

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ
ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI*

ANTİBIOTIC SUSCEPTIBILITIES OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS ISOLATED FROM BLOOD SAMPLES

Demet TİMUR¹, Esmâ KAYA¹, Barış Derya ERÇAL¹, Elife BERK¹, Ömür Mustafa PARKAN¹, Safiye DELİCE²,
Murat KARAUZ³, Aysun GÖRKEM¹, Kasım KARACAGİL¹, Duygu Perçin RENDERS¹, Hüseyin KILIÇ¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Halk Sağlığı Laboratuvarı, Adıyaman Halk Sağlığı Müdürlüğü, Adıyaman

³Turhal Devlet Hastanesi, Tokat

ÖZ

Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesi ve takibi antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunacaktır. Bu amaçla Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinden izole edilen 134 *P. aeruginosa* suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve/veya Phoenix ID (BD Diagnostics, ABD) sistemi kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, *Clinical and Laboratory Standarts Institute* (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby- Bauer disk difüzyon yöntemi ve/veya otomatize sistem (Phoenix ID) ile belirlenmiştir.

Direnç oranları amikasin %6.7, netilmisin %12.3, siprofloksasin %15.6, sefepim %18.6, seftazidim %24.6, piperasilin-tazobaktam %29.1, meropenem %40.2 ve imipenem %42.5 olarak saptanmıştır. İzole edilen *P. aeruginosa* suşları için en düşük direnç oranı amikasin ve netilmisin için tespit edilirken en yüksek direnç karbapenemlere karşı bulunmuştur. Bakteriyel etkenlerin antibiyotik direnç oranlarının takip edilmesi ampirik tedavinin güncellenmesi açısından gereklidir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik duyarlılık, *Pseudomonas aeruginosa*, kan kültürü

ABSTRACT

Determination of the *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from blood cultures and antibiotic susceptibility profile monitoring will contribute to antibiotic use policy. For this purpose, 134 *Pseudomonas aeruginosa* species were isolated from blood cultures and their antibiotic susceptibilities during the between January 2011- December 2013 in Microbiology Laboratory of Erciyes University Hospital were assessed retrospectively.

The isolates were identified by conventional methods and/or Phoenix ID automated system (BD Diagnostics, ABD). Antibiotic susceptibility test was performed by Kirby-Bauer disk diffusion method according to the standards of *Clinical and Laboratory Standarts Institute* (CLSI) and automated system (Phoenix ID).

The antibiotic resistance rates of the strains were found to be 6.7 % for amikacin, 12.3 % for netilmicin, 15.6 % for ciprofloxacin, 18.6 % for sefepim, 24.6 % ceftazidim, 29.1 % for piperacillin/tazobactam, 40.2 % for meropenem and 42.5 % imipenem.

The highest resistance was to carbapenems while the lowest resistance was to netilmicin and amikacin. It is necessary to monitor antibiotic resistance rates of bacterial pathogens for updating empirical treatment.

Keywords: Antibiotic susceptibility, *Pseudomonas aeruginosa*, blood culture.

*Bu çalışma; 11. Antimikrobik Kemoterapi Günleri'nde (18-20 NİSAN 2014/ İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

Corresponding Author: Arş. Gör. Dr. Demet Timur
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 38039, KAYSERİ
Tel: 0352 2076666 / 20204

Makale Geliş Tarihi : 03.02.2015

Makale Kabul Tarihi: 02.07.2015

GİRİŞ

Bağışıklık sistemi baskılanmış, kemoterapi, mekanik ventilasyon ve antibiyotik tedavisi alan hastalar için önemli bir risk olan *Pseudomonas aeruginosa*, sıklıkla yoğun bakım, cerrahi, yanık ve hematoloji-onkoloji ünitelerinde yatan hastalardan izole edilmektedir (1). Özellikle bakteriyemi, endokardit, pnömoni, yanık enfeksiyonları, menenjit, beyin apsesi, septik artrit, osteomyelit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi klinik tablolara neden olmaktadır (2).

