



Çoklu İlaç Dirençli *Pseudomonas fulva*'nın Etken Olduğu İlk Ürosepsis Olgusu

The First Case of Urosepsis Due to Multidrug Resistant *Pseudomonas fulva*

Nurullah UZUNER¹(iD), Nida ÖZCAN¹(iD), Handan KANGÜL¹(iD), İsmet Rebar KADANDIR²(iD)

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Makale atfı: Uzuner N, Özcan N, Kangül H, Kadandır İR. Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas fulva*'nın etken olduğu ilk ürosepsis olgusu. FLORA 2020;25(2):269-74.

ÖZ

Pseudomonas fulva, *Pseudomonas putida* kompleksi içinde yer alan nonfermenter gram-negatif basildir. Doğada en sık bulunan *Pseudomonas* türlerinden biri olmakla beraber, *P. fulva*'ya bağlı insan infeksiyonları çok nadirdir. İlk kez 2010 yılında insanda infeksiyon etkeni olarak bildirilen *P. fulva*, farklı ülkelerden münferit olguların yanı sıra 2014 yılında Pekin'de hastane salgını etkeni olarak saptanmıştır. Literatürde ülkemizden bildirilen olguya rastlanmamıştır. Bu yazıda kronik lenfositik lösemi ve otoimmün hemolitik anemisi olan bir hastada *P. fulva*'nın neden olduğu bir ürosepsis olgusu sunulmaktadır. Olguda saptanan izolat, kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençliydi. Literatürde çoklu ilaç dirençli *P. fulva* izolatına rastlanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas fulva*; *Pseudomonas putida*; Ürosepsis; Hastane infeksiyonları

ABSTRACT

The First Case of Urosepsis Due to Multidrug Resistant *Pseudomonas fulva*

Nurullah UZUNER¹, Nida ÖZCAN¹, Handan KANGÜL¹, İsmet Rebar KADANDIR²

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Dicle, Diyarbakir, Turkey

² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Dicle, Diyarbakir, Turkey

Pseudomonas fulva is a non-fermenter gram-negative rod belonging to the *Pseudomonas putida* complex. Although it is one of the most common *Pseudomonas* species in nature, human infections due to *P. fulva* are very rare. *P. fulva* was first reported to be an infectious agent in humans in 2010 and led to a hospital outbreak in Beijing in 2014, as well as a few individual cases from different countries. There is no case report from our country in the literature. In this article, we present a case of urosepsis caused by *P. fulva* in a patient with chronic lymphocytic leukemia and autoimmune hemolytic anemia. The isolate detected in the case was resistant to all antibiotics except colistin. To our knowledge, there was no literature on multi drug resistant *P. fulva*.

Key Words: *Pseudomonas fulva*; *Pseudomonas putida*; Urosepsis; Hospital infections

Geliş Tarihi/Received: 19/12/2019 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 08/03/2020

©Telif Haklı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

GİRİŞ

Pseudomonas fulva, *Pseudomonas putida* kompleksi içindeki diğer bakterilerle (*P. putida*, *Pseudomonas monteilii*, *Pseudomonas mosselii* ve *Pseudomonas plecoglossicida*) birlikte doğada en yaygın bulunan *Pseudomonas* türlerindedir. Nutrient agarda kenarları düzgün, sarı renkte koloniler görünürken, koyun kanlı agarda bir gecelik inkübasyon sonunda sarı pigmentli olarak görünür^[1].

