

HASTANE ENFEKSİYONU ETKENİ PSEUDOMONAS TÜRLERİ VE İMİPENEME DUYARLILIKLARI*

İMİPENEM SUSCEPTIBILITY OF PSEUDOMONAS STRAINS ISOLATED FROM NOSOCOMIAL INFECTIONS

Esin ŞENOL**, Nedim SULTAN**, Semiha ÖZKAN***

Özet: Bu çalışmada hastanede yatan hastalardan izole edilen 96 Pseudomonas suşunun bakteriyolojik yöntemlerle tür ayırımı yapılmış ve mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) tayin edilerek, imipeneme duyarlılıkları incelenmiştir. İzole edilen Pseudomonas suşlarının 70'i (% 73) P.aeruginosa, 10'u (% 11) P.stutzeri, 6'sı P.putrefaciens, 4'ü P.fluorescens ve 1'er tanesi de P.cepacia, P.putida ve P.paucimobilis olarak belirlenmiş, 3 tanesinin tür ayırımı yapılamamıştır. Doksanaltı Pseudomonas suşunun % 54'ü imipeneme duyarlı bulunurken, % 42'si orta duyarlı ve % 4'ü dirençli bulunmuştur. P.aeruginosa dışı suşların % 58'i duyarlı, % 38'i orta duyarlı, % 4'ü dirençli olarak bulunurken P.aeruginosa olarak tanımlanan suşların % 53'ü duyarlı, % 43'ü orta duyarlı, % 4'ü ise dirençli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Pseudomonas, imipenem duyarlılığı.

Summary: In this study, 96 Pseudomonas strains isolated from nosocomial infections were identified at the species level by bacteriological methods and were tested for imipenem susceptibility by using broth microdilution method. Ninety-six Pseudomonas strains were identified as 70 (73%) P.aeruginosa, 10 (11%) P.stutzeri, 6 P.putrefaciens, 4 P.fluorescens, 1 P.putida, 1 cepacia and 1 P.paucimobilis respectively, whereas 3 strains could not be identified. Results of susceptibility testing were determined as follows; of all the Pseudomonas strains 54% was susceptible, 42% was moderately susceptible and 4% was resistant to imipenem. Among the non P.aeruginosa strains 58% was susceptible, 38% was moderately susceptible and 4% was resistant. On the other hand, results for P.aeruginosa strains were, 53% was susceptible, 43% was moderately susceptible and 4% was resistant to imipenem.

Key words: Pseudomonas, imipenem susceptibility.

* Bu çalışmanın bir bölümü 10. ANKEM Kongresi'nde sunulmuştur.

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

*** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

GİRİŞ

Pseudomonas hastane enfeksiyonlarına sıklıkla neden olan ve antibiyotiklerin çoğuna dirençli olabilen bir bakteridir. Bu özellikleri nedeniyle enfeksiyonlarının tedavisi güç ve pahalıdır. Antipsödomonal penisilinler, seftazidim, sefaperazon, kinolonlar, aminoglikozidler ve imipenem bu tip enfeksiyonlardan izole edilen *Pseudomonas* suşlarına in vitro olarak değişik derecelerde etkili oldukları saptanan antibiyotiklerdir¹.

Hastane enfeksiyonlarından, farklı *Pseudomonas* türleri izole edilebilmektedir. *Pseudomonas* türlerinin çoğu doğada yaygın olan, toprak ve suda bulunabilen bakterilerdir. Ancak bağışıklık sisteminde bozukluk bulunan kişilerde enfeksiyon ve hastalık oluşturan fırsatçı patojenler olarak kabul edilirler².

Bu çalışmada, hastanede yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas* suşlarının tür düzeyinde tanımlanarak, halen hastane enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bir antibiyotik olarak kullanılan imipeneme karşı duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde Ocak 1994 ile Ekim 1995 tarihleri arasında yatan hastalardan izole edilen 96 *Pseudomonas* suşu incelenmiştir, cins düzeyinde *Pseudomonas* suşları klasik bakteriyolojik yöntemlerle tanımlanmış, tür düzeyinde tanımlamada ise; hareket, 42°C'de üreme, oksidaz aktivitesi, glukoz ve laktoza oksidatif ve fermentatif etkileri, jelatin hidrolizi, pyoverdin ve pyocyanin oluşturma, % 6.5 NaCl konsantrasyonunda üreme ve üreaz aktiviteleri esas alınmıştır^{2,3}.

Pseudomonas suşlarının imipeneme duyarlılıkları broth mikrodilüsyon yöntemi ile MIC tayin edilerek incelenmiştir. 2 µg/ml ve daha küçük MIC değerleri gösteren suşlar duyarlı, 4-8 µg/ml olarak belirlenen MIC değerleri orta duyarlı, 16 µg/ml ve üstündeki MIC değerleri ise dirençli olarak değerlendirilmiştir⁴.

