

KLİNİK ARAŞTIRMA**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARDAN ÜRETİLEN PSEUDOMONAS
AERUGINOSA SUŞLARININ BAZI
ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU*****RESISTANCE OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA STRAINS ISOLATED FROM
INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS TO SOME ANTIBIOTICS****Neval AĞUŞ
Nisel YILMAZ
Elif BOZÇAL
Nurşen AKĐÜRE**

AMAÇ: Pseudomonas aeruginosa hastane infeksiyon etkenlerinden olup çoğul direnç gösteren izolat sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmada hastanemiz Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi (AYBÜ)nde yatan hastalardan üretilen P. aeruginosa cinsi bakterilerin imipenem (IMP), sefoperazon-sulbaktam (S-Sul), piperasilin-tazobaktam (PIP/TZ)'a direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2007 yılı içinde hastanemiz AYBÜ hastalarına ait çeşitli örneklerden üretilen 95 P. aeruginosa cinsi bakteri klasik tanımlama yöntemleri ve VITEK 2 tanımlama sistemi ile yapılmıştır.

Antibiyotik dirençleri E-test yöntemi ile araştırılmış olup MİK50 ve MİK90 değerleri belirlenmiştir.

BULGULAR: S-Sul'a %39, PIP/TZ'a %41, IMP'e %43 direnç saptanmıştır. MİK-50 ve MİK-90 değerleri sırasıyla 16-192, 32-192, 3-32 olarak bulunmuştur.

SONUÇ: Bu sonuç YBÜ'nde sıklıkla kullanılan bu antibiyotiklerin kontrollü kullanılmasının gerekliliğini bir kez daha göstermiştir. Yoğun bakım ünitelerinde üreyen ve yüksek antibiyotik direncine sahip Pseudomonas suşlarının hastane ortamında yayılmaması için bölgesel in-vitro direnç profillerinin devamlı olarak izlenerek etkin tedavi protokollerinin uygulanması gereklidir.

Anahtar sözcükler: Antibiyotik direnci, E- test, Pseudomonas aeruginosa, Yoğun bakım ünitesi

SUMMARY

AIM: Pseudomonas aeruginosa is an important nosocomial pathogen and the prevalence of multiple resistant isolates has been increasing. The aim of this study was to determine imipenem (IMP), cefoperazone / sulbactam (S-Sul), piperacillin/tazobactam (PIP/TZ) resistance patterns of P. aeruginosa in clinical specimens of patients in Anesthesia Intensive Care Unit.

* 2008 EKMUD Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
(Uz. Dr. N. Ağuş, Kli. Şef Yard., Uz. Dr. N. Yılmaz, Uz. Dr. N. Akgüre)
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR
Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji AD
(Dr. E. Bozçal)
Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, İZMİR
Yazışma: Uz. Dr. N. Ağuş

MATERIAL AND METHOD: Ninety-five *P.aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens taken from the patients in our Anesthesia Intensive Care Unite during 2007. Microorganisms were identified by conventional methods and VITEK 2 identification system. Antibiotic resistance were investigated by using E- test method and MIC 50 and MIC 90 values were calculated.

FINDINGS: Resistance rates were found 39% to S-Sul, 41% to PIP/TZ , 43% to IMP. MIC 50 and MIC 90 values were found 16-192, 32-192, 3-32 respectively

CONCLUSION: This situation once again reveals that reasonable antibiotic usage mandatory. The local antibiotic susceptibility profiles of *Pseudomonas* spp. should be surveyed continuously to avoid the spread of Intensive Care Unite isolates carrying high level antibiotic resistance.

Key words: Antimicrobial resistance, E-test, Intensive care unit, *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne yatırılan hastalar; ciddi hastalıkları yanında yapılan invaziv girişimler ve kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler nedeniyle hastane infeksiyonlarının gelişmesine daha duyarlıdır. Bu ünitelerde yüksek antimikrobik ilaç direnci nedeniyle uygun antibiyotik seçiminde sıkıntılar yaşanmaktadır. Antibiyotik direnç oranlarının bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye hatta aynı hastanenin farklı YBÜ'de farklılıklar göstermesi nedeniyle bakterilerin direnç durumunu belirleyecek verilere gereksinim vardır (1,2).

