



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Yoğun bakımda geniş ilaç direnci bulunan *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi için kolistin tedavisi: olgu sunumu

Colistin administration for extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit: case report

Çetin Kılınç¹, Kemal Türker Ulutaş², Beril Akçimen², Levent Çelik³, Nizami Duran¹

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Kadirli Devlet Hastanesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı, ³Radyoloji Bölümü, Osmaniye, Türkiye

Cukurova Medical Journal 2016;41(1):178-182.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa strains may develop the resistance to antibiotics via different mechanisms such as, alteration of protein binders of penicillin, porin mutations, DNA-gyrase mutation and active expulsion pumps. Especially, multi-drug resistant *P.aeruginosa* strains, are known to be most important cause of mortality in the intensive care units. Special antibiotic therapy is required, because of having the multiple antibiotic resistances. The case reports a 67-year-old male patient who had a history of 6 years paraplegia. He admitted to the emergency department with impaired general condition, including a week ongoing nausea, chest pain, cough, phlegm, wheezing and fatigue. Widespread crepitant rales were detected up to the middle and lower zones of both lungs. Besides, there was CRP elevation, hyperuricemia, a consolidated infiltration compatible with increased opacity at lower zone of right lung and reticulonodular style increased opacity at upper zone of right lung on chest. On disk diffusion, there was resistance to all antibiotics except colistin. Although colistin treatment was initiated, the patient was lost due to cardiac arrest at the 3rd day of treatment. This case is reported to be observed for the first time of *P. aeruginosa* infection that was extensively drug-resistant to antibiotics except colistin in our hospital, and to highlight importance of true treatment arrangements according to antibiotic susceptibility.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, intensive care, drug resistance, colistin

Öz

Pseudomonas aeruginosa kökenleri penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik, porin mutasyonları, DNA giraz mutasyonları ve aktif dışa atım mekanizmaları gibi yöntemlerle antibiyotiklere direnç mekanizmaları geliştirmektedir. *Pseudomonas aeruginosa* özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda ciddi enfeksiyonlara yol açması ve çoklu antibiyotik direnci göstermesi nedeniyle özel dikkat gösterilmesi gereken bir mikroorganizmadır. Bu raporda, 6 yıl parapleji öyküsü olan 1 haftadır devam eden bulantı, göğüs ağrısı, öksürük, balgam, halsizlik, hırıltılı solunum, genel durum bozukluğu ile acil servise getirilen 67 yaşındaki erkek hasta sunulmuştur. Hastada her iki akciğerde orta ve alt zonlara kadar yaygın krepitanraller yanında CRP yüksekliği, hiperurisemi, akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda konsolide infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı, sağ akciğer üst zonda retikülönodüler tarzda opasite artışı tespit edildi. Derin trakeal aspirat kültüründe gram negatif, oksidaz pozitif, non-fermentatif basil ürettiği görüldü. *Pseudomonas aeruginosa* olduğu tespit edilen basil, disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyogramı neticesinde kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli bulundu. Kolistin tedavisi başlanmasına karşın tedavinin 3. gününde kardiyak arrest olan hasta eksitus kabul edildi. Bu olgu, hastanemizde kolistin haricinde tüm antibiyotiklere direnç gösteren *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu vakasının ilk defa görülmesi ve tedavinin antibiyotik duyarlılığına göre düzenlenmesinin vurgulanması amacıyla sunuldu.

Anahtar kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, yoğun bakım, ilaç direnci, kolistin

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli nedenlerinden biridir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara yol açması ve çoklu antibiyotik direnci göstermesi nedeniyle özel dikkat gösterilmesi gereken bir mikroorganizmadır. *P.aeruginosa*, intrinsek olarak reflüks pompaları, hücre duvarı geçirgenliğinin azalması, kromozomal olarak genlerde mutasyon veya horizontal gen transferi yoluyla pek çok ilaca kazanılmış direnç geliştirebilir^{1,2}.

Çoklu ilaç direnci komplike tedavi gereksinimi, tedavi maliyeti ve süresinin artması, mortalite ve morbidite oranlarının yükselmesi gibi olumsuzluklara yol açar. Kolistin, özellikle bu tür dirençli organizmalar üstüne güçlü etkili olduğundan ilk tercih olarak kullanılan bir ajandır. Ciddi yan etkileri sebebiyle bu kullanım protokolünde zaman içerisinde kullanımın önceliğini yitirmiştir. Bu yan etkilerine rağmen, gram negatif bakterilerde görülen bu direnç artışı yıllar içerisinde kolistin parenteral kullanımında yenilik gerçekleştirdi ve çoklu ilaç direnci bulunan *pseudomonas* kaynaklı ağır pulmoner enfeksiyonların artması üzerine alternatif antibiyotik olarak yeniden kullanılmaya başlanmıştır^{3,4,5,6}.

Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinde yatan kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli *Pseudomonas* kaynaklı pnömonisi bulunan 67 yaşında erkek hastayı sunuyoruz.

OLGU

Serebrovasküler hastalık nedeniyle yaklaşık 6 yıl parapleji öyküsü olan 67 yaşındaki erkek hasta 1 haftadan buyana devam eden nefes darlığı, bulantı, göğüs ağrısı, öksürük, balgam, halsizlik, iştahsızlık, hırıltılı solunum, genel durum bozukluğu ile acil servise getirildi. Hastanın genel durumu kötü, bilinci açık, oryantasyonutam değildi. Vücut sıcaklığı 36.7°C derece, kan basıncı 100/57mmHg, nabız105/dk, solunum sayısı 26/dk olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde paraplejiye bağlı kas zayıflığı mevcuttu. Cilt kuru ve soluk idi. Her iki akciğerde orta ve alt zonlara kadar yaygın krepitan ralleri mevcuttu. Hastada lökositoz (28.200/mm3),CRP yüksekliği, üre yüksekliği (156 mg/dL), akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda konsolide infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı, sağ akciğer üst

zonda retikülodüler tarzda opasite artışı tespit edildi.

İlk değerlendirme sonucunda pnömoni, tip-2 diyabet, hipertansiyon ve geçirilmiş serebrovasküler hastalık tanılarıyla yoğun bakıma yatırıldı. Hastanın kan, idrar ve balgam kültürleri alındı. Dış merkezde antibiyotik kullanımı öyküsü olması nedeniyle Seftriakson ve Moksifloksasin başlandı. Hidrasyonu sağlandı. Oral alımı iyi olmadığı için total parenteral besleme tercih edildi. Diyabeti olması nedeniyle kan şekeri takibi yapıldı. Takiplerinde O2desteği 4 lt/dk'dan verilirken arteriyel kan gazında pH düzeyinin 7.11, pO2 düzeyinin 61 mmHg, pCO2 düzeyinin 77 mmHg, takipne (solunum 44/dk) olması üzerine endotrakeal entübasyon yapılarak mekanik ventilatöre bağlandı. Takibi sırasında idrar kan ve derin trakeal aspirat kültürü alındı. Hastaya sağ juguler ven kateteri takıldı. Lökositozun devam etmesi CRP'nin düşmemesi üzerine Seftriakson ve Moksifloksasin tedavisi kesilerek intravenöz imipenem (2x500 mg)tedavisine başlandı. Bunun yanında hastanın tedavisine asetil sistein de eklendi. Takipleri sırasında albümin düşük olması nedeniyle human albümin verildi. Potasyum değerleri düşük olması nedeniyle potasyum replasmanı yapıldı. Hemoglobin ve hematokrit değerleri düşük olması nedeniyle 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi.

Alınan balgam ve idrar kültüründe mikrobiyal üremeye rastlanmadı. Kan kültüründe metisiline dirençli koagülaz negatif stafikok üremesi tespit edildi. Mikroorganizmanın imipeneme duyarlı olması nedeniyle verilmekte olan tedaviye devam edildi. Entübasyonun 7. gününde alınan arteriyel kan gazında pH 7.41, pO2 94 mmHg ve pCO2 40 mmHg olması üzerine extübasyon yapıldı. Takipleri sırasında lökosit değerini normal seviyelere geldiği gözlenirken CRP yüksekliğinin devam ettiği tespit edildi.İmipenem tedavisi 14. günde sonlandırıldı. Alınan derin trakeal aspirat kültüründe Gram negatif, oksidaz pozitif, nonfermentatif basil üremesi tespit edildi. Üreyen mikroorganizma tiplendirilmesi Api20 NE (Biomerieux, France) ile yapılarak *Pseudomonas aeruginosa* tanısı konuldu.