BULGULAR

Bu çalışmada incelenen 96 *Pseudomonas* suşunun türlere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türlerinin izole edildikleri klinik örneklerle göre dağılımları Tablo 2'de verilmiştir.

Toplam 98 *Pseudomonas* suşunun 52 tanesi (% 54) imipeneme duyarlı, 40 tanesi (% 42) orta duyarlı ve 4 tanesi (% 4) dirençli bulunmuştur. *Pseudomonas* türlerinin imipeneme duyarlılık durumları Tablo 3'de gösterilmiştir. *P.aeruginosa* dışındaki suşların % 58'i imipeneme duyarlı, % 38'i orta duyarlı ve % 4'ü dirençli bulunurken, *P.aeruginosa* suşlarının % 53'ü dirençli, % 43'ü orta duyarlı ve % 4'ü dirençli bulunmuştur.

İncelenen *Pseudomonas* suşlarının MIC₉₀ değeri 4 µg/ml olarak bulunmuştur. *Pseudomonas* suşları için belirlenen MIC değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 1
İzole Edilen *Pseudomonas* Suşlarının Türlerine Göre Dağılımı

Tür	Sayı	% Oranı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70	73
<i>P.stutzeri</i>	10	11
<i>P.putrefaciens</i>	6	6
<i>P.fluorescens</i>	4	4
<i>P.cepacia</i>	1	1
<i>P.putida</i>	1	1
<i>P.paucimobilis</i>	1	1
Türü belirlenemeyen	3	3
Toplam	96	100

Tablo 2
P.aeruginosa ve Diğer *Pseudomonas* Türlerinin İzole Edildikleri Klinik Örneklerle Göre Dağılımı

Klinik Örnek	<i>P.aeruginosa</i>	Diğer Türler	Toplam
İdrar	32	8	40
Yara	25	8	33
Balgam, trakeal asp.	8	6	14
Kan	4	2	6
BOS	1	2	3
Toplam	70	26	96

Tablo 3
Pseudomonas Türlerinin İmipeneme Duyarlılıkları

Tür	Sayı	Duyarlı (%)	Orta Duyarlı (%)	Dirençli (%)
<i>P.aeruginosa</i>	70	37 (53)	30 (43)	3 (4)
<i>P.stutzeri</i>	10	7 (70)	3 (30)	—
<i>P.putrefaciens</i>	6	4	2	—
<i>P.fluorescens</i>	4	2	1	—
<i>P.cepacia</i>	1	—	1	—
<i>P.putida</i>	1	—	1	—
<i>P.paucimobilis</i>	1	1	—	—
Tiplendirilmeyen	3	1	2	—
Toplam	96	52 (54)	40 (42)	4 (4)

Tablo 4
Pseudomonas Türlerinin İmipenem MIC Değerleri

Tür	İmipenem Konsantrasyonu (µg/ml)						
	0.25	0.5	1	2	4	8	16
P.aeruginosa	2	4	19	12	26	4	3
P.stutzeri	1	2	2	2	3	–	–
P.putrefaciens	1	–	2	1	2	–	–
P.fluorescens	–	1	1	–	1	–	1
P.cepacia	–	–	–	–	1	–	–
P.putida	–	–	–	–	1	–	–
P.paucimobilis	1	–	–	–	–	–	–
Toplam	5	7	24	15	36	4	4

Not: MIC₉₀ 4 µg/ml olarak hesaplanmıştır (Bakterilerin % 90'ınının üremesini önleyen en düşük ilaç konsantrasyonu).

TARTIŞMA

Pseudomonaslar, hastanede yatan, özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda kolaylıkla kolonize olan ve enfeksiyona yol açabilen bakterilerdir^{1,2}. Enfeksiyon oluşturduktan sonra hem antibiyotiklere diğer bakterilere göre daha dirençli olmaları ve hem de hastaların çoğunlukla bağışıklık sisteminde bozukluk olması nedeniyle enfeksiyonlarının kontrol altına alınmaları oldukça güç olmaktadır. Bu tip enfeksiyonlara neden olan pseudomonaslara, mevcut antibiyotiklerin çok azı etkili olabilmektedir⁵. Bu tip enfeksiyonlardan en çok P.aeruginosa türü izole edilmektedir³. Çalışmamızda izole edilen pseudomonas suşlarının % 73'ü P.aeruginosa olarak belirlenmiştir. İzolatların çoğu idrar ve cerrahi yara kültürlerinden elde edilmiştir. İmipenem, karbapenem bir antibiyotik olup gram pozitif ve negatif aerop ve anaerop bakterilere etkili bir antibiyotiktir. P.aeruginosa suşlarında imipenem % 15 oranında direnç belirlenebilmektedir. Bu direnç bekta-laktamazlara bağlı olmayıp dış membran protinlerindeki mutasyonel değişime bağlıdır^{1,4,6}. Bu çalışmada broth mikrodilüsyon yöntemi uygulanarak MIC tayini yapılmış ve Pseudomonasların imipenem direnç oranı % 4 olarak bulunmuştur. Bu oran beklenen direnç oranından düşüktür. Ancak sıvı besiyerinde yapılan deneylerde MIC değerlerinin daha düşük belirlendiği bildirilmektedir⁷. Doksanaltı Pseudomonas suşunun 10'u P.stutzeri, 6'sı P.putrefaciens, 4'ü P.fluorescens ve birer tanesi de P.putida, P.cepacia ve P.paucimobilis olarak saptanmış, 3 suş ise tanımlanamamıştır. P.aeruginosa'dan sonra en yüksek oranda saptadığımız P.stutzeri'nin en çok nozokomiyal pnömoniye neden olduğu, bazen

