin(%75.4) ve seftazidim direnci(%34) ise yüksek bulunmuştur.

Bildirilen sonuçlardaki direnç oranlarında önemli farklılıklar vardır. Bunun nedeni her yörenin veya hastanenin kendine özgü antibiyotik kullanım politikasının olması ve hastanelerde kolonize suşların direnç paternlerindeki değişikliktir. Yine gelişen direnç genlerinin bölgeler ve hastaneler arasında farklılık

göstermesi de nedenler arasında sayılabilir.

Genel olarak değerlendirildiğinde direnç oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum doğal olarak tedaviyi zorlaştırmakta ve klinisyenleri güç duruma düşürmektedir. Bu çalışmalar antimikrobiklere duyarlılık testlerinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Kombinasyon tedavisinin Pseudomonas enfeksiyonlarındaki yerinin sadece direnç gelişimini yavaşlatmak değil, uygun kombinasyonlarda dirençli antimikrobiyalleri duyarlı MIK değerlerine indirme seçeneği de sun-

duğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(22).

Sonuç olarak bölgemizde; P. aeruginosa suşlarının en sık YBÜ ve pediatri servislerinden izole edildiği ve en etkili antibiyotiklerin tikarsilin, piperasilin, siprofloksasin ve seftazidim olduğu, en yüksek direnç oranlarının ise % 75.4 ile gentamisin'e karşı geliştiği saptanmıştır. Duyarlılık testi yapılmadan tedaviye yön verilmemeli, gerekirse antibiyotik kombinasyonları kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pollack M. Pseudomonas aeruginosa. In: G. L. Mandell, J. E. Bennett and R. Dolin; ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000: 1980-2003.
2. Kiska DL and Gillian PH. Pseudomonas. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH and Tenover FC. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003: 719-29.
3. Ülker ÜGB, Tülek N, Mert A. Pseudomonas aeruginosa suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesinde disk diffüzyon ve E Test yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bül 1999; 33:99-104.
4. Gür D, Ünal S ve çalışma grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Flora 1996; 3:153-9.
5. Hayran M, Akalın E. Hastane enfeksiyonları sürveyansı. In: Akalın E (ed). Hastane enfeksiyonları. 1.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1993:79-91.
6. Loop FD, Lyttle BW, Cosgrove DM, Sternal Wound Complications after isolated coronary artery bypass grafting: Early and late mortality, morbidity, and cost of care. Ann Thorac Surg 1990; 49: 179-87.
7. Gür D. Hastane enfeksiyonu etkeni Gram negatif nonfermentatif basiller ve antibiyotiklere direnç sorunu. Hastane enfeksiyonları Derg 1999; 3:33.
8. 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 2001; 47:789.
9. Köroğlu M, Durmaz B, Tekerekoğlu MS. Turgut Özal Tıp Merkezi'nde izole edilen Pseudomonas türlerinin aminoglikozitlere ve antipseudomonal sefalosporinlere karşı direnç durumu. İnfeksiyon Derg 1999; 13(3): 371-4.
10. Cevahir N, Kaleli İ, Demir M, Öztürk S, Mete E. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2003; 17(1): 16-19.
11. Şahin İ, Kaya D, Öztürk E, Öksüz Ş, Gülcan A. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının bazı antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 2002; 16(4): 474-6.
12. Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S. Değişik klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter ve Pseudomonas suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2002; 16(1): 1-3.
13. Demirci M, Yorgancıgil B, Arda M. Değişik klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2001; 15(1): 30-3.
14. Mansuroğlu H, Tayşi BN, Beğendik Mut F, Kuştimur S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının florokinolonlara in-vitro duyarlılıkları. Mikrobiyol Bül 1998; 32(4): 301-7.
15. 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.
16. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32(3-4): 203-6.