Mikroorganizmanın antibiyotik direnç profili CLSI kriterlerine uygun olarak değerlendirildi⁶. İlaç direnç testinde bakterini Kolistin dışında tüm antibiyotiklere (Seftazidim, Sefaperazon, Sefaperazon-Sulbaktam, Aztreonam, Sefepim, İmipenem, Meropenem, Ertapenem, Ciprofloksasin, Levofloksasin, Gentamisin, Tobramisin, Amikasin, Piperasilin- Tazobaktam, Trimetoprim-

Sulfometoksazol) dirençli olduğu tespit edildi. Bunun üzerine hastaya kolistin tedavisi başlandı. Tedavinin 1. gününde ateşin 38.40C'e kadar çıktığı gözlenirken, CRP ve lökosit değerlerin de yükselmeye başladığı görüldü. Tedavinin 2. gününde alınan arteriyel kan gazında pH'nın 7.2, pO₂'nin 70 mmHg, pCO₂'nin 74 mmHg olması ve hastada takipne (solunum 46/dk) gelişmesi nedeniyle hasta

tekrar endotrakeal entübasyon yapılarak mekanik ventilatöre bağlandı. Hastanın kolistin, ranitab, asetilsistein, hidrasyon ve total parenteral beslenmesine devam edildi. Kolistin tedavisinin 3. gününde kardiyak arrestolan hastaya resüsitasyon yapıldı. Yapılan resüsitasyona cevap vermeyen hasta eksitus kabul edildi.



Gün1: Sağ perihiler alanda bronş duvar kalınlaşmaları ile Sağ akciğer alt zonda hava bronkogramlarının eşlik ettiği infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı izlenmektedir. Sağ akciğer üst zonda retikülodüler özellikte opasite artışı mevcuttur. Trakea üzerine süperpoze entübasyon tüpüne ait tübüler opasite görülmektedir.



Gün3: Sağ akciğer alt zonda 1. gün grafide tanımlanan infiltrasyon alanında gerileme mevcut olup sağ kostofrenik sinüs açıktır. Sol akciğerde parakardiyak alanda infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı izlenmekte olup yeni gelişimlidir.



Gün7: Entübasyon sonrası kontrol grafisi sol akciğer alt zonda 3. günde grafide tanımlı infiltrasyon alanında regresyon mevcuttur. Sol akciğerde parakardiyak alanda izlenen infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı 3. Günkü grafiye göre progresyon göstermektedir. Sol kardiyofrenik sinüs kapalı, diğerleri açıktır



Gün12: Entübasyon sonrası kontrol grafisi sağ akciğer alt zonda 7. günde grafide tanımlanan infiltrasyon alanında gerileme mevcut olup sağ kostofrenik ve kardiyofrenik sinüs açıktır. Sağ akciğer alt zonda retikülodüler tarzda yoğunluk artışı izlenmektedir.

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesi gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanıldığı yerlerde meydana gelen enfeksiyonların en az %10-20'sinin çoklu dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulduğu bilinmektedir^{5,7}. *P. aeruginosa* sahip olduğu pek çok virülans faktörü ve nemli ortamlara karşı olan affinitesi sayesinde özellikle hastane ortamlarında, çiçeklerde, lavabolarda, temizlik aletlerinde, hastalara müdahale edilen tıbbi cihazlarda, hatta dezenfektaların içerisinde bile yaşamını sürdürebilen bu bakteri hastadan hastaya direk olarak yada çevreden veya kullanılan aletler aracılığıyla bulaşarak hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Fırsatçı bir patojen olarak kabul edilen *P. aeruginosa* yoğun bakım üniteleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan servisler yanık üniteleri, kemoterapi birimleri gibi immunsuprese hastaların yoğun olarak bulundukları ortamlarda kolonize olup ciddi enfeksiyonlara ve hastane içi salgınlara yol açabilirler^{8,9}.

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonları tedavisinde kullanılan antibiyotik seçenekleri çoklu ilaç direnci görülmesi nedeniyle kısıtlıdır. Antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar, güvenilir antibakteriyel etkinlikleri nedeniyle *Pseudomonas* enfeksiyonlarında sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bu grup antibiyotikler sıklıkla aminoglikozidlerle kombine edilerek tedavide kullanılmaktadır^{1,10}.

Yücel ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan, yıllara göre direnç artışının değerlendirildiği çalışmada *pseudomonas* kökenleri arasında amikasinine karşı direnç oranının azaldığı, seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, aztreonam ve siprofloksasin gibi antibakteriyellere karşı ise direnç oranlarında önceki yıllara nazaran istatistiksel açıdan anlamlı derecede artışlar olduğu tespit edilmiştir¹¹. Yatan hastalara ait klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşunun dahil edilerek yapıldığı bir başka çalışmada ise izolatların %88'inde çoklu ilaç direnç tespit edilmiştir¹². Taşbakan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde kullanılmakta olan tüm antibiyotiklere dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'nin etken olduğu ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konularak kolistin başlanan 9 hastadan 5'inin *A. Baumannii* (%55.6) ve 4 (%44.4)'ünün *P. Aeruginosa* olduğu bildirilmiştir. Kolistin tedavisi verilen 9 hastanın 6 (%66.7)'sında mikrobiyolojik yanıt elde edildiği bildirilmiştir.

