

KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLİ

THE ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILE OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS ISOLATED FROM BLOOD CULTURES

Mediha COŞAR¹, İnci TUNCER¹, Uğur ARSLAN²

Selçuk Üniversitesi, Konya

¹Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²Selçuklu Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

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

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

Geliş: 22 Şubat 2009

Kabul: 17 Mart 2009

ÖZET

Pseudomonas cinsi bakteriler hastane ortamında yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır. Bu infeksiyonlarda doğru ampirik tedavi yaklaşımı için etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık profili bilinmeli ve izlenmelidir. Bu çalışmanın amacı, kandan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik duyarlılık profilini saptamaktır. Ocak 2006 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültürlerinde üreyen 56 *P. aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Amikasin %10.7, piperasilin-tazobaktam %17.8, imipenem %28.5, seftazidime %35.7, siprofloksasine %39.2, aztreonam %51.7 oranında direnç saptanmıştır. En duyarlı antibiyotik amikasin bulunmuştur.

SUMMARY

Infections with *Pseudomonas* species in a hospital have high morbidity and mortality rates. In these infections, surveillance studies are needed to determine the antibiotic susceptibility profiles and their *in vitro* resistance rates for a rational empirical treatment.

The purpose of this study was to determine the antibiotic resistance patterns of *P. aeruginosa* strains isolated from hemocultures. Totally 56 strains of *P. aeruginosa* isolated from hemocultures in the Department of Microbiology and Clinical Microbiology at Meram Medical Faculty, Selçuk University, between January 2006 and December 2007 were studied using Kirby-Bauer disk diffusion test. The resistance rates of the strains were as follows: 10.7% to amikacin, 17.8% to piperacillin-tazobactam, 28.5% to imipenem, 35.7% to ceftazidime, 39.2% to ciprofloxacin, and 51.7% to aztreonam. Amikacin was found as the most effective antibiotic.

GİRİŞ

Nonfermentatif Gram negatif çomaklar, en zor koşullarda bile üreyebilen, nemli ortamlarda uzun süre canlı kalabilen ve hastalık yapma özellikleri bakımından çeşitlilik gösteren bakterilerdir. Nonfermentatif grup içinde **hastane** infeksiyonu etkeni olarak en sık *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmektedir (1). Hastane kaynaklı

infeksiyonların %10'undan sorumludur. Bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar çoğunlukla fırsatçı tipte olup invazif girişimler, mekanik ventilasyon, yanık veya cerrahi girişim ile ilişkilidir. Kolonize hastalardan çapraz-infeksiyon görülmekte ve hastanede yatan hastaların floralarının, bu mikroorganizmanın dirençli olduğu geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ile baskılanması

bunu hızlandırmaktadır (2). Özellikle üriner sistemde, solunum sisteminde, dış kulak yolunda ve yanıklarda enfeksiyona neden olmaktadır (1). Bakteremiye neden olan mikroorganizmalardan biri de *P. aeruginosa*'dır. *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı bakteremi kliniği diğer Gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteremilerden farksız olmakla birlikte bu olgularda mortalite oranları daha yüksektir (3). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada (4), kan kültürlerinde üreyen *P. aeruginosa* sıklığı yıllar içinde artış göstermiş, 2001'de izole edilen tüm bakteriler içinde oranı %4.3 iken 2005 yılında %7.5'e çıkmıştır. Latin Amerika'da yürütülen bir grup sürveyans çalışmasında (5) ise *P. aeruginosa* 1997 ile 2000 yılları arasında kan kültürlerinde üretilen Gram negatif bakteriler içinde üçüncü sırada yer almaktadır.

Pseudomonas aeruginosa birçok antibiyotiğe yüksek oranda direnç göstermekte ve bu nedenle etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu bakteriler karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe karşı hızla çoğul direnç geliştirmektedirler (6). Antibiyotik direnci hastaneden hastaneye hatta servisten servise değişiklikler gösterebilmesi nedeni ile, özellikle **ampirik** tedavi gereken durumlarda klinisyenlere yol **gösterebilmesi** amacıyla, her hastanede bu tür dirençli bakterilerin duyarlılık paternlerinin sürveyansı gereklidir (1).

