

HASTANE KAYNAKLI PSEUDOMONAS AERUGINOSA VE ACINETOBACTER SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI İN VİTRO DUYARLILIKLARI*

Nuran ESEN*, Aydan ÖZKÜTÜK*, Aylin ŞENGÖNÜL*, Nur YAPAR**, Nuran YULUĞ*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Hastane kaynaklı ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan sık izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarına karşı in vitro direnç oldukça yüksek oranlarda görülmektedir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan hastalarda *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarına karşı in vitro duyarlılıkların saptamak amacıyla Şubat 1999 ile Haziran 1999 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiş olan örneklerden *Acinetobacter* (28) ve *P.aeruginosa* (45) üreyen suşlar çalışmamız kapsamına alındı. Örneklerin 45'i (23 *P.aeruginosa*, 22 *Acinetobacter*) yoğun bakım, 28'i (22 *P.aeruginosa*, 6 *Acinetobacter*) ise hastanenin çeşitli servislerinde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edildiler. İmipenem, meropenem, aztreonam, siprofloksasin, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, mezlosilin, gentamisin, tobramisin ve seftazidime karşı Kirby-Bauer disk difüzyon duyarlılık testleri yapıldı. In vitro olarak *P.aeruginosa* suşları için en etkili antibiyotikler sırasıyla imipenem, meropenem ve piperasilin-tazobaktam, *Acinetobacter* suşları için ise meropenem, imipenem ve tobramisin olarak saptandı. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalar ile diğer servislerde yatan hastalardan izole edilen suşların duyarlılıklarını karşılaştırdığımızda, *P.aeruginosa* suşlarında, imipenem, aztreonam, seftazidim ve gentamisin, *Acinetobacter* suşlarında ise meropeneme karşı duyarlılık için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Tüm izolatlarda in vitro en etkin antibiyotikler imipenem ve meropenem olarak belirlendi. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilenlerin duyarlılık oranları diğer servis hastalarından izole edilen suşlara oranla daha düşük bulundu. Bu antibiyotiklerin seçici kullanılmaması halinde, tüm hasta gruplarında da kısa sürede direnç gelişeceğini düşünmekteyiz.
Anahtar sözcükler: Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, in vitro duyarlılık.

SUMMARY

Pseudomonas aeruginosa and *Acinetobacter* strains are emerging as a major cause of nosocomial infections particularly in intensive care units. In vitro resistance have been widely reported in isolates of these organisms. In order to identify the in vitro susceptibility pattern, 28 *P.aeruginosa* and 45 *Acinetobacter* strains obtained from Dokuz Eylül University Hospital between February 1999 and June 1999, were examined. Forty-five of these samples were collected from the patients in intensive care units, rest of them were obtained from other services. Susceptibility testing for imipenem, meropenem, aztreonam, ciprofloxacin, piperacillin, piperacillin-tazobactam, mezlocillin, gentamicin, tobramycin and ceftazidime was performed by using Kirby-Bauer disk diffusion method. Imipenem, meropenem and piperacillin-tazobactam were the most effective antimicrobial agents against *P.aeruginosa*. *Acinetobacter* strains were mostly susceptible to imipenem, meropenem and tobramycin. Isolates obtained from the intensive care units were significantly less susceptible to imipenem and meropenem than the strains collected from other services. We concluded that if these antimicrobial agents are not selectively used, widespread resistance will be observed in all groups of patients soon.

Key words: Nosocomial infections, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, in vitro susceptibility.

Son yıllarda çoklu dirençli gram negatif basillerin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar problem yaratmaktadır (1). *Enterobacteriaceae*'dan başka 1970'li yıllardan itibaren nonfermentatif gram negatif basillerin önemi giderek artmaktadır. Nonfermentatif gram negatif basiller; karakteristik olarak aerobik koşullarda üremeyi tercih eden ve anaerobik şartlarda

karbonhidratlardan asit oluşturamayan mikroorganizmalardır (1,2). Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda, *Pseudomonas aeruginosa* ve son yıllarda *Acinetobacter* suşları, özellikle yoğun bakım servislerinde giderek artan sıklıkta görülmektedir. *Acinetobacter* suşlarına bağlı enfeksiyonların oluşmasında en önemli aşama bu suşların hücrelere tutunması ile yara, solunum

* 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur.