P. aeruginosa medikal aletler üzerinde, hastane ortamında ve hatta dezenfektanlar içinde üreyebilmesiyle tanınan, nozokomiyal enfeksiyona neden olabilen başlıca gram negatif basillerden biridir (3). Çeşitli ortamlarda kalıcı bir şekilde kolonize olma yeteneği dirençli bir biyofilm oluşumu ile ilişkilidir (4). Yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı intrinsek direncinden dolayı bu virülen organizmanın sebep olduğu enfeksiyonların kontrol ve tedavisi zordur (3). *P. aeruginosa*'ya bağlı bakteriyemi kliniği diğer gram negatif bakterilerden farksız olmakla birlikte bu olgularda mortalite oranları oldukça yüksektir (5).

Genel olarak karbapenemler *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde etkin ajanlar olarak kabul edilmekle birlikte son yıllarda karbapenem direnci de endişe verici boyutlara ulaşmıştır (6). Yapılan çalışmalarda anti-pseudomonal karbapenemlerin ve beta laktam antibiyotiklerin kullanımında görülen önemli artışın karbapenem dirençli *P. aeruginosa* yaygınlığındaki artışla sıkı ilişkisi saptanmıştır (3). Mikroorganizmaların antibiyotik direnç paternlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar ampirik tedavide klinisyene yol gösterme açısından yararlıdır. Bu çalışmada hastanemizde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *P. aeruginosa* suşlarının dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında gönderilen kan kültürlerinde üreyen 134 *P. aeruginosa* suşu çalışmaya alındı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli kliniklerden bakteriyemi ön tanısıyla gönderilen kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize sisteminde inkübe edildi. Pozitif sinyal alınan örneklerin %5 kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agar besiyerlerine ekimleri yapıldı. Kültürde üreme gözlenen örnekler, koloni morfolojisi, gram boyanma özellikleri ve oksidaz karakterine göre incelendi. *Pseudomonas* olduğu düşünülen mikroorganizmalar, Phoenix ID (BD Diagnostics, ABD) tam otomatize tiplendirme sistemi ile tür düzeyinde tanımlandı (7). Suşların amikasin, netilmisin, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, seftazidim, sefepim, siprofloksasin duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi veya otomatize sistem (Phoenix ID) ile belirlendi (8).

BULGULAR

İzole edilen 134 *P. aeruginosa* suşunun 7'si Pediatri Yoğun Bakım, 58'i Dahiliye Yoğun Bakım, 20'si Cerrahi

Yoğun Bakım, 43'ü Dahiliye ve 6'sı Pediatri kliniğinden gönderilen kan örneklerinden izole edilmiştir. Antibiyotik direnç oranları amikasine %6.7, netilmisine %12.3, siprofloksasine %15.6, sefepime %18.6, seftazidime %24.6, piperasilin-tazobaktama %29.1, meropeneme %40.2 ve imipeneme %42.5 oranında bulunmuştur. *P. aeruginosa* suşları en sık yoğun bakım ünitelerinde saptanmış olup, en yüksek direnç karbapenemlere karşı bulunurken en az direnç oranı aminoglikozidlere karşı tespit edilmiştir. Ocak 2011 ve Aralık 2013 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen 134 *P. aeruginosa* suşunun antibiyotik direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: İzole edilen *P. aeruginosa* suşlarının direnç durumları

Antibiyotikler	Dirençli izolat sayısı	Direnç (%)
Amikasin	9	6.7
Netilmisin	13	12.3
Piperasilin/tazobaktam	39	29.1
İmipenem	57	42.5
Meropenem	54	40.2
Seftazidim	33	24.6
Sefepim	25	18.6
Siprofloksasin	21	15.6

TARTIŞMA

Pseudomonas aeruginosa, özellikle savunma mekanizmalarının zayıfladığı immün yetmezlik durumlarında, malign ve metabolik hastalığı bulunanlarda, uzun süreli kemoterapi ve radyoterapi alanlarda, yaşlılarda ve ağır yanık durumlarında hastalık oluşturan fırsatçı bir patojendir. Hastane enfeksiyonlarının da önemli nedenlerinden biridir. ABD'de 2011 yılında hastane enfeksiyonlarının %7.1'inden bu mikroorganizma sorumlu olarak rapor edilmiştir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarında ve ventilatör ilişkili pnömonilerde ise morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir (9).