Bu çalışmada, yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı Bakterioloji Bölümü'ne çeşitli kliniklerden gelen yatan hastaların kan kültür örnekleri incelenmiştir. Kan kültürleri otomatize kan kültürü şişeleri ile (aerobik BACTEC 9050, Becton-Dickinson) inkübatörde beş gün süre ile takip edilmiştir. Üreme sinyali veren kan kültürü şişelerinden steril koşullarda %5 kanlı agar (Oxoid) ve EMB agara (Oxoid) pasajı yapılmıştır. Konvansiyonel yöntemler ile *Pseudomonas* olarak belirlenen kökenler, Phoenix Automated Microbiology System (Becton-Dickinson) panelleri ile tür düzeyinde *P. aeruginosa* olarak tanınmıştır. Bir hastadan ikinci kez aynı bakteri ürese bile sadece biri çalışmaya alınmıştır.

Pseudomonas aeruginosa suşlarının antimikrobiallere direnci Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Clinical and Laboratory Standards Institute

(CLSI) önerileri (7) doğrultusunda buyyon içinde McFarland 0,5 bulanıklığındaki bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Mueller-Hinton Agar plaklarına sürüntü ekim yapılarak, seftazidim, aztreonam, imipenem, siprofloksasin, amikasin, piperasilin-tazobaktam duyarlılıkları test edilmiştir. Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edilmiştir. Çalışmada *P. aeruginosa* ATCC 27853 kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda yatan hastaların rutin kan kültür örneklerinden izole edilen toplam 56 *P. aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. İzolatların antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında; amikasine %10.7, piperasilin-tazobaktam %17.8, imipeneme %28.5, seftazidim %35.7, siprofloksasine %39.2 ve aztreonama 51.7 oranında direnç gözlenmiştir (Tablo 1).

Örneklerin soyutlandığı hastaların 32'si (%57) Reanimasyon Ünitesi, 14'ü (%25) Dahili Birimler, beşi (%9) Cerrahi Birimler, üçü (%5.4) Acil Servis ve ikisi (%3.6) Pediatri Kliniklerinde yatmaktaydı.

Tablo 1. Kan örneklerinden soyutlanan toplam 56 *P. aeruginosa* izolatının antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	Dirençli izolat sayısı	Direnç (%)
Amikasin	6	(10.7)
Piperasilin-tazobaktam	10	(17.8)
İmipenem	16	(28.5)
Seftazidim	20	(35.7)
Siprofloksasin	22	(39.2)
Aztreonam	29	(51.7)

TARTIŞMA

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarına immün yetmezliği olanlarda, uzun süre kemoterapi veya radyoterapi alanlarda, metabolik veya malign hastalığı olanlarda, yaşlılarda, ağır yanıklı kişilerde sık rastlanmaktadır. Özellikle hastane enfeksiyonu yapan patojenler içinde yer almakta ve yara enfeksiyonundan, pnömoni veya meninjitte kadar geniş bir hastalık tablosuna neden olmaktadır (8).

Pseudomonas aeruginosa birçok antibiyotiğe dirençlidir ve duyarlı organizmalar tedavi süresince antibiyotiği inaktive eden enzimler ile (beta laktamaz) veya dış membrandaki por proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon ile veya dirençli organizmalardan plazmid aracılı direnç aktarımı yolu ile direnç geliştirebilir (3). Dirençli suşların artması, birden fazla direnç paternlerinin olması ve tedavi sırasında

direnç geliştirebilmesi, bu bakterinin etken olduğu infeksiyonların tedavisini daha da zorlaştırmaktadır (9).

Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu kan akım infeksiyonlarında uygun antimikrobiyal tedavinin erkenden başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Bunun için de olası etkenler ve bu etkenlerin antimikrobiyallere duyarlılık profilleri hakkında genel bir bilgi olmalıdır (10). *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında kullanılan antimikrobiyal (;) antipsödomal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve kinolonlardır (6). Ciddi infeksiyonlarda çoğunlukla aktif antibiyotiklerin kombinasyonu gerekmekte ve bu antibiyotikler sıklıkla aminoglikozitler ile kombine edilmektedir (3,6,10). Aminoglikozitler arasında amikasin, aminoglikozit modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için grubun diğer üyelerine kıyasla daha etkindir (6). Çalışmamızda amikasin en duyarlı antibiyotik olarak saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, Karlowsky ve ark. (10) *P. aeruginosa* izolatlarında amikaseine direnc oranını %7.7 bulmuşlar ve bizim çalışmamızdaki gibi en duyarlı antibiyotik olarak saptamışlardır. Mehli ve ark. (11) %6.89, Yüce ve ark. (12) %2, Çiçek ve ark. (13) %0 oranında direnc oranları bildirirken, Erdemoğlu ve ark. (14) %28, Ersöz ve ark. (15) %32 gibi daha yüksek oranlar bildirmişlerdir.

Pseudomonas infeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri seftazidimidir. Çalışmamızda izolatların %35.7'sinde seftazidime direnc saptanmıştır. Bu oran Ersöz ve ark. (15)'nin belirttiği %38, Yüce ve ark. (12)'nin belirttiği %34 direnc oranları ile uyumlu bulunmakla birlikte, çeşitli çalışmalarda %12 ile %65 arasında değişen direnc oranları bildirilmiştir (11, 13). Bu direnc oranlarındaki farklılık hastaneler arası antibiyotik kullanım politikaları arasındaki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir.

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de *Pseudomonas*'ın beta-laktamlara artan direnci nedeniyle tedavide karbapenemler ilk seçenek olarak düşünülmektedir. Son zamanlarda *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* izolatlarında karbapenemaz üretimindeki artış, bu antibiyotiklere karşı direnci de beraberinde getirmiştir (6). Çalışmamıza aldığımız izolatların %28.5'i imipeneme dirençliydi. Taiwan'da 1996-2003 yıllarını kapsayan çalışmada Wu ve ark. (16) karbapenemlere direnc oranının %8 bulmuşlardır. Sader ve ark. (5), imipeneme direncin 1997 ile 2000 yılları arasında gittikçe artmasına rağmen, bu ilacın %14.3 direnc oranı ile 2000 yılında en duyarlı antimikrobiyal olduğunu göstermişlerdir. Yunanistan'dan Falagas ve ark. (4) da çalışmalarında 2001'den 2004

yılına kadar imipeneme direnc olmadığını ve 2005 yılında %11.1 oranında direnc geliştiğini belirtmişlerdir. Ersöz ve ark. (15)'nin bildirdiği %24 direnc oranı bizim çalışmamız ile uyumlu olmakla birlikte Çiçek ve ark. (13) %6 gibi daha düşük direnc bulmuşlardır. Hastane kaynaklı infeksiyonlarda tek seçenek olabilen bu ilaca yıllar içinde direncin artması, ülkemiz de dahil tüm dünyada bilinçli ve kısıtlı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanma zorunluluğunu göstermektedir.

Pseudomonas infeksiyonlarında kullanılan antibiyotik gruplarından biri de beta-laktamlardır. Çalışmamızda aztreonam %51.7 direnc oranı ile en dirençli antimikrobiyal olarak bulunmuştur. Erdemoğlu ve ark. (14) ise *P. aeruginosa* suşlarında aztreonama direnci %66 oranında bulmuşlardır. Çiçek ve ark. (13) ise %24 gibi daha düşük bir oran bildirmişlerdir. Diğer bir beta-laktam olan piperasilin-tazobaktam ise çalışmamızda %17.8 direnc oranı ile daha duyarlı bulunmuştur. Bu oran Mehli ve ark. (11)'nin bildirdiği %10.3 direnc oranına yakın olmakla birlikte çeşitli çalışmalarda %5-45 gibi farklı piperasilin-tazobaktam direnci bildirilmiştir (12, 17).

