

Hastane Kökenli *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Antimikrobiyal Direnç

Dr. Hörü GAZİ*, **Dr. Semra KURUTEPE***,
Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU*,
Dr. Eda ÜNLÜ KAN*, **Dr. Beril ÖZBAKKALOĞLU***

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa.

ÖZET

Bu çalışmada, 2002-2003 yıllarında hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 108 *Pseudomonas aeruginosa* suşu ampirik tedavide ilk seçenek olan antibiyotiklere karşı çoklu direnç açısından değerlendirilmiştir. Antibiyotiklere direnç disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 108 suşun 40 (%37)'i aynı anda en az bir aminoglikozid + beta-laktam, 35 (%32.4)'i aminoglikozid + kinolon, 33 (%30.5)'ü kinolon + beta-laktam, 31 (%28.7)'i beta-laktam + kinolon + aminoglikozid, 28 (%25.9)'i karbapenem + beta-laktam, 22 (%20.3)'si aminoglikozid + karbapenem, 22 (%20.8)'si kinolon + karbapenem, 21 (%19.4)'i karbapenem + beta-laktam + aminoglikozid, 19 (%17.6)'u kinolon + aminoglikozid + karbapenem grubu antibiyotiklere ve bir suş tüm antibiyotik gruplarına dirençli bulunmuştur. İzole edilen *P. aeruginosa* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi %9.4 sıklığında saptanmıştır. Sonuç olarak; hastanemizde ortaya çıkan ciddi *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde, ampirik olarak ilk seçilecek antibiyotiklerin aminoglikozidler ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri olduğu, kinolon ve karbapenem grubu antibiyotiklere saptanan direnç artışı nedeni ile duyarlılık testleri olmaksızın bu antibiyotiklerin kullanılmaması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hastane İnfeksiyonu, Antibiyotik Direnci, *Pseudomonas aeruginosa*.

SUMMARY

Antimicrobial Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated in Nosocomial Infections

In this study, multiple resistance of 108 *Pseudomonas aeruginosa* which were isolated from patients with nosocomial infections between 2002 and 2003 against the antimicrobial agents that considered primarily in empirical management of pseudomonal infections were evaluated. The antimicrobial resistance was performed by disc diffusion method according to National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) procedures. Of the 108 strains, 40 (37%) were found to be resistant to aminoglycoside and beta-lactam, 35 (32.4%) to aminoglycoside and quinolone, 33 (30.5%) to quinolone and beta-lactam, 31 (28.7%) to beta-lactam, quinolone and aminoglycoside, 28 (25.9%) to carbapenem and beta-lactam group, 22 (20.3%) to aminoglycoside and carbapenem, 22 (20.8%) to quinolone and carbapenem, 21 (19.4%) to carbapenem, beta-lactam and aminoglycoside, 19 (17.6%) to quinolone and aminoglycoside and carbapenem. One (0.9%) isolate was found to be resistant to all antibiotics tested. The rate for extended spectrum beta-lactamases (ESBL) was 9.4% in the isolated *Pseudomonas aeruginosa* strains. As a conclusion, it has been determined that aminoglycosides and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors are the first choice antibiotics for the empirical treatment of severe *P. aeruginosa* infections in our hospital. Quinolones and carbapenems should not be used without the results of antimicrobial susceptibility tests because of increasing resistance.

Key Words: Nosocomial Infection, Antimicrobial Resistance, *Pseudomonas aeruginosa*.

GİRİŞ

Hastane infeksiyonu etkenlerinde antibiyotiklere direnç oranı hastane dışı infeksiyon etkenlerine göre daha yüksektir. Hastaların altta yatan hastalıklarının ciddiyeti, bu hastaların dirençli mikroorganizmalarla karşılaşma olasılığının yüksek olması, uygulanan invaziv girişimler, ampirik çoklu antibiyotik tedavileri, infeksiyon kontrol ve izolasyon yöntemlerinin yeterli olmaması antibiyotiklere direnci arttırmaktadır (1,2).

Günümüzde hastane infeksiyonu etkeni bir patojen olarak izolasyon sıklığı artmakta olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında çoğul antibiyotik direnci önemli bir sorundur.

Antibiyotik direnç oranlarının hastaneden hastaneye, hatta servisten servise değişiklik göstermesi nedeniyle ampirik tedavi gereken durumlarda klinisyene yol göstermek amacıyla aralıklı olarak her hastanede sorun bakterilerin direnç paternlerinin belirlenmesi infeksiyonların önlenmesi ve yayılması açısından büyük önem taşımaktadır (3,4).

