

HASTANE ENFEKSİYONU ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ YILLARA GÖRE DEĞİŞİMİ

Dr. Suzan Saçar,¹ Dr. Ali Asan,¹ Dr. Derya Hırçın Cenger,¹ Dr. Nural Cevahir,² Dr. Selmin Dirgen Çaylak,¹ Dr. Hüseyin Turgut¹

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Denizli

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Denizli

ÖZET

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Çalışmada, hastane kaynaklı *P. aeruginosa* suşlarının enfeksiyon hızlarının ve antibiyotiklere duyarlılıklarının yıllara göre değişimini belirlemek ve ampirik tedavi seçeneklerini değerlendirmek amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışma, 2004-2006 tarihleri arasında hastanede yatarak tedavi edilen hastalarda yapıldı. Kültürlerden klasik yöntemlerle izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları CLSI standartlarına göre belirlendi.

Bulgular: Çalışma süresince 228 *P. aeruginosa* suşu değerlendirildi. *P. aeruginosa*'ya bağlı hastane enfeksiyon

hızı; 2004, 2005 ve 2006 yıllarında sırasıyla %0,3, %0,9 ve %0,9 bulundu. Amikasin duyarlılık oranı en yüksek olan aminoglikozid olup beta laktam grubu antibiyotiklere duyarlılığın yıllar içinde azaldığı saptandı. Çoklu ilaç direnci sıklığının, %9,3'ten %15,3'e ulaştığı belirlendi.

Sonuç: Hastane kaynaklı *pseudomonas* enfeksiyonlarının ampirik tedavisi için hastanemizde, amikasin, piperasilin-tazobaktam ve imipenemin ilk tercih olabileceği, çoklu ilaç direncinin yıllar içinde artış gösteren bir sorun olduğu ve uygunsuz antibiyotik kullanımının sınırlandırılması ile direnç gelişiminin önüne geçilebileceği kanatındeyiz.

Anahtar Kelimeler: Hastane enfeksiyonu, *pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik direnci. *Nobel Med* 2012; 8(2): 81-84

THE ALTERATION OF THE ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA STRAINS ISOLATED FROM NOSOCOMIAL INFECTIONS BY YEAR

ABSTRACT

Objective: Antibiotic resistance is an important problem for the treatment of *P. aeruginosa* infections. The aim of this study is to determine the alteration of the infection rates and antibiotic sensitivity of hospital-acquired *P. aeruginosa* strains throughout the years and to evaluate the empirical treatment options.

Material and Method: This study was performed in all patients hospitalized between 2004 and 2006. The antibiotic sensitivity of *P. aeruginosa* isolated by classical methods was determined according to the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute.

Results: In the study period, 228 *P. aeruginosa* strains were evaluated. The hospital infection rate of *P. aeruginosa* was found to be 0.3%, 0.9% and 0.9% among the years of 2004, 2005 and 2006, respectively. Amikacin was found the most sensitive aminoglycoside, and beta-lactam antibiotic sensitivity decreased between the years. Multidrug resistance for *P. aeruginosa* was increased from 9.3% to 15.3%.

Conclusions: We suggest that amikacin, piperacillin-tazobactam and imipenem should be the first antibiotics choices for empirical treatment of *pseudomonas* infections due to the fact, multidrug resistance is a increasing by years and can be eliminated by the restriction of inappropriate antibiotic treatment.

Key Words: Nosocomial infection, *pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance. *Nobel Med* 2012; 8(2): 81-84

Tablo 1: <i>P. aeruginosa</i> suşlarının neden olduğu hastane enfeksiyonları		
İnfeksiyon tanısı	n (sayı)	Yüzde (%)
Üriner sistem enfeksiyonu	78	34,2
Pnömoni	63	27,6
Dolaşım sistemi enfeksiyonu	31	13,6
Derin cerrahi alan enfeksiyonu	26	11,4
Yumuşak doku enfeksiyonu	12	5,3
Organ boşluk cerrahi alan enfeksiyonu	9	3,9
Yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonu	5	2,2
Diğer	4	1,8
Toplam	228	100