Pseudomonas aeruginosa dahil hastane kökenli Gram negatif bakterilere en etkili kinolonlardan biri siprofloksasindir ve tek başlarına veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir (6). Karlowsky ve ark. (10), Amerika ve Avrupa'da *P. aeruginosa* suşlarında kinolonlara karşı direncin arttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda bulduğumuz %39.2 siprofloksasin direnci, Falagas ve ark. (4)'nin %33.3 ve Sader ve ark. (5)'nin %34.3 olarak belirttikleri oranlar ile yakındır. Eşel ve ark. (18)'nin bildirdiği %46.9 ve Zarakolu ve ark. (17)'nin bildirdiği %47 direnc oranları da çalışmamız ile uyumlu olmakla birlikte, başka çalışmalarda %6-8 gibi daha düşük direnc bulunmuştur (13, 19). Florokinolonlar gibi yaygın reçete edilen antibiyotiklerin duyarlılıkları hakkında doğru bilgi klinisyenler açısından çok önemlidir.

Çalışmamızda en etkili antibiyotik amikasin bulunmuştur. Bu nedenle *Pseudomonas*'a bağlı ciddi infeksiyonlarda amikasin ile kombinasyon, beta-laktamlara göre daha etkin olabilir.

Sonuç olarak *P. aeruginosa* hastane infeksiyonlarında sık rastlanan, kullanılan antimikrobiyallere hızla direnc geliştirebilen ve bu direnci aktarabilen bir bakteridir. Tedavide önemli bir seçenek olan karbapenemleri de içine alan antimikrobiyal direnc ve multipl direnc paternleri nedeniyle bir *P. aeruginosa* suşunun kullanılan hangi antibiyotiklere duyarlı olabileceğini kestirmek zordur. Ayrıca antibiyotik duyarlılık profilleri hastaneden hastaneye, klinikten kliniğe

farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca antibiyotiklerin uygun- direnç gelişimini hızlandırmaktadır. Bu nedenle hastaneler suz kullanımı mikroorganizmaların bu ajanlara karşı kendi tedavi protokollerini belirlemelidir.

KAYNAKLAR

1. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2004; 18: 1- 4.
2. Enoch DA, Birkett CI, Ludlam HA. Non-fermentative Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 33- 41.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005: 357- 67.
4. Falagas ME, Bakossi A, Pappas DV, Holevas VP, Bouras A, Stamata E. Secular trends of blood isolates in patients from a rural area population hospitalized in tertiary center in a small city in Greece. *BMC Microbiology* 2006; 6: 41.
5. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ, The SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 44: 273–80.
6. 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: 152-5.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. (Gür D, Çeviri Editörü) *Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları*. Onsekizinci Bilgi Eki. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008.
8. Gül M, Şensoy A, Çetin B, Korkmaz F, Seber E. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidime duyarlılığın E-test ve disk difüzyon yöntemleri ile araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 33-6.
9. Arman D. Gram negatif çomak infeksiyonlarında güncel tedavi yaklaşımları. *ANKEM Derg* 2001; 15: 421.
10. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalance and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2004; 3: 7.
11. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balci İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfek Derg* 2007; 21: 141-5.
12. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2005; 19: 17-21.
13. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz R. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006; 20: 3-7.
14. Erdemoğlu A, Ardic N, Özyurt M. Kan kültürlerinden üretilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2003;17: 397-9.
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 MKK değerleri. *ANKEM Derg* 2004; 18: 28-31.
16. Wu CJ, Lee HC, Lee NY, et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 135-43.
17. Zarakolu P, Haşcelik G, Ünal S. Antimicrobial susceptibility pattern of nosocomial Gram-negative pathogens: results from MYSTIC study in Hacettepe University Adult Hospital (2000-2004). *Mikrobiyol Bült* 2006; 40: 147-54.
18. Esel D, Doğanay M, Alp E, Sümerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital:epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1038-44.
19. Mamishi S, Pourakbari B, Ashtiani MH, Hashemi FB. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from bloodstream infections at Children's Medical Center, Tehran, Iran, 1996-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 373-9.

İLETİŞİM

Prof. Dr. İnci TUNCER
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
KONYA
e-posta: incituncer@yahoo.com