P. fulva, ilk kez 1963 yılında Japon pirinç tarlalarından izole edilmiştir^[2]. *Pseudomonas* türleri çok değişik abiyotik ve biyotik değişikliklerle başa çıkabilme özellikleri nedeniyle farklı ortamlarda yaşamlarını sürdürebilirler^[3]. *P. fulva*'nın insan klinik örneklerinden ilk kez tanımlanması 2010 yılında ventrikülo-peritoneal şanti olan bir çocuk hastanın beyin omurilik sıvısından izole edilmesiyle olmuştur. *P. fulva*, başta *P. putida* olmak üzere diğer *Pseudomonas* türleriyle benzerlik gösterir; bu durum, etkenin biyokimyasal temellere dayanan otomatize sistemlerle tanımlanamamasına veya yanlış tanımlanmasına yol açar. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin kullanımı son dekadlarda artan matris aracılı lazer desorpsiyon/ionizasyon-uçuş zamanı (MALDI-TOF) kütle spektrometre yöntemi, biyokimyasal ve geleneksel yöntemlerle tanımlanamayan türlerin saptanmasını kolaylaştırmıştır. Bu yazıda, insanlarda nadiren enfeksiyona neden olan *P. fulva*'ya bağlı ilk ürosepsis olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kronik lenfositik lösemi (KLL) ve otoimmün hemolitik anemi (OİHA) tanıları olan 61 yaşında erkek hasta intravenöz immünglobulin (IVIG) ve steroid tedavisi almak üzere hematoloji kliniğine yatırıldı. Hastanede yatışının altıncı gününde genel durum bozukluğu ve 38.5°C'yi geçen ateşi olan hasta, yapılan tetkikler sonucu pnömoni ön tanısı aldı. Başka bir enfeksiyon odağı açısından hastadan iki set kan kültürü ve idrar kültürü alındı ve ampirik antibiyoterapi olarak 4 x 2 g/gün intravenöz (IV) ampisilin-sulbaktam başlandı. Hastanın laboratuvar bulgularında nötrofil hakimiyeti olmak üzere WBC: 17210/UL (4600-10200), prokalsitonin: 0.29 ng/mL (0-0.12) ve C-reaktif protein: 0.96 mg/dL (0-0.5) saptandı.

Hastanın özgeçmişinde; dört yıl önce KLL ve OİHA tanısı konduğu, dokuz ay süre ile metil-

prednizolon kullandığı ve buna bağlı sağ bacakta femur başı nekrozu geliştiği öğrenilmiş. Opere olan hastada steroid tedavisi sonlandırılarak IVIG ve azatioprin tedavisine geçilmiş. Hastaya bilahare, rituksimab, bir kür bendamustin sonrası üç kür R-CVP (rituksimab, siklofosamid, vinkristin ve prednizon), tekrar steroid ve iki ay öncesine kadar ibrutinib tedavileri uygulanmış. Hastanın ek sistemik hastalığı, sigara veya alkol kullanım hikayesi yokmuş.

Hastanın BACTEC Plus Aerobic/F (Becton, Dickinson ABD) şişelerine alınan iki set kan kültür örneği BACTEC FX (Becton, Dickinson ABD) cihazında inkübasyona bırakıldı. İdrar sondasından aseptik şartlarda alınan idrar örneğinden Eozin Metilen Blue (EMB) Agar (RTA, Türkiye) besiyerine seyreltme ve %5 Koyun Kanlı Agar (KKA) (RTA, Türkiye) besiyerine sayım yöntemi ile ekim yapılarak 35 ± 2°C'de inkübasyona bırakıldı. İlk kan kültürü seti 8.5, ikinci kan kültür seti 4.5 saat sonra pozitif sinyal verdi. Kan kültür şişesinden hazırlanan preparatlarda gram-negatif basiller görüldü. Üreme sinyali veren şişelerden KKA ve EMB agar besiyerlerine subkültürler yapıldı.

Hastanın idrar kültüründe > 10⁵ kob/mL, EMB agarda laktozu fermente etmeyen, KKA'da sarı pigment oluşturan S tipi koloniler üredi (Resim 1,2). Koloniler kütle spektrometre ile, MALDI



Resim 1. Bir gecelik inkübasyon sonrasında %5 koyun kanlı agarda sarı pigmentasyon oluşturan 's' tipinde *Pseudomonas fulva* kolonileri.



