

Pseudomonas Aeruginosa Suşlarının Direnç Durumunun Yıllar İçindeki Değişimi

Change in the Resistance of Pseudomonas Aeruginosa Strains Which Were Isolated, Over the Years

Oktay YAPICI¹, Alper AKGÜNEŞ², Senem AKGÜL², Bora EKİNCİ³, Nilüfer Saygılı PEKİNTÜRK²

¹Manisa Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa

²Manisa Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Toplu Beslenme Sistemleri Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Pseudomonas aeruginosa, neden olduğu hastane enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olması nedeniyle önem kazanmaktadır. Prognoza olumsuz etkilerinin yanı sıra hastanede yatış süresi ve maliyeti de artırmaktadır. Hastane enfeksiyonlarının ampirik tedavi yaklaşımı için, antibiyotik direnç durumunun bilinmesi önemlidir. Bu çalışmada; hastane enfeksiyonlarına sebep olan klinik örneklerden izole edilmiş P. aeruginosa suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, yıllar içindeki durumunu analiz etmek ve uygun ampirik antibiyotik kullanım politikalarını belirlemek amaçlandı. Çalışmada 2013-2016 yılları arasında, izole edilmiş P.aeruginosa suşlarının antibiyotiklere duyarlılık durumları retrospektif olarak değerlendirildi. İzole edilen etkenlerin tanımlanmasında, konvansiyonel ve otomatize identifikasyon sistemlerinden yararlanıldı. Antibiyotik duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre, VİTEK 2 otomatize sistemi ile belirlendi. Belirtilen tarihler arasında 626 P.aeruginosa suşu izole edildi ve değerlendirilmeye alındı. Bu suşların 91'i hemokültür, 132'si idrar, 340'ü solunum ve 63'ü diğer örneklerden izole edildi. En düşük direnç oranı, kolistinle karşı saptandı (2016'da %3.97). Yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0.05, Ki-kare testi). En yüksek direnç oranı 2016 yılında piperasilinde (%61.79) saptanmış olup, 2013'teki %46.40'lık oranla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.01, Ki-kare testi). Hastane enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde etken suşların duyarlılık paternlerinin hastaneden hastaneye göre farklılık gösterdiği gibi, yıllar içinde de değişiklik gösterebileceğinden, güncel veriler göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik Duyarlılığı, Hastane Enfeksiyonları, Pseudomonas Aeruginosa

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is one of the most commonly encountered factors of nosocomial infections with high mortality and morbidity rates. In addition to its adverse effects, prognosis increases the length of hospital stay and cost as well. It is important to know the resistance as part of the empiric treatment approach to nosocomial infections. This study aimed to analyze the resistance of P. aeruginosa strains against the antibiotics over the years by using the clinical samples obtained from the microbiology laboratory, and to determine the proper policies for empirical antibiotic use. Antibiotic susceptibility of 626 P. aeruginosa strains which were isolated between 2013 and 2016 was evaluated retrospectively. Conventional and automated identification systems were used to identify the isolated factors. Antibiotic susceptibility of the isolates were specified through VITEK 2 automated system based on the criteria of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 91, 132 and 340 of 626 isolates were isolated from hemoculture, urine and airway, respectively. The remaining strains were isolated from the other samples. The lowest resistance rate belonged to the resistance against colistin and no change was observed within years in this respect. The highest rate of resistance was determined in piperasilin (%61.79) in 2016 and when compared to the rate of 2013, it was found significant high statically (p=0.01). Updated data should be taken into consideration as the empirical antibiotic treatment is initiated for P. aeruginosa strains that can cause nosocomial infections, because susceptibility patterns of the strains may vary depending on the hospital, years as well.

Keywords: Antibiotic Susceptibility, Nosocomial Infections, Pseudomonas Aeruginosa

Başvuru Tarihi / Received: 03.01.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 03.05.2018

Giriş

Pseudomonas aeruginosa, neden olduğu hastane enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olması nedeniyle önem kazanmaktadır (1,2). Prognoza olumsuz etkilerinin yanı sıra hastanede yatış süresi ve maliyeti de artırmaktadır (3). Nozokomiyal pnömoni başta olmak üzere; bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları gibi hastane enfeksiyonlarına sebep olurlar. Bu bakteri antibiyotiklere karşı hem doğal hem de kazanılmış direnç mekanizmalarına sahiptir.