Hastaların 3 (33.3)'ü tüm antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların eradike edilememesi, (33.3)'ü de yoğun bakım ünitesi izleminde gelişen başka enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Sonuçta kolistin tedavisiyle olguların üçte ikisinde tüm antibiyotiklere dirençli kökenlerin (*P. Aeruginosa* ve *A.baumannii*) tedavisi başarıyla yapılabilmüş bu tip çok ilaca dirençli izolatları tedavisinde kolistin güvenli ve etkin bir antibiyotik olduğu görüşüne varılmıştır³.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz ve uzun süre kullanılması, mikro organizmalarda direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde uygun antibiyotik tedavisi ile mortalite ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, yerinde ve uygun antibiyotik tedavi protokolü uygulanan hastalarda mortalite oranının %12 düzeylerinde olduğu bildirilirken, uygun antibiyotik tedavi protokollerinin uygulanmadığı durumlarda ise mortalite oranının %52 düzeylerine kadar çıkabildiği bildirilmiştir¹³. Çoklu ilaç direnci geliştirebilme özelliğine sahip *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonu olan ve tüm antibiyotiklere dirençli 7 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kolistin ve beta laktam kombinasyon tedavi sonuçları irdelenmiş, hastaların 4 (%57.1)'ünde mikrobiyolojik eradikasyonun sağlandığı bildirilmiştir¹⁴. Benzer bir başka çalışmada ise çoklu ilaç dirençli olan *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin neden olduğu 21 pnömoni hastasının tedavisi nebulize kolistin verilerek yapılmış, çalışmada %87 oranında mikro biyolojik ve %57 oranında ise klinik yanıt elde edildiği bildirilmiştir¹⁵.

Hastanemizde daha önce karşılaşılan *P.aeruginosa* izolatlarında bir ya da iki antibiyotik grubuna direnç olduğu görülürken, yoğun bakım ünitesinde yatan bir hastada ilk kez çoklu ilaç direnci bulunan (extensively drug-resistant) *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmiştir. Hastanın ileri yaşı (67 yaş) ve parapleji olmasının da enfeksiyonun oluşmasına muhtemel katkılarının olabileceği düşünülebilmekle birlikte bu enfeksiyonun nozokomiyal enfeksiyon olmamasına karşın özellikle yoğun bakım ünitesi gibi yüksek riskli bir birimde ortaya çıkması enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve antibiyotik kullanım politikalarının yeniden gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Ayrıca enfeksiyon düşünülen durumlarda ampirik olarak başlanan antibiyotiklerin in- vitro koşullarda duyarlılığı mutlaka kontrol

edilmeli, tedavi sırasında bile direnç gelişebileceği göz önünde bulundurularak kültür antibiyogram isteğinin yenilenmesi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aktas Z, Satana D, Kayacan C, Can B, Gönüllü N, Küçükbaşmacı O. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik duyarlılık oranları ve beta-laktam direnç mekanizmalarının tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46:386-97.
2. Berezin EN, Solorzano F. Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *J Infect Dev Ctries* 2014; 13; 8(8): 942-53.
3. Tasbakan MS, Pullukcu H, Ekren Korkmaz P, Öz AT, Midilli M, Aydemir Ş et al. Panrezistan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile gelişen ventilatörle ilişkili pnömonilerde kolistin kullanımı. *Mikrobiyol Bul.* 2009;43:61-70.
4. Ardiç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2004;18:145-8.
5. Gultekin B, Eyigor M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci. *ANKEM Derg.* 2004;18:1-4.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-second Informational Supplement, M100-S22. Wayne, PA, CLSI, 2012.
7. Aliskan H, Çolakoglu Ş, Turunc T, Demiroglu YZ, Erdogan F, Akın S et al. Yoğun bakım ve servis hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının dört yıllık izlemi. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42:321-9.
8. Kılınç Ç, Güçkan R, Idil Ö, Gülyüzlü Y, Çapraz M, Ulutas KT. Determining Hepatitis C virus genotype distribution of amasya area. *Ulutas Medical Journal.* 2015;1:41-3.
9. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control* 2005;33:41-9.
10. Gündüz T, Sivrel Arısoy A, Algun U, Borand H, Ozbakkaloğlu B. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci. *Enfeksiyon Dergisi.* 2005;19:53-6.
11. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk E, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi. *ANKEM Derg.* 2006;20:152-5.
12. Öztürk E, Albayrak HT, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. *ANKEM Derg.* 2010;24:117-23.
13. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-74.
14. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis.* 2005;5:24.
15. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2005;41:754-7.