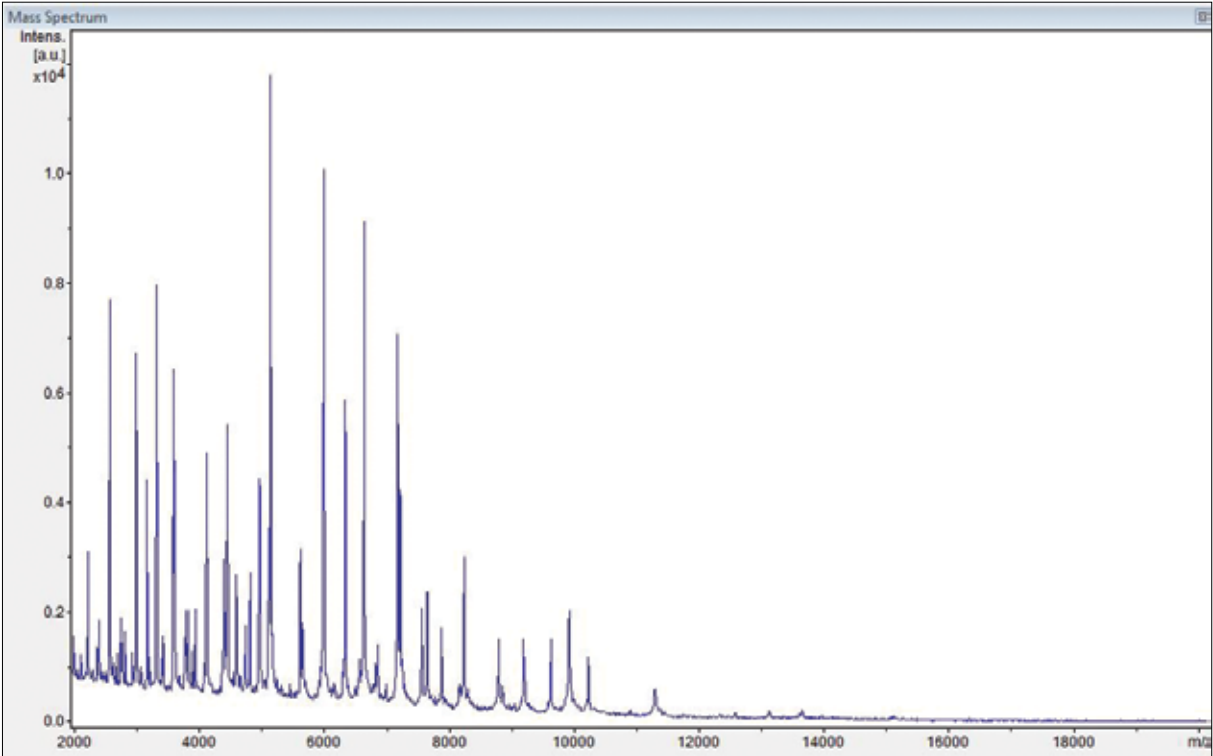
Resim 2. Eozin Metilen Blue agarda ıslak, düzgün yüzeyli *Pseudomonas fulva* kolonileri.

Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics, ABD) sisteminde 1.89 skorla *P. fulva* olarak tanımlandı (Şekil 1). Kan örneklerinin subkültürlerinde de aynı koloni görünümü ve > 1.85 tanımlama skorlarıyla *P. fulva* izole edildi. İzolatların biyokimyasal özellikleri

konvansiyonel yöntemlerle araştırıldı; şekerleri fermente etmedikleri, hidrojen sülfür oluşturmadıkları, katalaz testinin pozitif, oksidaz testinin zayıf pozitif olduğu gözlemlendi.

İkinci günün sonunda henüz antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçlanmayan hastanın ateşi devam ettiği ve pnömoni tablosu gerilemediği için ampisilin-sulbaktam tedavisi kesilip 3 x 1 g/gün IV meropenem ve 2 x 1 g/gün IV vankomisin kombine tedavisi şeklinde revizyona gidildi.