Tablo 2: <i>P. aeruginosa</i> suşlarının ürediği yerlere göre dağılımı		
Ürediği yer	n (sayı)	Yüzde (%)
İdrar	78	34,2
Trakeal aspirat	56	24,6
Yara ve püy	52	22,8
Kan	31	13,6
Balgam	7	3,0
Diğer	4	1,8
Toplam	228	100

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerinin en önemlilerinden biridir. *P. aeruginosa* suşlarının, birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençli olduğu ve çoğu zaman çoklu ilaç direnci gösterdikleri bilinmektedir. Dirençli suşlarla oluşan enfeksiyonlar hastanede yatışın uzamasına, mortalitenin ve maliyetin artmasına neden olmaktadır. Ek olarak, *P. aeruginosa* suşlarında yeni antibiyotiklere karşı direnç sıklığı da giderek artmaktadır.¹⁻⁵

Akılcı antibiyotik kullanımı direnç gelişiminin önlenmesinde önemli bir basamaktır. *P. aeruginosa* suşları ile oluşan hastane kaynaklı enfeksiyonlardaki direnç durumunun bilinmesi ampirik tedavi gereken durumlarda yol gösterici olacaktır.⁴

Çalışmada, hastanemizde hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olan *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarının ve enfeksiyon hızlarının yıllara göre değişimini belirleyerek *pseudomonas* enfeksiyonlarında ampirik tedavi seçimi için yol göstermek amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, 01 Ocak 2004-31 Aralık 2006 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatarak takip ve tedavi edilen hastalarda yapıldı. Hastalar hastane kaynaklı enfeksiyonlar açısından aktif ve laboratuvara dayalı sürveyans programı kapsa-

mında değerlendirildi. Hastane enfeksiyonu tanımları Center for Diseases Control and Prevention (CDC) kriterleri temel alınarak yapıldı. Hastaların tanıları ve hastalara ait demografik veriler takip formlarına kayıt edildi.⁶

Aynı hastadan aynı suş birden fazla kez izole edildiğinde sadece ilki çalışmaya dahil edildi. Kültürlerden klasik yöntemlerle izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre disk difüzyon yöntemi ile değerlendirildi.⁷ *P. aeruginosa* suşlarının, amikasin, netilmisin, tobramisin, siprofloksasin, levofloksasin, piperasilin, seftazidim, sefaperazon, sefepim, piperasilin-tazobaktam ve imipenem antibiyotiklerine duyarlılıkları çalışma süresince aynı metot yardımıyla belirlendi. Saptanan sonuçlar hazırlanan forma kayıt edildi. Çoklu ilaç direnci; beta laktam (seftazidim, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, sefepim), karbapenem (imipenem), kinolon (siprofloksasin, levofloksasin), aminoglikozid (amikasin, gentamisin) grubu antibiyotiklerin üç veya üçten fazlasına direnç gösteren izolatlar olarak tanımlandı. Tüm üreme sonuçları enfeksiyon etkeni olma açısından hastanın kliniği de göz önünde bulundurularak yorumlandı. Sadece hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının duyarlılık sonuçları çalışma kapsamında değerlendirildi. Yıllara göre duyarlılık sonuçlarındaki değişim karşılaştırıldı.

Enfeksiyon hızı aşağıdaki formüle göre belirlendi.

Enfeksiyon hızı= *P. aeruginosa*'ya bağlı hastane kaynaklı enfeksiyon atak sayısı x 100 / Taburcu edilen (ölen dahil) hasta sayısı

Enfeksiyon hızı ve yıllara göre değişimi değerlendirildi. Verilerin değerlendirmesi SPSS for Windows version 13.0 istatistik programına aktararak yapıldı.