sistemi, gastrointestinal sistem, boğaz ve deride kolonize olmasıdır (3). *P.aeruginosa* suşları ise doğada yaygın olarak bulunur ve özellikle bağışık yetmezlikli bireylerde hayatı tehdit edici enfeksiyonlara neden olurlar (4). Her iki tür mikroorganizma da antibiyotiklere karşı dirençli bulunduğundan zaman zaman kullanılabilir antibiyotik konusunda zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle hastanemizde yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerde üreyen *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşları çalışmamız kapsamına alındı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 1999 ile Haziran 1999 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatan ve kültürlerinde *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* üreyen 73 hastadan alınan çeşitli örneklerden üretilen 45 *P.aeruginosa* ve 28 *Acinetobacter* suşu çalışmamız kapsamına alındı. Hastalardan 45'i yoğun bakım ünitelerinde (23 *P.aeruginosa*, 22 *Acinetobacter*), 28'i (22 *P.aeruginosa*, 6 *Acinetobacter*), ise diğer kliniklerde tedavi görmekteydi. Örneklerden 35'i trakeal aspirat, 13'ü yara, 13'ü idrar, 9'u kan, 2'si ise

bronkoalveolar lavajdan izole edildi. İzolatların imipenem, meropenem, aztreonam, siprofloksasin, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, mezlosilin, gentamisin, tobramisin ve seftazidime karşı duyarlılıkları NCCLS standartlarına uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon testi ile araştırıldı (5). Kalite kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25920, *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı.

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirilmeleri, χ^2 ve Fisher'in kesin χ^2 testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

İmipenem, meropenem, aztreonam, siprofloksasin, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, mezlosilin, gentamisin, tobramisin ve seftazidime karşı *P.aeruginosa* suşlarının duyarlılık testleri Tablo I'de, *Acinetobacter* suşlarının ise Tablo II'de görülmektedir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalar ile diğer servislerde yatan hastalardan izole edilen suşların duyarlılıkları karşılaştırıldığında, *P.aeruginosa* suşlarında, imipenem, aztreonam, seftazidim ve gentamisin, *Acinetobacter* suşlarında ise meropeneme karşı duyarlılık için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo I. *P.aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları

	Toplam (45) n (%)	Yoğun Bakım Ünitelerinden gelen örnekler (23) n (%)	Çeşitli kliniklerden gelen örnekler (22) n (%)
İmipenem	26(58)	10(43)	16(73)
Meropenem	21(47)	8(35)	13(59)
Piperasilin-tazobaktam	20(45)	7(30)	13(59)
Piperasilin	18(40)	6(26)	12(54)
Seftazidim	15(33)	3(13)	12(54)
Mezlosilin	10(22)	3(13)	7(32)
Aztreonam	7(16)	1(4)	6(27)
Siprofloksasin	16(36)	6(26)	10(45)
Tobramisin	13(29)	4(17)	9(41)
Gentamisin	10(22)	2(9)	8(36)

Tablo II. *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları

	Toplam (28) n (%)	Yoğun Bakım Ünitelerinden gelen örnekler (22) n (%)	Çeşitli kliniklerden gelen örnekler (6) n (%)
İmipenem	15(54)	10(45)	5(83)
Meropenem	16(57)	12(55)	4(67)
Pipersilin-tazobaktam	4(14)	3(14)	1(17)
Piperasilin	0(0)	0(0)	0(0)
Seftazidim	6(21)	4(18)	2(33)
Mezlosilin	1(4)	0(0)	1(17)
Aztreonam	2(7)	1(5)	1(17)
Siprofloksasin	2(7)	1(5)	1(17)
Tobramisin	15(54)	11(50)	4(67)
Gentamisin	10(36)	8(36)	2(33)

TARTIŞMA

Son yıllarda hastaneye yatan hastaların %5-25'inin morbidite ve mortalitesinden sorumlu olan hastane infeksiyonlarının sık etkenleri arasında nonfermentatif gram negatif basiller ve *P.aeruginosa* suşlarının yer aldığı görülmektedir. *Acinetobacter* infeksiyonları 1970'li yılların başında ampisilin, gentamisin, ikinci jenerasyon sefalosporinler gibi antibiyotiklerle tedavi edilirken 1977'de yapılan çalışmalarda gentamisine en dirençli mikroorganizma olarak saptanmıştır (6). Vila ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışmada epidemik infeksiyona neden olan dirençli *Acinetobacter* suşu vurgulanmış, Ruiz ve arkadaşlarının (8) yaptıkları çalışmada ise altı yıllık dönemde antibiyotiklere direncin ileri derecede arttığı saptanmıştır. Hastane infeksiyonlarına sıklıkla neden olan *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa*, birçok ilaca direnç kazanmaları nedeniyle her hastane için duyarlılık paternlerinin incelenmesi önem taşımaktadır (3). Çalışmaların yapıldığı ünitelere ve çalışma yıllarına göre değişen duyarlılıklar göstermektedir. Bal ve arkadaşlarının (9) çalışmasında *Pseudomonas* suşlarının %56'sı piperasiline, %71'i ise piperasilin tazobaktama in vitro duyarlı saptanırken, Adalati ve arkadaşlarının (10) çalışmasında duyarlılıklar sırasıyla %48 ve %60 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise piperasilin ve