17. Akkurt L, Gdl Havuz S, Uyar Y, Karadađ A, Esen Ő, Günaydın M. 1999-2000 yıllarında yoğun bakım ünitesinden izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2002; 16(1):14-7.
18. akır F , Yüksel S, Aykan Ő B, ađlar K. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2003; 17(2): 98.
19. Zarakolu P, HaŐcelik G, Unal S. Antimicrobial susceptibility pattern of nosocomial gram negative pathogens: results from MYSTIC study in Hacettepe University Adult Hospital (2000-2004). Mikrobiyol Bul 2006 Jul; 40(3):147-54.
20. Turgut H, Turhanođlu M, etin B, Yalçın AN. Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa suşlarının bazı antibiyotiklere direnci. İnfeksiyon Derg 2000; 16(1): 63-6.
21. Yapar N, Erdenizmenli M, Gülay Z, Kkğven Bimen M, Yüce A, Yuluđ N. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter ve Staphylococcus türlerinin antibiyotik direnci. İnfeksiyon Derg 2000; 14(4): 507-9.
22. Ürkmez K, Őengöz G. Dirençli Pseudomonas suşlarında amikasin ve meropenem kombinasyonunun E-Test yöntemi ile FIC indeksi kriterlerine göre değerlendirilmesi. KLİMİK Derg 2005; 18(1): 45-7.
23. Gangoue-Pieboji J, Koulla-Shiro S, Ngassam P, Adiogo D, Ndumbe P. Antimicrobial activity against gram negative bacilli from Yaounde Central Hospital, Cameroon. Afr Health Sci 2006 Dec; 6(4):232-5.
24. Pfaller MA, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activity of cefepime tested against ceftazidime-resistant Gram-negative clinical strains from North American Hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2006 Sep; 56(1):63-8.
25. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR, Pottumarthy S. Comparisons of parenteral broad-spectrum cephalosporins tested against bacterial isolates from pediatric patients: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2007 Jan; 57(1):109-16.
26. Lee K, Lim CH, Cho JH, Lee WG, Uh Y, Kim HJ, et al. KONSAR Group. High prevalence of ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae and increase of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. in Korea: a KONSAR program in 2004. Yonsei Med J 2006 Oct 31; 47(5):634-45.
27. Ishii Y, Alba J, Kimura S, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics by Etest against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2006 Jun; 55(2):143-8.
28. Lee K, Park KH, Jeong SH, Lim HS, Shin JH, Yong D, et al. KONSAR group. Further increase of vancomycin-resistant Enterococcus faecium, amikacin- and fluoroquinolone-resistant Klebsiella pneumoniae, and imipenem-resistant Acinetobacter spp. in Korea: 2003 KONSAR surveillance. Yonsei Med J 2006 Feb 28; 47(1):43-54.
29. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65746 clinical bacterial isolates collected in North American medical centers: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2003). Diagn Microbiol Infect Dis 2005 Jul; 52(3):265-73.
30. Hadadi A, Rasoulinejad M, Maleki Z, Yonesian M, Shirani A, Kourorian Z. Antimicrobial resistance pattern of Gram-negative bacilli of nosocomial origin at 2 university hospitals in Iran. Diagn Microbiol Infect Dis 2007 Nov; 22.
31. Ishii Y, Tateda K, Yamaguchi K. the JARS. Evaluation of antimicrobial susceptibility for beta-lactams using the Etest method against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2006). Diagn Microbiol Infect Dis 2007 Oct; 9.
32. Huang SS, Lee SC, Lee N, See LC, Tsai MH, Shieh WB. Comparison of in vitro activities of levofloxacin, ciprofloxacin, ceftazidime, cefepime, imipenem, and piperacillin-tazobactam against aerobic bacterial pathogens from patients with nosocomial infections. J Microbiol Immunol Infect 2007 Apr; 40(2):134-40.
33. Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, Sampaio J, Sakagami E, Turner P, et al. MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. Braz J Infect Dis 2005 Jun; 9(3):216-24.
34. Ishii Y, Alba J, Kimura S, Shiroto K, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics using Etest against clinical isolates from 60 medical centres in Japan. Int J Antimicrob Agents 2005 Apr; 25(4):296-301.
35. Lee K, Kim YA, Park YJ, Lee HS, Kim MY, Kim EC, et al. Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group. Increasing prevalence of vancomycin-resistant enterococci, and ceftazidime-, imipenem- and fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli: a KONSAR study in 2002. Yonsei Med J 2004 Aug 31; 45(4):598-608.

36. Rodríguez CH, Juárez J, de Mier C, Pugliese L, Blanco G, Vay C, et al. Bacterial resistance to antibiotics in gram-negative rods isolated from intensive care units. Comparative analysis between two periods (1998 and 2001). *Medicina (B Aires)* 2003; 63(1):21-7.
37. Bennett KM, Scarborough JE, Sharpe M, Dodds-Ashley E, Kaye KS, Hayward TZ, et al. Implementation of antibiotic rotation protocol improves antibiotic susceptibility profile in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 2007 Aug; 63(2):307-11.
38. Kader AA, Angamuthu K. Extended-spectrum beta-lactamases in urinary isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and other gram-negative bacteria in a hospital in Eastern Province, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005 Jun; 26(6):956-9.
39. Brink A, Moolman J, da Silva MC, Botha M; National Antibiotic Surveillance Forum. Antimicrobial susceptibility profile of selected bacteraemic pathogens from private institutions in South Africa. *S Afr Med J* 2007 Apr; 97(4):273-9.
40. Tantracheewathorn T, Vititpatarapak N, Phumisantiphong U. Epidemiologic study of nosocomial bacterial infection of pediatric patients at BMA Medical College and Vajira Hospital. *J Med Assoc Thai* 2007 Feb; 90(2):258-65.