BULGULAR

Hastanede yatan hasta sayısının 2004 yılında 13511, 2005 yılında 13775 ve 2006 yılında ise 17757 olduğu belirlendi. Çalışma süresince 228 *P. aeruginosa* suşu değerlendirildi. Bu suşların %18,9'u 2004, %54,8'i 2005 ve %26,3'ü 2006 yılına aitti. *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen hastane kaynaklı enfeksiyon hızlarının yıllara göre dağılımı; 2004 yılında %0,3, 2005 yılında %0,9 ve 2006 yılında %0,9 olarak saptandı. Yıllara göre, 100 hastada gelişen *P. aeruginosa*'ya bağlı hastane enfeksiyonu gelişme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p>0,05$).

P. aeruginosa suşlarının etken olarak en sık izole edildiği hastane enfeksiyonları; üriner sistem enfeksiyonları, →

pnömoniler ve dolaşım sistemi enfeksiyonları oldu (Tablo 1). İzole edildiği örnekler göre dağılımı değerlendirildiğinde ise en sık idrar ve trakeal aspirat kültür örneklerinden izole edildiği görüldü (Tablo 2). Servislere göre dağılımına bakıldığında yoğun bakım ünitelerinde sıklığın yüksek olduğu bunu cerrahi ve dahili bilimlere ait servislerin izlediği saptandı (Tablo 3). Temiz aralıklı kateterizasyon uygulaması varlığı (%95,2), vasküler kateter varlığı (%89,5), idrar sondası varlığı (%55,3), daha öncesinde hastanede yatma öyküsü (%52,6) ve operasyon geçirmiş olma (%49,1) hastane enfeksiyonu etkeni olarak *P. aeruginosa* suşlarının izole edildiği hastalarda en sık saptanan risk faktörleri oldu (Tablo 4).

Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları değerlendirildiğinde, aminoglikozid grubu antibiyotiklerin duyarlılıklarının yıllara göre farklılık göstermekle birlikte %57-93,3 arasında değiştiği saptandı. Duyarlılık oranı en yüksek olan aminoglikozid, amikasin olup bunu sırasıyla tobramisin ve netilmisin izlediği bulundu. Antipsödomonal etkinliği olan üç sefalosporin değerlendirildiğinde bu sefalosporinlere suşların duyarlılıklarının yıllar içinde azaldığı saptandı ($p<0,05$). Piperasiline duyarlılık %70,5-76,4 arasında değişirken piperasilin-tazobaktam beta laktam grubu antibiyotikler içinde duyarlılık oranı en yüksek olan antibiyotik olarak belirlendi. Karbapenem ve kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılığın yıllara göre farklılık gösterdiği gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 5). Çoklu ilaç direnci saptanan izolatların artış gösterdiği; 2004 yılında %9,3 olarak saptanan oranın 2006 yılında %15,3'e ulaştığı görüldü.

TARTIŞMA

Hastane kaynaklı enfeksiyonların oranı ülkeden ülkeye, şehirden şehire, hastaneden hastaneye hatta klinikten kliniğe değişmekle birlikte, ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda bu oran %3-15 olarak bildirilmektedir.⁸⁻¹⁰ Hastane enfeksiyonlarının %8-25'inden ise *P. aeruginosa* suşlarının sorumlu olduğu gösterilmektedir.⁴

Farklı çalışmalarda, *P. aeruginosa* suşlarının hastane ortamında en sık üriner sistem, solunum sistemi, yumuşak doku ve sepsis enfeksiyonlarına neden olduğu belirtilmiştir.^{1,2,5} Benzer şekilde çalışmamızda da *P. aeruginosa* suşlarının en sık etken olarak izole edildiği hastane enfeksiyonları; üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonu oldu. Buna paralel olarak izole edildiği örnekler göre dağılımı ise trakeal aspirat, kan ve idrar kültür örnekleri şeklinde oldu.