P. aeruginosa'nın farklı direnç paternlerinin olması, dirençli suşların çoğalması ve hastanelerdeki çok fazla antibiyotik kullanımı son yıllarda çoklu antibiyotik direnç paternli *P. aeruginosa* suşlarının artmasına ve bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavilerinde sorun yaşanmasına neden olmaktadır (10). Plazmid aracılığıyla geçiş gösteren genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimleri, 1980'lerin başından itibaren Enterobacteriaceae ailesinin farklı üyelerinde rapor edilmiş, izleyen yıllarda ise başta *P. aeruginosa* olmak üzere fermentasyon yapmayan bakteri türlerinde de tespit edilmiş olup, *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direncinde önemli mekanizmalardan biridir (11,12). Gram negatif bakterilerin yol açtığı bakteriyemilerde erken dönemde uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir. Bu nedenle olası etkenler ve bu etkenlerinin antibi-

yotiklere duyarlılık durumu hakkında genel bir bilgi olmalıdır. Ağır enfeksiyonlarda çoğunlukla antibiyotikler kombine kullanılmaktadır ve aminoglikozidler sıklıkla kombine kullanımda bulunmaktadır. Aminoglikozid grubundan olan amikasin, aminoglikozid modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için daha etkindir (13). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Coşar ve ark. (13) % 10.7, Türkdagi ve ark. (14) %18, Güney ve ark. (10) % 10.8, Mehli ve ark. (15) %6.89, Yüce ve ark. (16) %2, Çiçek ve ark. (17) %0 oranında amikasine direnç bildirirken; ABD'de yapılan bir çalışmada Karlowsky ve ark. (18) amikasine direnç oranını %7.7 olarak bulmuş ve bizim çalışmamızdaki gibi en duyarlı (amikasin %6.7 ve netilmisin %12) antibiyotik olarak saptamışlardır.

Pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik gruplarından biri de beta laktamlardır. Çalışmamızda beta laktam + beta laktamaz inhibitörlerine karşı direnç durumu da araştırılmış ve piperasilin-tazobaktam için %29.1 oranında direnç bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu antibiyotiğe %15-24 arasında direnç oranları bildirilirken Uzak Doğu'da bu oran %9.4; ABD'de %9 olarak saptanmıştır (10,13,14,17-19).

Giderek artan beta-laktam direnci nedeniyle tedavide ilk seçenek olarak karbapenemler düşünülmektedir. İmipeneme karşı Coşar ve ark. (13) %28.5, Türkdagi ve ark.(14) %30, Güney ve ark. (10) %26, Ersöz ve ark (20) %24 oranında bildirdikleri direnç oranları ile birbirine benzer sonuçlar bulmuşken bizim çalışmamızda % 42.5 gibi yüksek bir direnç saptanmıştır. Çiçek ve ark. (17) ise %6 gibi çok düşük bir direnç tespit etmiştir. Meropenem direnci çalışmamızda %40.2 olarak belirlenmesine karşın Güney ve ark.(10) bu direnci %23.9 olarak bildirmişlerdir. Fransa'da altı farklı hastanenin 2001-2011 yılları arasındaki sonuçlarına göre karbapenem direnci %25 olarak bildirilmiştir (21).

Pseudomonas enfeksiyonlarında seftazidim ilk tercih edilen sefalosporinlerden biridir. Çalışmamızda suşların %24.6'sında seftazidime direnç saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda seftazidime karşı %17-38 arasında direnç oranları bildirilirken bu oran yurt dışında yapılan çeşitli çalışmalarda %9-84 arasında bulunmuştur (10,13,14,16,20,22-24). Çalışmamızda sefepim direnci %18.6 iken Türkdagi ve ark. (14) bu oranı %41 olarak bildirmiştir.