Piperasilin, seftazidim, sefoperazon, sefepim, meropenem, imipenem, ciprofloksasin, amikasin,

gentamisin ve kolistin, P.aeruginosa'ya karşı etkili olan antibiyotikler arasındadır.

Bu çalışmada; mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden P.aeruginosa suşlarına ait antibiyotiklere direnç durumunun yıllar içindeki durumunu analiz etmek ve uygun ampirik antibiyotik kullanımı için güncel politikalar belirlenmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2013-2016 yılları arasında Manisa Devlet Hastanesi'nde yatan hastalarda izole edilmiş, hastane enfeksiyonlarına sebep olan klinik örneklerden P.aeruginosa suşlarının antibiyotiklere duyarlılık durumları retrospektif olarak değerlendirildi (Aynı hastadan elde edilen mükerrer izolatlar çalışmaya dahil edilmemiştir). İzole edilen etkenlerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, oksidaz reaksiyonu, karbonhidrat oksidasyonu, Mueller Hinton

Adres / Correspondence: Oktay YAPICI

Manisa Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa

e-posta / e-mail : yapicio@hotmail.com

besiyerinde pigment oluşturma gibi özelliklere bakılarak) ve otomatize identifikasyon sisteminden (VİTEK 2) yararlanılmıştır .

Antibiyotik duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre VİTEK 2 otomatize sistem ile belirlendi ve sonuçlar CLSI önerilerine göre değerlendirildi. Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edildi.

P.aeruginosa suşlarının; piperasilin seftazidim, sefoperazon, sefepim, imipenem, meropenem, ciprofloksasin, amikasin, gentamisin, kolistin antibiyotiklerine karşı duyarlılıklarına bakılıp yıllar içindeki değişimleri karşılaştırıldı.

Veriler Excel veri tabanına (Microsoft, Redmond, WA, ABD) girildi. Tanımlayıcı tablolar sayı ve yüzde olarak gösterildi. Duyarlı ve dirençli suşlar arasındaki farklar openepi web tabanlı programı (http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm) ile ki kare analizleri yapılarak ortaya kondu. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Belirtilen tarihler arasında 626 P.aeruginosa suşu izole edilmiş ve değerlendirilmeye alınmıştır. Bu suşların %14.5'i hemokültür, %21.08'i idrar, %54.3'ü solunum yolu ve diğer örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. P. aeruginosa suşlarının numunelere göre dağılımı

Numune Çesidi	Sayı	%
Hemokültür	91	14.5
İdrar Kültürü	132	21.08
Solunum Yolu Örneği	340	54.3
Diğer örnekler	63	10.06
Toplam	626	100

P.aeruginosa suşlarının yıllara göre direnç oranları Tablo 2, 3, 4, 5'te gösterilmiştir. En düşük direnç oranı, kolistine karşı saptanmış olup (2013'te %6.35, 2016'da %3.97) yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p > 0.05$, Ki-kare testi). En yüksek direnç oranı 2016 yılında piperasilinde (%61.79) saptanmış olup, 2013'teki %46.40'lık oranla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p = 0.01$, Ki-kare testi).

2016 yılında, 2013 yılına göre P.aeruginosa'nın seftazidime duyarlılığı azalırken direnç durumu artmıştır ($p = 0.02$). Gentamisin, sefepim, imipenem, meropenem, kolistin ve siprofloksasin antibiyotiklerinde yıllara göre duyarlılık ve direnç gelişiminde anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Grafik 1).

Tartışma

P.aeruginosa, neden olduğu hastane infeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye

sebebi olması nedeniyle önem kazanmaktadır (1). Çevre koşullarına uyum sağlayabilme, birçok antiseptiğe ve deterjana dirençli olmaları özelliği sebebiyle hastane ortamında varlığını korumaktadır.