Dünyada yaygın olarak *P. aeruginosa* suşları, yoğun bakım servislerine yatışı yapılan hastalar için önemli

Servis	n (sayı)	Yüzde (%)
Anestezi yoğun bakım servisi	40	17,5
Beyin cerrahisi ve beyin cerrahisi yoğun bakım servisi	27	11,8
Üroloji	22	9,7
Yeni doğan yoğun bakım servisi	15	6,6
Ortopedi servisi	14	6,1
Fizik tedavi ve rehabilitasyon servisi	14	6,1
Pediyatri servisi	13	5,7
Hematoloji servisi	12	5,3
Genel cerrahi servisi	11	4,8
Kadın hastalıkları ve doğum servisi	9	4
Diğer	51	22,4
Toplam	228	100,0

Hastalıklar, uygulanan girişim ve risk faktörleri	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Temiz aralıklı kateterizasyon	217	95,2
Vasküler kateter	204	89,5
İdrar sondası	126	55,3
Hastanede yatma öyküsü	120	52,6
Operasyon	112	49,1
İleri yaş	67	29,4
Solunum yolu enstrümantasyonu	63	27,6
Santral venöz kateter	59	25,9
Nazogastrik sonda	45	19,7
Dren	40	17,5
Diyabet	27	11,8
Diğer	21	10

bir mortalite ve morbidite nedeni olarak bildirilmektedir.^{3,4} Hastanemizde *P. aeruginosa* suşlarının etken olarak izole edildiği hastane kaynaklı enfeksiyonların sıklığının yoğun bakım ünitelerinde cerrahi ve dahili bilimlere ait servislerden yüksek olduğu saptandı. *P. aeruginosa*'ya bağlı bakteriyüri açısından risk faktörleri değerlendirildiğinde, kateterizasyon, erkek cinsiyet, hastanede yatma öyküsü risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.¹¹ Çalışmamızda da hastaların çok büyük bölümüne kateterizasyon uygulandığı görülmektedir. Çalışmamızda hastalarda uygulanan girişim ve risk faktörlerinin hasta grubundaki sıklığı verilmeyle birlikte, gerçek risk faktörlerinin vaka ve kontrol içeren farklı bir çalışma ile değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Pullukçu ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda 2006 yılında amikasin olan dirençte azalma kaydedildi.⁴ Kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılığın yıllara göre değişimi giderek azalma şeklinde bulundu. Beta laktam grubu antibiyotiklere karşı duyarlılık →

**HASTANE ENFEKSİYONU
ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN
PSEUDOMONAS AERUGINOSA
SUŞLARININ ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARININ YILLARA
GÖRE DEĞİŞİMİ**

Tablo 5: Antibiyotiklere duyarlılığın yıllara göre değişimi

Yıllar	2004 yılı		2005 yılı		2006 yılı		p değeri
	n/N	D %	n/N	D %	n/N	D %	
Amikasin	34/43	79,1	79/124	63,7	56/60	93,3	< 0,05
Gentamisin	29/43	67,4	76/124	61,3	34/60	57	>0,05
Tobramisin	17/28	60,7	94/108	87	48/54	88,9	<0,05
Netilmisin	15/21	71,4	34/39	87,2	51/59	86,4	<0,05
Siprofloksasin, levofloksasin	34/37	91,9	44/76	57,9	51/59	86,4	<0,05
Sefepim	30/43	69,8	99/125	79,2	22/60	36,7	<0,05
Seftazidim	16/43	37,2	63/124	50,8	14/60	23,3	<0,05
Sefaperazon	21/41	51,2	51/125	40,8	18/59	30,5	>0,05
Piperasilin	28/38	73,6	12/17	70,5	42/55	76,4	<0,05
Piperasilin tazobaktam	35/38	92	17/17	100	53/55	96,4	<0,05
İmipenem	33/43	76,7	122/125	97,6	41/60	68,3	<0,05