kontaminant olarak da bulunabildiği belirtilmektedir⁸. Yalnız bir tane belirlediğimiz *P.cepacia*, en çok kistik fibrozisli hastalarda izole edilen bir türdür^{9,10}. Yine birer tane belirlediğimiz *P.putida* ve *p.paucimobilis*'in de daha çok bakteriyemi ve idrar yolları enfeksiyonlarından izole edildiği bildirilmektedir^{11,12}.

Çalışmamızda *Pseudomonas* suşları klasik bakteriyolojik yöntemlerle tanımlandı. Kontrol suşu olarak *P.aeruginosa* ATCC 27859 kullanıldı. Tanımlanamayan 3 suş dışında 93 *Pseudomonas* (% 97) türlerine ayrılabilmiştir. Bugün için tür ayrımını daha yüksek doğrulukla sağlayabilecek yarı ve tam ozomatize sistemler bulunmaktadır^{13,14}. Ancak bu yöntemlerle daha süratli sonuç alınmasına karşılık oldukça pahalı kit ve ekipmanı gerektirmektedirler.

Pseudomonas suşları için yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda en düşük MIC değerleri imipeneme karşı bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda bütün *Pseudomonas* suşları için MIC₉₀ değerini 4 µg/ml olarak belirledik (Tablo 4). Ancak *pseudomonas*ların aminoglikozitlere, beta-laktam antibiyotiklere ve kinolonlara olduğu gibi imipeneme de direnç geliştirebilme yeteneğinde oldukları bilinmektedir^{5,6,7}.

Sonuç olarak imipenem, *pseudomonas* suşlarının çoğuna etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Ancak giderek artan direnç problemi nedeniyle *Pseudomonas* enfeksiyonlarında in vitro duyarlılık testleri yapılmaksızın kullanılmasının uygun olmayacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Murray RM, Kobayaashi GS, Pfäller MA, Rosenthal KS: Medical Microbiology p. 121-131, 253-259, 2nd ed, 1994, Mosby Year Book Inc, London.
2. Gilardi GL: *Pseudomonas*. In: Lenette EH, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ (ed), Manual of Clinical Microbiology. p. 350-372, 4th ed, 1985, American Society for Microbiology, Washington D.C.
3. Ismaeel NA: Colonization of intensive care unit patient by *Pseudomonas aeruginosa*. J Hosp Infect 1993, 25: 279-286.
4. Clissold SP, Todd PA, Campeli-Richards DM: Imipenem-cilastatin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1987, 33: 183-187.
5. Yoshida T, Muratani T: Mechanism of high-level resistance to quinolones in urinary tract isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agent Chemother 1994, 38 (7): 1466-1469.
6. Quinn JP: Imipenem resistance among gram-negative bacilli. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994, 13 (3): 203-204.
7. Lasage D, Delise F: Comparison of two technics for measurement of in vitro killing kinetics of five antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994, 13: 412-417.
8. Carratala J, Salazar A: Community-acquired pneumonia due to *Pseudomonas stutzeri*. CID 1992, 14: 792.
9. Werneburg B, Monteil H: New serotypes of *Pseudomonas cepacia*. Res Microbiol 1989, 140: 17-20.
10. Berthelot B, Grattard F: Ventilator temperature sensors: an unusual source of *Pseudomonas cepacia* in nosocomial infection. J Hosp Infect 1993, 25: 33-43.

11. Anaissie E, Fainstein V: *Pseudomonas putida*. Newly recognized pathogen in patients with cancer. *Am J Med* 1987, 82: 1191-1194.
12. Reina J, Bassa A: Infections with *Pseudomonas paucimobilis*: Report of four cases ad review. *Rev Infect Dis* 1991, 13: 1072-1076.
13. Koestenblatt EK, Larone DH, Pavletich KJ: Comparison of the Oxi/Ferm and N/F Systems for identification of infrequently encountered nonfermentive and oxidase-positive fermentative bacilli. *J Clin Microbiol* 1982, 15 (3): 384-390.
14. Appelbaum PC, Stavitz J: Comparison of four methods for identification of gram-negative non-fermenters: Organisms less commonly encountered in clinical specimens. *Med Microbiol Immunol* 1981, 169: 163-168.