İzolatın, otomatize BD Phoenix 100 sistemiyle (Becton Dickinson, ABD) çalışılan antibiyotik duyarlılık test (ADT) sonuçları "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" önerileri doğrultusunda yorumlandı (Tablo 1)^[4]. Çalışılan tüm antibiyotiklere (piperasilin, piperasilin-tazobaktam, amikasin, aztreonam, sefepim, seftazidim, siprofloksasin, imipenem, meropenem, netilmisin, gentamisin) direnci saptanınca ADT tekrar edildi. Ek olarak kolistin için Sensititre (Thermo Fisher Scientific, ABD) Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi (SMD) kullanıldı. İzolat, kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli olarak rapor edildi (Tablo 1).



Şekil 1. *Pseudomonas fulva*'nın MALDI Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics, ABD) sisteminde saptanan spektrofotometre görüntüsü.

Tablo 1. İzolatın antibiyotik duyarlılık testi sonuçları

Antibiyotik adı	MİK değerleri (mg/L)	Yorum
Piperasilin	> 16	R
Piperasilin-tazobaktam	> 16/4	R
Amikasin	> 16	R
Aztreonam	> 16	R
Sefepim	> 8	R
Seftazidim	> 8	R
Siprofloksasin	> 2	R
Kolistin*	1	S
İmipenem	> 8	R
Meropenem	> 8	R
Netilmisin	> 4	R
Gentamisin	> 4	R

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, R: Dirençli, S: Duyarlı.

* Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmıştır.

Hasta, genel durumunun kötüleşmesi üzerine transfer edildiği onkoloji yoğun bakımda hayatını kaybetti.

TARTIŞMA

P. fulva; *P. putida* kompleksi içinde yer alan nonfermenter gram-negatif basildir. Etken KKA'da bir gecelik inkübasyon sonunda sarı pigmentli olarak görünür^[3].

İlk kez 1963 yılında Japon pirinç tarlalarından izole edilen *P. fulva*'nın gerek doğada gerekse ev ortamlarında sıklıkla bulunduğu gösterilmiştir^[1,2,5]. *Pseudomonas* türleri çok değişik abiyotik ve biyotik değişikliklerle başa çıkabilme özellikleri nedeniyle farklı ortamlarda yaşamlarını sürdürebilirler^[3]. *Pseudomonas* türlerinin farklı çevrelerdeki mikrobiyal dağılımlarıyla ilgili yapılan bir çalışmada, moleküler yöntemlerle saptanan 163 *Pseudomonas* türü arasında, *P. fulva*'nın en sık saptanan dört türden biri olduğu (diğerleri; *P. monteilii*, *P. aeruginosa* ve *P. plecoglossicida*) ve diğer türlerin aksine çevresel seçicilik göstermeden kedi patisinden cansız yüzeylere kadar her habitatta bulunduğu gösterilmiştir^[5].

P. fulva'nın insan klinik örneklerinden ilk kez tanımlanması 2010 yılında ventrikülo-peritoneal santı olan bir çocuk hastanın beyin omurilik sıvısından izole edilmesiyle olmuştur. Ancak 1995-2005 yılları arasında, Rusya'daki bir hastanenin

üroloji kliniğindeki hastaların idrar örneklerinden izole edilen ve o yıllarda tanımlanamayan *Pseudomonas* türleri 2015 yılında kütle spektrometre yöntemiyle yeniden tanımlandığında sekiz izolatın *P. fulva* olduğu bildirilmiştir^[6]. Sunulan olguda, hastaneye yatışının altıncı gününde hastanın genel durumu bozulduğu için etkenin hastane ortamından bulaşmış olabileceği düşünülmektedir.