D: Duyarlı

oranlarının yıllar içinde azaldığı belirlendi. Antipsödomonal etkinliği olan üç sefalosporine suşların duyarlılıklarının yıllar içinde azaldığı saptandı. Karbapenem grubu antibiyotiklere duyarlılığın yıllara göre farklılık göstermesi yanı sıra duyarlılıktaki değişim dikkati çekmektedir. Çalışmamızın sonuçları literatürdeki farklı çalışmalar ile benzer bulundu.^{4,5,12} Gazi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada aminoglikozid

grubu antibiyotiklere %20,5, kinolonlara %35,6, karbapenemlere %32,9, karbapenem dışı antibiyotiklere %24,6 oranlarında direnç bildirmişlerdir.¹² Eraksoy ve arkadaşlarının Türkiye’de değişik üniversite hastanelerindeki *P. aeruginosa* duyarlıklarını bildirdikleri çalışmada piperasilin-tazobaktam *P. aeruginosa* suşlarına karşı en etkili ajan olarak saptanırken, bunu meropenem ve imipenemin takip ettiği saptanmıştır.¹³

Çoklu ilaç direnci saptanan izolatların çalışmamızda %9,3’ten %15,3’e ulaştığı görülmektedir. Korten ve arkadaşları ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada bu oranın %32,3 olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴

SONUÇ

Hastanemiz için hastane kaynaklı pseudomonas enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde, amikasin, piperasilin tazobaktam ve imipenemin duyarlılık sonuçları gelene kadar ampirik tedavide ilk tercih olarak düşünülebileceği görüşündeyiz. Çoklu ilaç direncinin hastanemiz için yıllar içinde artış gösteren bir sorun olduğu, uygun olmayan antibiyotik kullanımının sınırlandırılması ile direnç gelişiminin önüne geçilebileceği kanaatindeyiz.

i	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Suzan Saçar Pamukkale Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Denizli suzansacar@yahoo.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 24 / 02 / 2010 • KABUL TARİHİ: 26 / 08 / 2010

KAYNAKLAR

1. Gül M, Şensoy A, Çetin B, Korkmaz F, Seber E. Hastane enfeksiyonu etkeni *Paeruginosa* suşlarında seftazidime duyarlılığın e-test ve disk difüzyon yöntemleri ile araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 33-36.
2. Yetkin G, Otlu B, Cicek A, Kuzucu C, Durmaz R. Clinical, microbiologic and epidemiologic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a University Hospital, Malatya, Turkey. *Am J Infect Control* 2006; 34: 188-192.
3. Babay HAH. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients in a teaching hospital, Riyadh, Saudi Arabia, 2001-2005. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 123-125.
4. Pullukcu H, Aydemir Ş, Turhan A, et al. Normalde steril örneklerden soyutlanan *P.aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları: beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20: 111-116.
5. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Volkan S, Öksüz R. *P.aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılığı. *Hast İnfek Derg* 2000; 4: 92-96.
6. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, Issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-485.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 12th Informational Supplement Approved Standart M100-512. NCCLS. Wayne. Po 2002.
8. Bakır M, Elaldı N, Dökmetaş İ, et al. Nozokomiyal ürünler sistem enfeksiyonları: insidans, etyoloji ve sonuçlar. *Hast İnfek Derg* 2003; 7: 35-44.
9. Yalçın AN, Turgut H, Çetin ÇB, Tefci F. Hastane enfeksiyonlarında antibiyotik maliyeti. *Hast İnfek Derg* 2002; 6: 41-45.
10. Yalçın AN. İnfeksiyon kontrol programlarının maliyet yarar analizi. *Hast İnfek Derg* 2002; 6: 168-172.
11. Raveh D, Rosenzweig I, Rudensky B, Wiener-Well Y, Yinnon AM. Risk factors for bacteriuria due to *Pseudomonas aeruginosa* or *Enterococcus* spp in patients hospitalized via the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 331-334.
12. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ünlü Kan E, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *P.aeruginosa* suşlarında antimikrobiyal direnç. *Hast İnfek Derg* 2004; 4: 299-303.
13. Eraksoy H, Başustaoğlu A, Korten V, et al. Türk MYSTIC Çalışma Grubu. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey--a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother* 2007; 19: 650-657.
14. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 453-457.