Tablo 2. P.aeruginosa suşlarının 2013 yılı antibiyotik duyarlılık dağılımı

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
Amikasin	91 (%70.54)	38 (%29.46)
Gentamisin	101 (%77.69)	29 (%22.31)
Sefepim	88 (%68.75)	40 (%31.25)
İmipenem	95 (%73.08)	35 (%26.92)
Kolistin	118 (%93.65)	8 (%6.35)
Piperasilin	67 (%53.60)	58 (%46.40)
Seftazidim	94 (%72.31)	26 (%27.69)
Siprofloksasin	84 (%64.62)	46 (%35.38)

Tablo 3. P.aeruginosa suşlarının 2014 yılı antibiyotik duyarlılık dağılımı

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
Amikasin	135 (%82.82)	28 (%17.18)
Gentamisin	142 (%87.65)	20 (%12.35)
Sefepim	105 (%65.22)	56 (%34.78)
İmipenem	107 (%65.64)	56 (%34.36)
Kolistin	153 (%95.03)	8 (%4.97)
Piperasilin	72 (%45.28)	87 (%54.72)
Seftazidim	107 (%65.64)	56 (%34.36)
Siprofloksasin	107 (%65.64)	56 (%34.36)

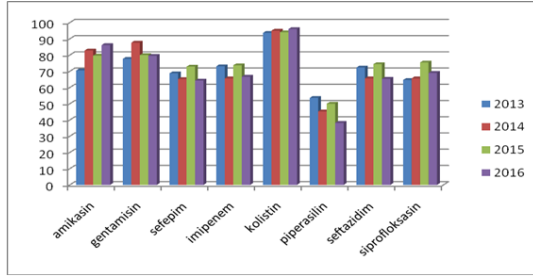
Tablo 4. P.aeruginosa suşlarının 2015 yılı antibiyotik duyarlılık dağılımı

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
Amikasin	94 (%79.66)	24 (%20.34)
Gentamisin	93 (%80)	22 (%20)
Sefepim	86 (%72.88)	32 (%27.12)
İmipenem	84 (%73.68)	30 (%26.31)
Kolistin	111 (%94.07)	7 (%5.93)
Piperasilin	57 (%50)	57 (%50)
Seftazidim	87 (%74.36)	30 (%25.64)
Siprofloksasin	89 (%75.42)	29 (%24.58)

Tablo 5. P.aeruginosa suşlarının 2016 yılı antibiyotik duyarlılık dağılımı

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
Amikasin	112 (%86.15)	18 (%13.85)
Gentamisin	101 (%79.53)	27 (%21.47)
Sefepim	81 (%64.29)	45 (%35.71)
İmipenem	82 (%66.66)	41 (%33.33)
Kolistin	121 (%96.03)	5 (%3.97)
Piperasilin	47 (%38.21)	76 (%61.79)
Seftazidim	83 (%65.35)	44 (%34.65)
Siprofloksasin	89 (%69)	40 (%31)

Çalışmamızda; P.aeruginosa en fazla solunum yollarından, daha sonra da idrar örneklerinden elde edilmiş olup, benzer şekilde Belçika'da Van Eldere ve ark. tarafından yapılan çalışmada da suşların kaynakları incelendiğinde %41 oranında solunum yolu örnekleri, %21 oranında da idrar örnekleri olarak tespit edilmiştir (4).



Grafik 1. P.aeruginosa suşlarının 2013,2014,2015,2016 yılları antibiyotik duyarlılık dağılımı (%)

P.aeruginosa; yapısı nedeniyle bazı antibiyotiklere doğal dirençli olmasının yanında aktif pompa sistemleri, porin kaybı ve beta-laktamaz enzimleri gibi birçok mekanizmayı kullanabilmektedir (5,6).

Antibiyotiklere direnç gelişmesinde en önemli sebeplerden biri de uygunsuz antibiyotik kullanımı olup her hastane kendi antibiyotik direnç ve duyarlılık profilini bilmelidir.

Durmaz ve ark., 2. Basamak bir hastanede yaptıkları çoğunluğu yoğun bakım hastalarının örneklerinin oluşturduğu 137'si P.aeruginosa izolatında, VİTEK 2 otomatize sistem ile antibiyotiklere direnç bakılmış ve en yüksek direnç piperasiline %72 oranında, en düşük direnç kolistine karşı %7 oranında bulunmuş (7). Bizim çalışmada da benzer olarak 2016 yılında en yüksek direnç oranı piperasiline %61, en düşük direnç kolistine karşı %3.9 saptanmıştır. Piperasiline karşı direnç olmasının sebebi bu antibiyotiklerin nozokomiyal enfeksiyonların ampirik tedavisinde yaygın kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sibel ve ark. yaptıkları bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 151 P.aeruginosa suşunun direnç profili Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre VİTEK 2 otomatize sistem ile belirlenmiş, en yüksek direnç %13 ile levofloksasin için tespit edilirken, en düşük direnç %3 ile amikasin için tespit edilmiştir (8).