Pseudomonas enfeksiyonlarında en etkili kinolonlardan biri siprofloksasindir. Karlowsky ve ark. Amerika ve Avrupa'da *P. aeruginosa* suşlarında kinolonlara karşı direncin arttığını belirtmişlerdir (18). Coşar ve ark. (13) %39.2, Türkdagi ve ark. (14) %28, Güney ve ark.(10) % 39.1 gibi birbirine benzer sonuçlar bulmuş olup bizim çalışmamızdaki suşlarda %15.6 oranında direnç saptanmıştır.

Kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarına ait direnç verilerimiz antibiyotik kullanım politikalarının ve ampirik tedavinin düzenlenmesinde klinisyenlere ve enfeksiyon kontrol komitesine yol gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Uludağ Altun H, Ak S. İkinci basamak bir hastanede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ege Tıp Dergisi 2012; 51: 249-252.
2. Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, Yaman G, Güdücüoğlu

lu H. Nozokomiyal kökenli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotiklere direnç. Van Tıp Dergisi 2011; 18: 192-196.

3. Xu J, Duan X, Wu H, Zhou Q. Surveillance and correlation of antimicrobial usage and resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: A hospital population-based study. PLoS One 2013; 8: e78604.
4. Jones C, Allsopp L, Horlick J, Kulasekara H, Filloux A. Subinhibitory concentration of kanamycin induces the *Pseudomonas aeruginosa* Type VI secretion system. PLoS One 2013; 8: e81132.
5. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology (6 th ed). Çeviri: Başustaoğlu AC. Bölüm çeviri: Çıragil P. *Pseudomonas* ve ilişkili bakteriler. Kitap: Tıbbi Mikrobiyoloji. Atlas Kitapçılık, Ankara 2010; ss 333-341.
6. Joseph NM, Devi S, Shashikala P, Kanungo R. Changing trend in the antibiotic resistance pattern of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from wound swabs of out-patients and in-patients of a tertiary care hospital. J Clin Diagn Res. 2013; 7: 2170-2172.
7. Blondel E, Henry DA, Speert DP. *Pseudomonas*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen HJ, et al. (eds). Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Vol.1. Washington DC: ASM Press, 2007: 734-749.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twentieth Informational Supplement, M100-S20, CLSI, Wayne, PA 2010.
9. Kate McCarthy. *Pseudomonas aeruginosa*: Evolution of antimicrobial resistance and implications for therapy. Semin Respir Crit Care Med 2015; 36: 44-55.
10. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoğlu AC. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. Gülhane Tıp Dergisi 2011; 53: 119-122.
11. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare. Clin Infect Dis 2002; 34: 634-640.
12. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P, Ambler CA. Extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: Novel developments and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2385-2392.
13. Coşar M, Tuncer İ, Arslan U. Kan kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profili. İnfeksiyon Dergisi 2009; 23: 47-50.
14. Türk Dağı H, Arslan U, Fındık D ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. ANKEM Dergisi 2011; 25: 107-110.
15. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y ve ark. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. İnfeksiyon Dergisi 2007; 21: 141-145.
16. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A ve ark. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Dergisi 2005; 19: 17-21.

17. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz R. Bir yıl içerisinde kan kùltürlerinden infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Dergisi 2006; 20: 3-7.
18. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC et al. Prevalance and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004; 3: 7.
19. Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital. J Microbiol Immunol Infect 2007; 40: 45-49.
20. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ ve ark. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenemin MİK değerleri. ANKEM Dergisi 2004; 18: 28-31.
21. Slekovec C, Robert J, Trystram D et al. *Pseudomonas aeruginosa* in French hospitals between 6445 and 2011: back to susceptibility. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 1713-1717.
22. Saghir S, Faiz M, Saleem M et al. Characterization and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections of cancer patients on chemotherapy in Pakistan. Indian J Med Microbiol 2009; 27: 341-347.
23. Prabhaskar K, Medhekar A, Ghadyalpatil N et al. Bloodstream infections in cancer patients: A single center experience of isolates and sensitivity pattern. Indian J Cancer 2010; 47: 184-188.
24. Mitt P, Adamson V, Lõivukene K. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. J Hosp Infect 2009; 71: 365-370.