Pseudomonas aeruginosa hastane ortamında, özellikle YBÜ'lerinde en sık rastlanan fırsatçı patojenlerdendir. Bu bakteriler karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe karşı hızla çoklu antibiyotik direnci geliştirmekte olup dezenfektanlar içinde dahi yaşayabilmektedirler (3). Bu çalışmada hastanemiz Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde (AYBÜ) yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* cinsi bakterilerin YBÜ'lerinde sıklıkla kullanılan imipenem (IMP), sefoperazon-sulbaktam (S- Sul) ve piperasilin-tazobaktam (PIP/TZ)'a karşı direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-Aralık 2007 tarihleri arasında hastanemiz anestezi Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde tedavi gören hastalara ait çeşitli örneklerden üretilen 95 *P. aeruginosa* kökeni çalışmaya alınmıştır. Her hastadan soyutlanan sadece bir bakteri çalışmaya alınmıştır. İzolatların hastane infeksiyonu etkeni olup olmaması dikkate alınmamıştır. Soyutlanan bakterilerin tanımlanmasında Gram boyama, oksidaz testi, karbonhidrat oksidasyonu, Müller Hinton besiyerinde pigment oluşturma

ve gerekli hallerde VITEK 2 (BioMerieux, Fransa) otomatik tanımlama yöntemi kullanılmıştır. E-test yönteminde besiyeri olarak Müller Hinton Agar (Salubris, Türkiye) kullanılmış olup üzerine 0.5 Mc Farland'a ayarlanmış bakteri süspansiyonundan ekim yapıldıktan sonra üzerlerine IMP, S-Sul, PIP/TZ E-test stripleri (AB Biodisk, Solna, İsveç) yerleştirilmiştir. 35°C'de 16-18 saatlik inkübasyon sonucunda Minimum İnhibitör Konsantrasyon (en az baskılayıcı yoğunluk) (MİK) değerleri CLSI standartlarına uygun olarak değerlendirilmiştir. Bu yöntem ile kökenlerin % 50'sini ve % 90'ını baskılayan MİK değerleri MİK50 ve MİK90 olarak kabul edilmiştir (4). S-Sul sonuçları firma önerilerine göre yorumlanmıştır. Çalışmamızda kontrol kökeni olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

P. aeruginosa üretilen kökenlerin örneklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1. *P. aeruginosa* kökenlerinin örneklere göre dağılımı

Örnek	Yara	Kan	İdrar	Trakeal SIVI	Kateter UCU	Periton SIVISI	Toplam
Sayı	32	28	24	6	4	1	95

Üretilen *P. aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik direnç durumu ve MİK50, MİK90 değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

95 izolatın 29'u (% 30) üç antibiyotiğe , 9'u (% 9) iki antibiyotiğe, 5'i (% 5) bir antibiyotiğe dirençli bulunmuştur.

Tablo 2. *P. aeruginosa* k3kenlerinin direnç durumu ve MİK50, MİK90 değerleri

Antimikrobik ilaç	MİK50 (mg/l)	MİK90 (mg/l)	R s (%)	S s (%)	MİK aralığı (mg/l)
S-Sulb	16	192	37 (39)	58 (61)	1,5-256
PIP/TZ	32	192	36 (38)	59 (62)	1,5-256
IMP	3	32	38 (40)	57 (60)	0,38-34

MİK: Minimum inhibit3r konsantrasyon, S: Duyarlı, R: Dirençli, S-Sulb: Sefoperazon-sulbaktam, PIP/TZ: Piperasilin-tazobaktam, IMP: İmipenem

Tablo 3. T3rkiye’de *P. aeruginosa* k3kenlerinin IMP, PIP/TZ ve S-Sul direnç durumları (%)

Araştırıcı (Kaynak)	Yıl	Sayı (s)	IMP	S-Sul	PIP/TZ
Eser (1)*	2000	39	61	69	67
Erdemoğlu (10)**	2001	47	38	32	
3zer(11) *	2003	25	48	44	
Ardıç (3)**	2003	150	29	29	43
Pullukçu(5)**	2000-4	421	24	32.5	
etin (2) *	2005-6	37	32	32	
Gayyurhan (12)*	2007	89	20	38	43
Çalışmamız*	2007	95	40	39	38

*YB3’nde yatan hastalar, **Servise yatan hastalar, S-Sulb: Sefoperazon-sulbaktam, PIP/TZ: Piperasilin-tazobaktam, IMP: İmipenem

TARTIşMA

Antimikrobik ilaçların aşırı ve kontrols3z kullanımı direnç gelişiminde etkili olmaktadır. 3zellikle YB3’nde antimikrobik ilaç direncinde ortaya çıkan değişimler deneyimsel tedavi seçiminde sıkıntıya neden olmaktadır (5).

Hastane k3kenli patojen mikro-organizmalar içinde en sık rastlanılan etken *P. aeruginosa*’dır. Avrupa’da 17 3lkeden 1417 yoğun bakımda gerçekleştirilen nokta yaygınlık çalışmasında infeksiyonların % 27.7’sinde *P. aeruginosa* etken olarak saptanmıştır (6). T3rkiye’de hastane infeksiyonları etkenleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, Gram-negatif etkenler içinde *Pseudomonas* t3rlerinin % 25.8 ile % 56 arasında etken olduğu g3sterilmiştir (7).