Karray ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada P.aeruginosa suşlarında seftazidim duyarlılığı %77 saptanırken (9), bizim çalışmamızda da benzer olarak en duyarlı olduğu 2015'te %77, 2016 da ise %65 olarak belirlendi.

Yine Türkiye'de Öztürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; Eylül 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında izole edilen 97 P.aeruginosa suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Amikasin %4, siprofloksasin %14, piperasilin-tazobaktam %21, imipenem %23, seftazidim %23, gentamisin %25, piperasilin %28, seftazidim-sulbaktam %34 ve seftazidim %87 oranında direnç saptanmıştır (10).

Antibiyotik kullanımı için klavuz ve protokollerin hazırlanmasının; antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi ve direncin önlenmesi

konusunda oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir (11-13).

Rotasyonel antibiyotik kullanımı (siklik antibiyotik kullanımı) ampirik tedavide seçilecek antibiyotik rotasyon şeklinde periyodik olarak değiştirilmesi temeline dayanmaktadır. Bu uygulamada belirli bir antibiyotik sınıfı ya da bir antibiyotik belirli bir süre için ampirik tedavide kullanılmamakta ve daha sonra tekrar kullanılmakta ve böylece seçici baskının kaldırılması hedeflenmektedir (14). Bazı araştırmacılar direnç gelişimi açısından yüksek potansiyele sahip antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları konsültasyonuna bırakılması halinde böyle bir rotasyon uygulamasının gerekli olmadığını, rotasyon politikalarının dirençte sadece dalgalanmalara yol açacağını, direnç oranlarını düşürmeyeceğini öne sürmekte ve ayrıca yüksek direnç potansiyeline sahip antibiyotiklerin yeni direnç problemleri yaratabileceğini düşünmektedir (15,16).

Hastane enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde, etken suşların duyarlılık paternlerinin hastaneden hastaneye göre farklılık gösterdiği gibi, yıllar içinde de değişiklik gösterebileceğinden, güncel veriler göz önüne alınmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 20.04.2018 tarih ve 60 sayılı yazısı ile izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by Pseudomonas aeruginosa. Microb Drug Resist. 2005;11:68-74.
2. Rello J, Rue M, Juber P, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia :impact of the severity of illness and the etiologic agent Crit Care Med. 1997;25:1862-17.
3. Bou R, Lorente L, Aguilar A, et al. Hospital economic impact of an outbreak of Pseudomonas aeruginosa infections. J Hosp Infect. 2009;71(2):138-42.
4. Van Eldere J. Multicentre surveillance of pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns in nosocomial infections. J Antimicrob Chemotherapy. 2003;51:347-52.
5. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in P. aeruginosa:our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002;34(5):634-40.
6. Livermore DM. Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem resistant P. Aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(9):2046-8.
7. Durmaz S, Özer TT. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci. Abant Med J. 2015;4(3):239-42.
8. Ak S, Fatma Yıldız, Ayten Gündüz, Mehmet Köroğlu. Pseudomonas aeruginosa Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Vitek 2 Otomatize Sistemi ile Değerlendirilmesi: GMJ. 2016;27:62-4.
9. Karay H, Hammami A, Mahjoubi F, Bouaziz M, Damak J, Jedd HM. In vitro study of the sensitivity to antibiotics of 213 P.aeruginosa strains isolated in an intensive care unit of Sfax Hospital Pathol Biol. 1993;41(4):307-12.
10. Öztürk CE. Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnç ve beta-laktamaz oranları. ANKEM Derg. 2010;24(3):117-23.

11. Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest*. 1999;115 (Suppl 3):24-7.
12. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, et al. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med*. 2003;29(1):49-54.
13. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004;125(5):1791-9.
14. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med*. 2001;29(Suppl 4):N135-42.
15. Cunha BA. Antibiotic resistance. Control strategies. *Crit Care Clin*. 1998;14(2):309-27.
16. Cunha BA. Effective antibiotic-resistance control strategies. *Lancet*. 2001;357(9265):1307-8.