Bu çalışmanın amacı, hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının ampirik tedavide kullanılabilir antibiyotiklere direnç durumunu belirlemektir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, Aralık 2002-Şubat 2003 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve hastane infeksiyonu etkeni olarak tanımlanan 108 suş incelenmiştir. Bakteriler, Gram boyama, oksidaz reaksiyonu ve BBL Crystal E/NF (Becton Dickinson, USA) identifikasyon kitleri ile tanımlanmıştır.

Antibiyotik direncin saptanmasında "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)"ın önerilerine uygun Mueller-Hinton agarda (Oxoid, USA) disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır (5). Standart antibiyotik diskleri kullanılarak gentamisin, amikasin, netilmisin, isepamisin, ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, seftazidim, sefoperazon, sefoperazon + sulbaktam, piperasilin, piperasilin + tazobaktam, imipenem ve meropenem direnci araştırılmıştır. İzole edilen suşlarda, çoklu antibiyotik direncini saptamak için aynı anda bir karbapenem + beta-laktam, aminoglikozid + karbapenem, kinolon + beta-laktam, kinolon + karbapenem,

aminoglikozid + kinolon, aminoglikozid + beta-laktam, kinolon + aminoglikozid + karbapenem, beta-laktam + kinolon + aminoglikozid, karbapenem + beta-laktam + aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç oranları araştırılmıştır. Bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı üretici firma önerileri doğrultusunda E (AB Biodisk, Sweden) test yöntemi ile belirlenmiştir (6). Kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (SPSS incorporated, Chicago) programında Fisher'in ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 108 suşun 40 (%37)'i aynı anda en az bir aminoglikozid + beta-laktam, 35 (%33)'i aminoglikozid + kinolon, 33 (%30.5)'ü kinolon + beta-laktam, 31 (%28.7)'i beta-laktam + kinolon + aminoglikozid, 28 (%25.9)'i karbapenem + beta-laktam, 22 (%20.3)'si aminoglikozid + karbapenem, 22 (%20.8)'si kinolon + karbapenem, 21 (%19.4)'i karbapenem + beta-laktam + aminoglikozid, 19 (%17.6)'u kinolon + aminoglikozid + karbapenem grubu antibiyotiklere ve bir suş tümüne dirençli bulunmuştur. Hastanemizde izole edilen suşlarda GSBL oranı %9.4 olarak saptanmıştır. Test edilen antibiyotiklere karşı invitro direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Hastane kökenli *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç dünya çapında artış göstermektedir. Bu sorunun en önemli nedeni hastane infeksiyonlarının ampirik tedavisinde antibiyotiklerin yaygın ve uygun olmayan dozlarda uygulanmasıdır. Son yıllarda tedavide ilk seçenek ilaçlardan olan kinolon, aminoglikozid ve beta-laktam grubu antibiyotiklere artan direnç oranları birçok ülkeden bildirilmektedir. Özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde fazla antibiyotik kullanımı dirençli ve aynı plazmid paternine sahip mikroorganizmaların seleksiyonuna yol açmaktadır (7).

Ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda antibiyotik direnç oranlarında farklılıklar gözlenmektedir. Gür ve arkadaşları ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, YBÜ'den izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında karbapenem dışı beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç oranlarını %30-97, imipeneme %29, siprofloksasine %50, aminoglikozidlere %26-73 olarak bildir-

Tablo 1. *P. aeruginosa* Suşlarında Antibiyotiklere Direnç Oranları.

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Gentamisin	64	59.8	43	40.2	107	100
Amikasin	93	86.9	14	13.1	107	100
Netilmisin	90	84.1	17	15.9	107	100
İsepamisin	93	86.9	14	13.1	107	100
Siprofloksasin	82	76.6	25	23.4	107	100
Ofloksasin	60	56.1	47	43.9	107	100
Levofloksasin	64	60.4	42	39.6	106	100
Piperasilin	74	68.5	34	31.5	108	100
Piperasilin-tazobaktam	96	88.9	12	11.1	108	100
Seftazidim	80	74.1	28	25.9	108	100
Sefoperazon	69	63.9	39	36.1	108	100
Sefoperazon-sulbaktam	88	81.5	20	18.5	108	100
İmipenem	71	65.7	37	34.3	108	100
Meropenem	86	79.6	34	31.5	108	100

