

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA MAKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE SEFEPİM DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI\*

Nükhet KURULTAY, Gamze GÜLFİDAN, Metin TÜRKER

### ÖZET

Çeşitli muayene maddelerinden izole edilen 72 *P.aeruginosa* suşuna NCCLS önerileri doğrultusunda makrodilüsyon yöntemi ile sefepimin MIC değerleri saptanmıştır. Suşların 50'si (%69)  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$  MIC değeri ile duyarlı, 22'si (%31)  $> 8$   $\mu\text{g/ml}$  MIC değeri ile dirençli bulunmuştur. Dirençli suşlar için sefepimin MIC değeri 16-128  $\mu\text{g/ml}$  arasında değişmiştir. MIC<sub>50</sub> ve MIC<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 8  $\mu\text{g/ml}$  ve 32  $\mu\text{g/ml}$  olarak saptanmıştır.

### SUMMARY

*Investigation of cefepime susceptibility of Pseudomonas aeruginosa strains by macrodilution method.*

Cefepime susceptibility of 72 *P.aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens was investigated by macrodilution method according to the NCCLS standards. Fifty (69%) of the strains with MIC values of  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$  were found to be susceptible and 22 (31%) strains with MIC values  $> 8$   $\mu\text{g/ml}$  were found to be resistant. MIC values for resistant strains were between 16  $\mu\text{g/ml}$  and 128  $\mu\text{g/ml}$ . MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values were determined as 8  $\mu\text{g/ml}$  and 32  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

### GİRİŞ

Sefepim yeni, diğer sefalosporinlere dirençli pek çok Gram pozitif ve Gram negatif aerop bakteriye etkili dördüncü kuşak bir sefalosporindir. İlacın net yükünün nötr olması büyük bir potansiyel avantaj olarak hücre duvarından hızlı ve kolayca geçebilmesini sağlar. Diğer sefalosporinlere göre pek çok beta-laktamaza afinitesi daha düşüktür. Etkili bir beta-laktam ilacın temel PBP'lere iyi bağlanması gerekir. Sefepim *P.aeruginosa*'daki PBP-2'ye yetersiz, ancak PBP-3'e iyi bağlanmaktadır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan 72 *P.aeruginosa* suşu çeşitli kliniklerden gönderilen muayene maddelerinden izole edilen çoklu dirençli suşlardır. MIC saptanmasında NCCLS M7-A3 standardına uyularak makrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Üretici firmadan aktivitesi belli baz madde olarak sağlanan sefepimden deney günlerinde çözelti hazırlanmış, stok çözelti kullanılmamıştır. Antibiyotik dilüsyonları tüplerde 1 ml Mueller-Hinton buyyonunda ikişer kat azalarak 512-2  $\mu\text{g/ml}$  sefepim olacak

\* 12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1997, Antalya). Atatürk Eğitim Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir.

şekilde hazırlanmıştır. Mc Farland 0.5 bulanıklığındaki süspansiyonların 1/100 sulandırılması ile elde edilen  $5 \times 10^5$  CFU/ml yoğunluğundaki bakteri süspansiyonundan 1 ml antibiyotikli tüplere ve kontrol tüplerine inokulum olarak ilave edilmiş, böylece tüplerdeki antibiyotik konsantrasyonları 256-1 µg/ml'e düşürülmüştür. Tüpler 35°C'de 16-20 saat inkübe edilmiş, gözle üreme saptanmayan en düşük antibiyotik konsantrasyonu MIC olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

*P.aeruginosa* suşları için sefepimin saptanan MIC değerleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo. 72 *P.aeruginosa* suşu için sefepimin MIC değerleri.