piperasilin tazobaktama in vitro duyarlılıklar yoğun bakım hasta örnekleri için sırasıyla %26 ve %30 bulunurken, diğer kliniklerden gelen hasta örneklerinde %54 ve %59 olarak saptanmıştır. Sultan ve arkadaşlarının (11) çalışmasında *Pseudomonas* suşlarına karşı en duyarlı antibiyotiğin imipenem olduğu bulmuştur. İmipenem ve meropenem, gerek Atakan ve arkadaşlarının (12) çalışmasında her iki mikroorganizmaya, gerekse Karapınarlı ve arkadaşlarının (13) çalışmasında *Acinetobacter* suşlarına karşı en duyarlı ajanlar olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise imipenem ve meropenemin yanısıra tobramisin de *Acinetobacter* suşlarına karşı en duyarlı ajanlardan olduğu saptanmıştır.

Çalışmamız sonuçlarını diğer hastane kaynaklı infeksiyonlarla yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda direnç oranlarının daha yüksek olduğunu gördük. Bu farkı, suşlarımızın daha çok yoğun bakım hastalarından izole edilmiş olmasına bağlamaktayız. Hsueh ve arkadaşlarının (14) çalışmasında da özellikle yoğun bakım hastalarından izole edilen *Pseudomonas* suşlarında direncin giderek arttığı bildirilmektedir. Aksaray ve arkadaşlarının (15) yoğun bakım hastalarından izole edilen suşlarda yaptıkları çalışmalarında imipenem, her iki mikroorganizmaya

karşı en etkin antibiyotik olarak saptanmasına rağmen direnç oranlarının diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda da imipenem ve meropenem, her ne kadar yoğun bakım hastalarından izole edilen suşlarda in vitro etkinlikleri diğer antibiyotiklerden daha yüksek olarak saptanmış olsalar da

duyarlılık yüzdeleri diğer servis hastalarından izole edilen suşlardan daha düşüktür. İn vitro etkinliğini en yüksek bulduğumuz imipenem ve meropenemin seçici kullanılmadıkları durumda, hastane kaynaklı *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* suşlarına karşı kısa sürede direnç oranlarını yükselteceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical Microbiology reviews*, 1996;9:148-165.
2. Von Graevenitz A. *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, and Other Nonfermentative gram-negative bacteria, In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, Washington DC: ASM Press, 1995; 520-532.
3. Nerad JL, Seville MT, Snyderman DR, Miscellaneous gram-negative bacilli: *Acinetobacter*, *Cardiobacterium*, *Actinobacillus*, *Chromobacterium*, *Capnocytophaga* and others. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; 1871-1887.
4. Pollack M, *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria, In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998;1824-1837.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard M2-A4 NCCLS, Villanova,PA.
6. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* Species In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Churchill Livingstone; 1995;2009-2013.
7. Vila J, Ruiz J, Navia M, et al. Spread of amikacin resistance in *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Spain due to an epidemic strain. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999; 37:758-761.
8. Ruiz J, Nunez ML, Perez J, Simarro E, Martinez-Campos L, Gomez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Eur Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999; 18; 292-295.
9. Bal Ç, Altun B, Aydın D, Anđ Ö. *Pseudomonas* suşlarında piperasilin/tazobaktam etkinliği, *İnfeksiyon Dergisi*, 1996;10:235-237.
10. Adalati R, Güner ÜS, Çevikbaş A, Oldacay M, Akar O: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının beta-laktam antibiyotiklere ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 1999;29:54-57
11. Sultan N, Beğendik F, Özkan S. Hastane infeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. 3.Antimikrobik ve Kemoterapi günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, p: 43.
12. Atakan P, Mamikoğlu L, Günseren F, Özçelik FT, Özcan D. Hastane infeksiyon etkeni *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. 3.Antimikrobik ve Kemoterapi günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, p:30.
13. Karapınarlı K, Akgüneş A, Öncel K, Kurultay N, Türker M. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak soyutlanan 39 *Acinetobacter* suşunun antibiyotiklere duyarlılığı. 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, p:227.
14. Hsueh P, Teng L, Yang P, Chen Y, Ho SW, Luh KT: Persistence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in an intensive care burn unit. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998;36:1347-1351.
15. Aksaray S, Güvener E. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram olumsuz bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, p:225.