mişlerdir (8). Gündüz ve arkadaşları 1999-2002 yılları arasında hastanemizde izole edilen 150 *P. aeruginosa* izolatında direnç oranlarını, aminoglikozidlere %16.3, kinolonlara %14.9, karbapenemlere %6 ve karbapenem dışı beta-laktam antibiyotiklere %7.5 olarak saptamışlardır (9). Bu çalışmada, aminoglikozid grubu antibiyotiklere %20.5, kinolonlara %35.6, karbapenemlere %32.9, karbapenem dışı beta-laktam grubu antibiyotiklere %24.6 oranlarında direnç saptanmıştır. Hastanemizde test edilen aminoglikozid grubu antibiyotikler içinde en yüksek direnç oranı gentamisine, test edilen tüm antibiyotikler içinde en düşük direnç oranı ise beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına karşı saptanmıştır. Kinolon ve karbapenem direncinde de artış görülmesi, gentamisin dışı aminoglikozidlerin ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının kullanımının ön plana çıkarılması gerektiğini düşündürmektedir.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve diğer beta-laktamların yaygın kullanımı *P. aeruginosa* suşlarında indüklenebilir kromozomal AmpC beta-laktamaz aracılığıyla ortaya çıkan direncin insidansını önemli oranda arttırmaktadır. Özellikle antibiyotik kullanımının çok fazla olduğu YBÜ'de

stabil derepresyona bağlı direnç, sadece beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına ve monobaktamlara değil, aynı zamanda aşırı beta-laktamaz üretimine yol açan bu mutasyonlar bakteri dış membranında porin kaybına neden olarak, karbapenemlere dirençli mutant suşların seleksiyonunu kolaylaştırmaktadır (10). İzmir'de Gülay ve arkadaşları hastane izolatlarında indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesini %61, Özgenç ve arkadaşları %73 olarak saptamışlardır (11,12). Çalışmamızda bu oran %65 olarak bulunmuştur. Bu da beta-laktam antibiyotiklerle tedavi sırasında dereprese mutant suşların çıkması yönünden direncin izlenmesi gerekliliğini göstermektedir.

Üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı ile ilişkili olarak plazmid kontrolünde GSBL artışı bir diğer önemli problemdir. GSBL varlığı en sık olarak *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter* suşlarında görülmektedir. Antipsödomonal penisilin ve sefalosporinlere karşı direnç gelişimine sebep olan GSBL'ler *Pseudomonas* türleri arasında da görülmeye başlamıştır (13). Bu çalışmada, üçüncü kuşak sefalosporin direnci olan suşlarda GSBL enzim aktivitesi %9.4 olarak saptanmıştır. Ülkemizde bu enzimlere bağlı değişik

direnç oranlarının saptanmasına karşın, hastane kökenli izolatların sadece %10'unda bulunduğu gösterilmiştir (14-16).

Ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları dik-kate alınırca, *P. aeruginosa* kökenlerinde görülen yüksek kinolon ve aminoglikozid direncinin bu grup antimikrobiklerin seçiminde de dikkatli olunması gerekliliğini göstermektedir. Vardar-Ünlü ve arkadaşları direnç oranlarını levofloksasine ve ofloksasine %36, siprofloksasine %17; Bengisun ve arkadaşları levofloksasine %34.9, siprofloksasine %19.7 olarak bildirmişlerdir (17,18). Bu çalışmada da siprofloksasinin diğer iki kinolondan daha etkili olduğu görülmüştür.

Aminoglikozid duyarlılığına yönelik ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde Aydın ve arkadaşları gentamisine %79.4, amikasinine %63.2, isepamisine %57.2 oranında direnç saptamışlardır (19). Çalışmamızda amikasin ve isepamisine %13.1 oranlarında direnç saptanmış olması, ampirik antibiyotik tedavisinde kullanılmalarının sorun oluşturmayacağını düşündürmektedir.

Çoğul antibiyotiğe dirençli *P. aeruginosa* suşları ülkemizde olduğu gibi birçok Avrupa ülkesinde de önemli bir sağlık sorunudur (20,21). Özgenç ve arkadaşları 199 izolat ile yaptıkları bir çalışmada YBÜ'den izole edilen 34 suşun 16'sında çoğul ilaç direnci saptamışlardır (12). Ersöz ve arkadaşları, 2002 yılında 34 hastane *Pseudomonas* izolatında direnç oranlarını araştırmışlar ve suşların %3'ünün aminoglikozid ve kinolonlara, %24'ünün beta-laktam ve aminoglikozidlere, %10'unun tüm antibiyotiklere dirençli olduğunu bulmuşlardır (22). Bu çalışmada, hastane infeksiyonu etkeni olarak saptanan *P. aeruginosa* suşlarında %20-30 oranlarında iki veya üç ilaca birden direnç saptanması, kombinasyon tedavisi gereken durumlarda bu direnç oranlarının göz önünde bulundurulması, tedaviye yanıt şansını arttıracaktır.