MIC (µg/ml)	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Suş sayısı	2	9	14	25	9	7	2	4	0

## TARTIŞMA

Çalışmamızda muayene maddelerinden izöle edilen *P.aeruginosa* suşlarının %69'u sefepime duyarlı, %31'i dirençli bulunmuştur. Gradelski ve ark. (4) *P.aeruginosa* suşlarında sefepim direncini %25 olarak bildirmiştir. Saptanan direnç oranlarında inokulum yoğunluğunun da rolü vardır. Nitekim Johnson ve ark. (7) inokulum yoğunluğunu  $10^4$  CFU/ml bakteri olarak kullandıklarında seftazidime dirençli *P.aeruginosa* suşlarının %73'ünü sefepime duyarlı ( $MIC \leq 16$  µg/ml), inokulum olarak  $10^7$  CFU/ml bakteri kullandıklarında ise suşların %98'ini dirençli bulmuşlardır. Çoğu seftazidime dirençli olan suşları içeren çalışmamızda NCCLS'in önerileri doğrultusunda  $5 \times 10^5$  CFU/ml'lik inokulum kullanılmıştır.

Baltch ve ark. (1) sefepimin *P.aeruginosa* için 16 µg/ml olarak buldukları  $MIC_{90}$  değerinin aminoglikozidlere dirençli suşlarda 32 µg/ml'e çıktığını bildirmişlerdir. Çoğu amikazine duyarlı olan suşlarımız için  $MIC_{50}$  değeri 8 µg/ml,  $MIC_{90}$  değerleri ise 32 µg/ml olarak saptanmıştır. Duval ve ark. (3) *P.aeruginosa* suşlarında MIC aralığını 0.5-16 µg/ml, tikarsiline dirençli suşlarda ise 8-164 µg/ml olarak bulmuşlardır. Tikarsilin duyarlılığına bakılmayan suşlarımızda MIC aralığı 1-128 µg/ml olmuştur. Maugein ve Perrier (8) imipenem ve seftazidime duyarlı *P.aeruginosa* suşlarının  $MIC_{90}$  değerini, çalışmamızdaki gibi, 32 µg/ml olarak bildirmiştir. Dornbusch ve ark. (2) da sefepimin *P.aeruginosa* suşlarına, diğer Gram negatif çomaklara göre, daha az etkili olduğunu bildirmiş,  $MIC_{50}$  değerini 4 µg/ml,  $MIC_{90}$  değerini 16 µg/ml olarak saptamıştır.

Çalışmamızda saptanan  $MIC_{50}$  ve  $MIC_{90}$  değerleri, bu suşların çoğunun çoklu dirençli hastane suşları olduğu düşünülerek değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Baltch AL, Smith RP, Ritz W: Comparative antimicrobial activity of FK037, cefpirome, ceftazidime and cefepime against aminoglycoside-sensitive and aminoglycoside-resistant *P.aeruginosa* and *Pseudomonas* spp., *Chemotherapy* 40: 391 (1994).
- 2- Dornbusch K, Mörtzell E, Göransson E: In vitro activity of cefepime, a new parenteral cephalosporin, against recent European blood isolates and in comparison with piperacillin/tazobactam, *Chemotherapy* 36: 259 (1990).
- 3- Duval J, Soussy CJ, Acar JF, Bergogne-Berezin E, Clusel R, Thabaut A, Courvalin P, Gres JJ, Rollin C: In vitro antibacterial activity of cefepime, a multicentre study, *J Antimicrob Chemother* 32 (Suppl B): 55 (1993).
- 4- Gradelski E, Fung-Tome J, Huczko E, Kessler RE: Development of resistance in *P.aeruginosa* to broad-spectrum cephalosporins via step-wise mutations, *J Antimicrob Chemother* (Suppl B): 75 (1993).
- 5- Handin TC, Tennings TS: Cefepime, *Pharmacotherapy* 14: 657 (1994).
- 6- Jett BD, Ritchie DJ, Reichley R, Bailey TC, Sahn DF: In vitro activities of various beta-lactam antimicrobial agents against clinical isolates of *E.coli* and *Klebsiella* spp resistant to oxymino cephalosporins, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1187 (1995).
- 7- Johnson CC, Livornese L, Gold MJ, Pitsakis PG, Taylor S, Levison ME: Activity of cefepime against ceftazidim-resistant gram-negative bacilli using low and high inocula, *J Antimicrob Chemother* 35:765 (1995).
- 8- Maugein J, Perrier F: In vitro activity of six beta-lactams against 295 strains of Enterobacteriaceae and *P.aeruginosa* isolated from neutropenic patients, *Pathol Biol* 43: 253 (1995).