

PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA SEFOKSİTİN İLE BETA-LAKTAMAZ İNDÜKSİYONU*

Hakan ÖZTÜRKERİ¹, Ömer KOCABEYOĞLU², Erdoğan KOŞAN²,
Muhittin DİLER², Şemsettin ÖZCAN²

ÖZET

Kırkçük klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatının uyarılabilir beta-laktamaz oluşturması disk yaklaştırma test yöntemiyle, hedef beta-laktam piperasilin, uyarıcı olarak ise sefoksitin kullanılarak uyarılmak istenmiş, ayrıca izolatların antibiyotik duyarlılığı araştırılmıştır.

P.aeruginosa izolatlarının sadece 15 (%35)'inde beta-laktamaz oluşturma sefoksitin ile uyarılabilmiş, bu 15 izolatın tümü amikasin ve netilmisine duyarlı bulunmuştur. Bu sonuçlarla uyarılabilir beta-laktamaz oluşturma idantifikasyona dayandırılmasının doğru olacağı fikri desteklenmiştir.

SUMMARY

Beta-lactamase induction with cefoxitin in Pseudomonas aeruginosa strains.

A total of 43 clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates were tested for the induction of inducible beta-lactamases by disk approximation test with piperacillin as targeted beta-lactam and cefoxitin as inducer. Antimicrobial susceptibilities of these isolates were also investigated.

Only 15 (35%) of these *P.aeruginosa* isolates could be induced by cefoxitin to produce inducible beta-lactamase and all of these 15 isolates were found to be susceptible to amikacin and netilmicin. These results support the general consensus that the production of inducible beta-lactamases should be based on identification.

GİRİŞ

Uyarılabilir beta-laktamazlara bağlı direnç sıklıkla tedavi başarısızlıklarına yol açar. Bu enzimler aynı zamanda penisilinleri de inaktive eden sefalosporinazlardır ve Richmond-Sykes'ın Gram negatif beta-laktamazlar sınıflamasında tip-1 sınıfına girerler (6). Beta-laktam antibiyotiklere direnç, kromozomal uyarılabilir beta-laktamaz oluşturan bazı Gram negatif bakterilerde görülen önemli bir sorundur. *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Serratia marcescens* ve *Pseudomonas aeruginosa* uyarılabilir beta-laktamaz oluşturabilme yeteneğindedirler. Beta-laktamaz oluşturabilme yeteneği plazmid değil kromozomlar aracılığıyla oluşan bir özellik olduğundan, bu mikroorganizmaların hemen hemen tüm suşlarının bu enzimleri genetik olarak oluşturma yetenekleri vardır. Çalışmalar bu enzimlerin bu bakteri türleriyle infekte hastaların %14 ile 56'sında direncin ortaya çıkmasından sorumlu olduğunu göstermiştir (1,5).

*XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (7-10 Mayıs 1996, Antalya).

1- GATA Çamlica Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

2-GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

Sanders ve Sanders (3) bir izolatin uyarılabilir beta-laktamaz oluşturup oluşturmadığını belirlemek için disk yaklaşırma testini (disk approximation test) geliştirmişlerdir. Bu beta-laktamazların oluşturulması indüksiyon gerektirdiğinden rutin laboratuvar testleriyle belirlenememektedir. Disk yaklaşırma test yöntemi; sefoksitin gibi düşük konsantrasyonlarda bir beta-laktamin varlığında beta-laktamazların uyarılması esasına dayanmaktadır (1).

Bu çalışmada değışik klinik örneklerden izole edilen 43 *P.aeruginosa* izolatında sefoksitin beta-laktamaz oluşumunu indüklemesi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada hedef beta-laktam olarak 100 µg'lık standart piperasilin diski, uyarıcı olarak ise 30 µg'lık sefoksitin diski kullanılmıştır. İki aşamada yapılan bu çalışmada ilk gün 59 klinik *P.aeruginosa* izolatına; piperasilin, mezlosilin, seftazidim, amikasin ve netilmisin ile sefoksitin 30-15-5 µg'lık disklerinin kullanıldığı disk difüzyon testi uygulanmış ve piperasiline duyarlı olup sefoksitine dirençli 43 izolat çalışmaya alınmıştır. Üç farklı konsantrasyonda sefoksitin diski hiç inhibisyon zonu oluşturmayan disk konsantrasyonunu bulmak için kullanılmış, çalışmada kullanılan suşların hepsinde 30 µg'lık sefoksitin diski ile inhibisyon zonu oluşmadığından disk yaklaşırma testinde uyarıcı olarak bu disk kullanılmıştır.

İlk gün ölçülen piperasilin inhibisyon zonunun ikiye bölünüp üç çıkarılmasıyla hesaplanan mm cinsinden uzaklık disk yaklaşırma testi çalışmasında hedef beta-laktam diskiyle uyarıcı disk arasındaki mesafeyi saptamada kullanılmıştır.