Sonuç olarak; hastanemizde ortaya çıkan ciddi *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde, ampirik olarak ilk seçilecek antibiyotikler aminoglikozidler ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleridir. Özellikle kinolon ve karbapenem grubu antibiyotiklere saptanan direnç artışı nedeniyle bu antibiyotikler duyarlılık testleri olmaksızın kullanılmamalıdır. Direnç ile ilgili sörveyans çalışmalarının her merkezde devamlı yapılması ve antibiyotik kullanımı ile direnç ilişkisinin kesin olarak belirlenmesini sağlayacak çalışmaların yürütülmesi dirençli infeksiyonların önlenmesinde en etkili yol olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for Healthcare Epidemiology of American Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:275-91.
2. Aygen B, Kayabaş Ü. Yoğun bakım birimlerinde dirençli infeksiyon sorunu. *Klimik Dergisi* 2001;14: 83-8.
3. Ögünç D, Saygan MB, Öngüt G ve ark. Çoğul dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik kombinasyonlarının etkisinin araştırılması. *Ankem Derg* 2001;15:68-73.
4. Goldman DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: A strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1):139-45.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards (1999). Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests. Approved Standard M 100-S9. NCCLS, Villanova, Pa, USA.
6. Gülay Z, Sümerkan B. Antibiyotik direnci: Mekanizma fenotip ilişkisi ve bildiri. Gür D, Bal Ç, Söyletir G (editörler). 5. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Klinik Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No 41. İstanbul: Sistem Ofset Basım Yayın, 2002:43-67.
7. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, Chen YC, Ho Luh KT. Persistence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in an intensive care burn unit. *J Clin Microbiol* 1998;36:1347-51.
8. Gür D, Ünal S, Çalışma grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996;1:153-9.
9. Gunduz T, Arisoy A, Algun U, Borand H, Özbakkaloğlu B. Investigation of resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to various antimicrobials. *Clinical Microbiology and Infection* 2003; 9 (1); 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases kongre kitabında Glasgow, UK 10-13 May 2003;132.
10. Bal Ç. Beta-laktamazlar: Güncel durum. *Flora* 2003;8:111-23.
11. Gülay Z, Biçmen C, Yuluğ N. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir seftazidimazların araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1996;10:329-31.
12. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2002;16:179-82.
13. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Wide spread detection of PER 1 type extended spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated in Turkey: A national wide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
14. Aktaş E, Doğruman AL, Şahin ÜA. Nonfermentatif gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz varlığının araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2001;15:315-8.

15. Görgün S, Ertek M, Yazgı H. Nozokomiyal infeksiyonlu olgulardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı. *İnfeksiyon Derg* 2000;14:379-82.
16. Vahaboğlu H. Çoğul dirençli gram negatif basiller. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:222-6.
17. Vardar-Ünlü G, Ünlü M. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin levofloksasin, siprofloksasin ve ofloksasine karşı in vitro duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 2001;15:311-4.
18. Bengisun JS, Palabıyıkçıoğlu İ, İlhan F, Kutlutürk M. İzole edilen gram-negatif bakterilerde siprofloksasin ve levofloksasin direnci. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya) Program ve Özet Kitabı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2000:380.
19. Aydın K, Çaylan R, Köksal R. Yoğun bakım hastalarından izole edilen gram-negatif bakterilerde izepamisin ve diğer aminoglikozitlere direnç. *Ankem Derg* 2001;15:74-8.
20. Turhan Ö, Saba R, İnan D, Günay V. Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* tedavisinde kolistin kullanımı. *Flora* 2001;6:131-3.
21. Bonza E, Garcia-Garrote F, Cercenado E. *Pseudomonas aeruginosa*: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain. *Antimicrob Agents and Chemother* 1999;43:981-2.
22. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G. Hastane infeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının meropenem direnci. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (30 Eylül-05 Ekim 2002) Kongre Kitabı. Antalya, 2002:290.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Hörü GAZİ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Bakteriyoloji Laboratuvarı

MANİSA

Makalenin Geliş Tarihi: 24.07.2003 Kabul Tarihi: 11.02.2004