P. fulva, diğer *Pseudomonas* türleriyle, özellikle *P. putida* ile bazı ortak fenotipik özelliklere sahip olduğundan otomatize sistemlerde *P. putida* olarak yanlış tanımlanabilir. *P. putida*'dan farklı olarak sarı renkli pigment oluşturur, floresan pigment içermez ve 42 C'de üremez^[3]. Literatürdeki olgu sunumlarında biyokimyasal testlere dayalı sistemlerin *P. fulva*'yı *P. putida* olarak yanlış tanımladığı belirtilmiştir. Almuzara ve arkadaşları, Vitek 2 ve API 20 NE sistemleri ile; Seok ve arkadaşları, Vitek 2 ve ID 32 GN sistemleri ile; Liu ve arkadaşları ise bir hastane salgınında elde ettikleri 23 izolatın tamamını Vitek 2 sistemi ile *P. putida* olarak tanımlamışlardır^[7-9]. Rebolledo ve arkadaşları, *P. fulva*'yı MicroScan ve API 20 NE sistemiyle, ardından Vitek MS veri tabanlı kütle spektrometre ile *P. putida* olarak tanımlamış, ardından Bruker MS veri tabanını kullandıkları kütle spektrometre ile aynı izolatı *P. fulva* olarak doğru tiplendirmişlerdir^[1]. Sivolodskii ve arkadaşları, Rusya'daki bir üroloji servisindeki gebe

kadınların idrar yolu örneklerinden izole ettikleri sekiz *P. fulva* izolatını iki farklı veri tabanına ait kütle spektrometre yöntemiyle tanımlamışlar; Vitek MS sistemi ile *P. putida* olarak tanımlanan sekiz izolatın Bruker MS ile *P. fulva* olarak adlandırıldığını belirtmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, *Pseudomonas* türlerinin çoğunu içeren kapsamlı bir veri tabanına sahip MALDI Biotyper veri tabanını içeren bir Microflex cihazı kullanılarak yapılan kütle spektrometresi yönteminin *P. fulva* susularının tanımlanmasında yüksek düzeyde güvenilirlik ve duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir[6]. Çalışmalarda referans yöntem olarak 16S rRNA gen sekanslama metodu kullanılmıştır^[1,6-9]. Cobo ve arkadaşları, trafik kazası sonrası gelişen deri ve yumuşak doku infeksiyonundan izole ettikleri etkeni Bruker veri tabanına sahip MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, ABD) ile *P. fulva* olarak tiplendirmiş, sekanslamaya gerek duymamışlardır^[10]. Biz de üç ayrı örnekten izole ettiğimiz susuları MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, ABD) ile tiplendirdik. Koloni görünümü ve biyokimyasal özellikleri *P. fulva*'yı desteklediği ve literatürde de kullanılan kütle spektrometre yönteminin gen sekanslama ile uyumlu sonuçları olduğundan moleküler yöntemlere gerek duyulmadı.

Pekin'deki bir hastanede üç farklı zaman diliminde (Ağustos-Ekim 2010, Nisan-Ekim 2011 ve Eylül 2012) meydana gelen salgında farklı kliniklerden 20 hastanın kan kültüründe *Pseudomonas* türleri izole edilmiştir. Salgın kaynağı araştırılırken alınan çevre kültürlerinden, hastane eczanesinin tezgahı, eczanedeki ilaç taşıma sepeti ve hastalardan birine takılmış olan infüzyon çözelti karışımında da üreme saptanmıştır. Etkenlerin tamamı Vitek 2 Compact (bioMérieux, Fransa) sisteminde *P. putida* olarak tanımlanırken moleküler yöntemlerle 23 örnekten 19'unun (16 hasta örneği ve üç çevresel örnek) *P. fulva* olduğu anlaşılmıştır. "Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)" yöntemiyle analiz sonucu çevresel örneklerde saptanan etkenlerin hasta izolatlarıyla benzer oldukları saptanmıştır^[9]. Salgında *P. fulva* ile infekte 16 hastadan biri antibiyoterapiye rağmen hayatını kaybetmiştir. Bizim olgumuzda da hasta onkoloji yoğun bakım ünitesinde kaybedilmiştir.