İkinci gün yapılan disk yaklaşırma testi çalışmasında her suş için 90 mm'lik Mueller-Hinton agar plağına piperasilin ve sefoksitin diskleri, hesaplanan iki disk kenarı arasındaki uzaklık dikkate alınarak yerleştirilmiştir. Diskler arasındaki uzaklık dışında standart disk difüzyon testi yöntemleri uygulanmıştır (2).

Plakların 35°C'de 16-18 saat inkübasyonundan sonra inhibisyon zon yarıçapları ölçülmüştür. Eğer varsa sefoksitin diskinin piperasilin diskinin zon çapında kısılmaya neden olduğu taraftaki kesik zon ölçülerek, sefoksitin diskinin olmadığı taraftaki tam zonun ölçülmesiyle elde edilen uzaklıktan çıkarılmasıyla bulunan fark (tam ve kesik zonlar arasındaki fark) > 4 mm ise test edilen mikroorganizmanın beta-laktamaz oluşturmasının uyarıldığına karar verilmiştir.

BULGULAR

Disk yaklaşırma testi yöntemiyle yapılan beta-laktamaz indüksiyon testinde; test edilen 43 *P.aeruginosa* izolatının 15'inin (%35) tam ve kesik zonları arasında >4 mm fark olduğundan dolayı bu suşların beta-laktamaz oluşturmasının sefoksitin ile uyarıldığı kabul edilmiştir. Ayrıca disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyotik duyarlılık testinde piperasiline duyarlı bu 43 suşun 34'ü (%79) mezlosiline, 37'si (%86) seftazidime, 42'si (%97) amikasine (3'ü orta duyarlı) ve 42'si (%97) netilmisine duyarlı bulunmuştur. Beta-laktamaz oluşturması sefoksitin ile uyarılabilen 15 suş amikasin ve netilmisine duyarlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Klinik izolatların uyarılabilir beta-laktamazlar yönünden rutin olarak test edilmesi gerekli görülmemekte ve önerilmemektedir. Hangi bakteri türlerinin uyarılabilir beta-laktamaz oluşturma yeteneğinin olduğunu ve hangi antimikrobiyal ajanların bu enzimlerden etkilendiğini bilmek, bu durumun antibiyotik direnci gelişimine potansiyel yarattığına dair klinisyeni uyarmada yeterli olacaktır (1).

Uyarılabilir beta-laktamaz oluşturan mikroorganizmalara karşı bu beta-laktamazlardan etkilenen belli beta-laktam antibiyotiklerin kullanılması durumunda tedavi başarısızlıkları olabileceğinden tip-1 beta-laktamazlardan etkilenmeyen bir antibiyotik seçiminin temel alınması gereklidir (4). Aşırı düşükün veya immün yetmezlikli hastaların uyarılabilir beta-laktamaz oluşturan mikroorganizmalarla ciddi infeksiyonlarında hastanın yakın takibi ve klinisyenle mikrobiyoloğun iletişim sağlamasıyla bu testin selektif olarak kullanımı düşünülebilir (1).

Bu çalışmada test edilen 43 *P.aeruginosa* suşundan sadece %35'inde beta-laktamaz oluşturma sefoksitin ile uyarılabildiği görülmüştür. Bu, indüklenebilir beta-laktamazın laboratuvar testleri ile düşük oranda ortaya konabildiğini, belirli türlerden suşların idantifikasyon sonucu ile bu tür beta-laktamaz oluşturduğunun kabul edilmesinin daha gerçekçi olduğunu desteklemektedir. Bu 15 suşun tümünün bu beta-laktamazlardan etkilenmeyen antibiyotik grubu olan aminoglikozitlerden amikasin ve netilmisine duyarlı olması, ayrıca toplamda 43 izolattan 42'sinin (%98) amikasin ve netilmisine duyarlı olması, bu antibiyotiklerin uyarılabilir beta-laktamaz oluşturan *P.aeruginosa*'ya bağlı infeksiyonlarda göz önüne alınmasının uygun olacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Isenberg HD: β -lactamase induction test for Gram-negative bacilli, "HD Isenberg (ed): *Clinical Microbiology Procedures Handbook*" kitabında s 5.7.1, American Society for Microbiology, Washington (1992).
- 2- NCCLS: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 4.baskı, *Approved Standard M2-A4*, NCCLS, Villanova (1990).
- 3- Sanders CC, Sanders Jr WE: Emergence of resistance to cefamandole; possible role of cefoxitin-inducible beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 15: 792 (1979).
- 4- Sanders CC, Sanders Jr WE: Microbial resistance to newer generation of beta-lactam antibiotics; clinical and laboratory implications, *J Infect Dis* 151: 399 (1985).
- 5- Sanders Jr WE, Sanders CC: Inducible beta-lactamases; clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins, *Rev Infect Dis* 10: 830 (1988).
- 6- Sykes RB, Matthew M: The beta-lactamases of Gram-negative bacteria and their role in resistance to beta-lactam antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 2:115 (1976).