YB3’de g3r3len *P. aeruginosa* t3rlerinin tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı giderek artan oranda direnç g3r3lmekte ve tedavide kullanılacak antibiyotik sayısı gittikçe sınırlı kalmaktadır. D3nyada yaygın kullanım sonucu giderek artan 33nc3 kuşak sefalosporin direnci beta-laktamaz baskılayıcı bileşimlerin kombinasyonların kullanımını gerekli kılmıştır (6). Amerika Ulusal Hastane İnfeksiyon G3zlem verilerine g3re 1998-2003 yılları arasında YB3 izolatu *P. aeruginosa* k3kenleri arasında IMP direnci % 20 iken 2002-2003 yılları arasında % 47’ye ulaşmıştır (8). 3lkemizde 12 has-

taneden 13 YB3’de gerçekleştirilen nokta yaygınlık çalışmasında YB3’de gelişen infeksiyon etkeni olan *P. aeruginosa* k3kenlerinde seftazidim ve florokinolon direnci yaklaşık % 50, PIP/TZ direnci % 30 ve IMP direnci % 38 oranında saptanmıştır (9). Tablo 3’te 3lkemizde yapılan bazı çalışmalarda bildirilen direnç oranları g3sterilmiştir.

Karbapenemler bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en etkin ve en geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklerdir. Ancak son yıllarda izole edilen *P. aeruginosa* k3kenlerinde karbapenemaz 3retimindeki artış nedeniyle direnç sorunu ortaya çıkmaktadır. Tablo 3’de g3r3ld3ę3 gibi YB3’lerinde IMP direnci % 20-61, S-Sul direnci % 32-69, PIP/TZ direnci % 32-67 arasında değişmektedir. Yatan hastalarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar g3r3lmektedir. Çalışmamızda IMP, S-Sul, PIP/TZ direnci sırasıyla %40, %39, %38 olarak birbirine benzer bulunmuştur. Ayrıca k3kenlerimizin 29’unda (%30) alışmaya alınan her 33 antibiyotiğe karşı direnç olduğu g3r3lm3řt3r.

Sonuç olarak, YB3’si antibiyotik kullanımının en çok ve antibiyotik direnç oranlarının da en y3ksek olduğu hastane ortamlarıdır. Bu nedenle, YB3’nde yatan hastalarda dirençli bakteriler ile hastane infeksiyonu gelişme riski çok y3ksektir. Hastanelerde YB3’nde yatan ve *P. aeruginosa* infeksiyonu d3ř3n3len

hastalarda deneyimsel olarak betalaktam/betalaktamaz baskılayıcıları ve karbapenemler sıklıkla kullanılmaktadır. Antibiyotiklere karşı direncin en düşük düzeye indirilebilmesi için dirençle mücadelede kararlı adımlar atılması gereklidir. Bu amaçla, uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının kısıtlanması, deneyimsel tedavide kullanılan antibiyotiklerin dönüşümlü kullanımı ve üreme saptandığında en dar spektrumlu olup antibiyotik direncini en az tetikleyen antibiyotiklerin seçilmesi uygundur.

KAYNAKLAR

1. Eser ÖK, Kocagöz S, Ergin A, Altun B. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan gram negatif basillerin değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 2005;19 (1): 75-80.
2. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü ÜTF Derg* 2007; 14 (2): 69-73.
3. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu K. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2004; 18 (3):145-8.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance standards for antimicrobial susceptibility tests, 18th ed., M7 MIC 2B-1, 2008.
5. Pullukçu H, Aydemir Ş, Turhan A, Tünger A, Özinel MA, Ulusoy S. Normalde steril örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 2006; 20(2): 111-6.
6. Arman D: Yoğun bakımda gram negatif bakteri sorunu, *ANKEM Derg* 2009; 23(Ek 2): 148-56.
7. Esen Ş, Leblebicioğlu H: Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study, *Scand J Infect Dis* 2004; 36(2): 144-8.
8. NNIS System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004, *Am J Infect Control* 2004; 32 (8): 470-85.
9. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan OA, Özgültekin A, Yalçın AN, Köksal I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the international Nosocomial Infection Control Consortium (INCC). *J Hosp Infect* 2007; 65 (3): 251-7.
10. Erdemoğlu A, Ardıç N, Özyurt M. Kan kültürlerinden üretilen *P.aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2003; 17: 397-9.
11. Özer B, Oktun MT, Memiş D, Oktun M. Yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı. *İnfek Derg* 2006; 20(3): 165-70.
12. Gayyurhan E, Zer Y, Mehli M, Akgün S. Yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen infeksiyon *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta-laktamaz oranlarının belirlenmesi. *İnfek Derg* 2008; 22(1): 49-52.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Neval Ağuş
SB Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
35120 İZMİR

Başvuru : 07.01.2010

Kabul : 02.08.2010