Literatürde bildirilen *P. fulva* izolatlarının büyük kısmı amikasin, seftazidim, sefepim ve piperasi-

lin-tazobaktama duyarlı olarak bildirilmiştir^[1,7,8,10]. Olgumuzda saptanan etken kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençliydi. Bu nedenle ampirik olarak başlanan ampisilin-sulbaktam ardından tedavi revizyonuyla başlanan meropenem tedavilerine yanıt alınamamıştır. İzolatın duyarlı olduğu kolistine karşı klinik yanıt hasta hayatını kaybettiği için takip edilememiştir.

Sonuç olarak, bu olgu ile hastane ortamında bulunan *P. fulva*'nın gerek münferit olgulara gerekse salgınlara neden olabileceği anlatılmaya çalışıldı. Hastane ortamında bulunabilen etkenlerin infeksiyon oluşturma potansiyelinin bilinerek hastalara uygulanacak invaziv girişimlerin hijyen kurallarına uygun yürütülmesi bulaşın önlenmesi konusunda önemlidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: NU, NÖ

Analiz/Yorum: NU, NÖ

Veri Sağlama: İRK, NU

Yazım: NU, NÖ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: NU, HK

Onaylama: NU, HK

KAYNAKLAR

1. Rebolledo PA, Vu CCL, Carlson RD, Kraft CS, Anderson EJ, Burd EM. Polymicrobial ventriculitis involving *Pseudomonas fulva*. *J Clin Microbiol* 2014;52:2239-41.
2. Uchino M, Shida O, Uchimura T, Komagata K. Recharacterization of *Pseudomonas fulva* Iizuka and Komagata 1963, and proposals of *Pseudomonas parafulva* sp. nov. and *Pseudomonas cremoricolorata* sp. nov. *J Gen Appl Microbiol* 2001;47:247-61.
3. İlktaç M, Eser Ö, Güran M, Cömert F, Yurdakul P, Cevahir N, et al. Nonfermentatif gram-negatif basiller. In: Procop GW, Church DL, Hall GS, et al. (editors). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology-Türkçe Baskısı. 7th ed.* Ankara: Hipokrat Kitabevi, 2017:316-431.
4. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters-Version 8.0.; 2018. Erişim Tarihi: 17.02.2020. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf

5. Remold SK, Brown CK, Farris JE, Hundley TC, Perpich JA, Purdy ME. Differential habitat use and niche partitioning by *Pseudomonas* species in human homes. *Microb Ecol* 2011;62:505-17.
6. Sivolodskii EP, Zueva EB, Kunilova ES, Bogumil'chik EA, Domakova T V. The identification of clinical strains *Pseudomonas fulva* using techniques of MALDI-TOF mass spectrometry and common analysis. *Klin Lab Diagn* 2015;60:46-9.
7. Almuzara MN, Vazquez M, Tanaka N, Turco M, Ramirez MS, Lopez EL, et al. First case of human infection due to *Pseudomonas fulva*, an environmental bacterium isolated from cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2010;48:660-4.
8. Seok Y, Shin H, Lee Y, Cho I, Na S, Yong D, et al. First report of bloodstream infection caused by *Pseudomonas fulva*. *J Clin Microbiol* 2010;48:2656-7.
9. Liu Y, Liu K, Yu X, Li B, Cao B. Identification and control of a *Pseudomonas* spp. (*P. fulva* and *P. putida*) bloodstream infection outbreak in a teaching hospital in Beijing, China. *Int J Infect Dis* 2014;23:105-8.
10. Cobo F, Jimenez G, Rodriguez-Granger J, Sampedro A. Posttraumatic skin and soft-tissue infection due to *Pseudomonas fulva*. *Case Rep Infect Dis* 2016;2016:1-2.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Asistan Dr. Nurullah UZUNER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Diyarbakır-Türkiye

E-posta: nurullahuzuner38@gmail.com