

Seftazidime Dirençli *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* Suşlarına Kinolonların In Vitro Etkisinin Belirlenmesi

Yunus Nas¹, Şaban Esen¹, Mustafa Sünbül¹, Ahmet Saniç², Murat Günaydın²,
Hakan Leblebicioğlu¹

Özet: Gram-negatif bakteriler birçok hastanede nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilmektedir. Bu etkenler son yıllarda seftazidime karşı artan bir oranda direnç kazanmaktadır. Bu nedenle kinolonların ampirik tedavide kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada seftazidime dirençli *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* suşlarına karşı kinolonların in vitro etkinliği disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. 68 *Enterobacteriaceae* suşundan 56 (%82), 55 (%81), 54 (%79), 54 (%79) ve 44 (%65)'ü sırasıyla ofloksasin, enoksasin, siprofloksasin, norfloksasin ve pefloksasine duyarlı bulundu. 16 *Pseudomonas* suşundan 14 (%88)'ünün ofloksasine, 13 (%81)'ünün siprofloksasin, enoksasin ile norfloksasine ve 12 (%75)'sinin pefloksasine duyarlı olduğu saptandı. Bu sonuçlar, seftazidime dirençli Gram-negatif mikroorganizmaların etken olduğu hastane infeksiyonlarında, ampirik tedavide kinolonların bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Seftazidim, kinolon, disk difüzyon testi.

Summary: Determination of in vitro efficacy of quinolones against ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* strains. Gram-negative bacteria have been isolated as nosocomial infection agents in many hospitals. Recently this agents have been increasingly getting resistance against ceftazidime. Due to this reason quinolone use has suggested for empirical treatment. In this study, the activity of quinolones was determined against ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. with disk diffusion method. Quinolones had good activity against *Enterobacteriaceae* in order of ofloxacin (82%), enoxacin (81%), ciprofloxacin (79%) and norfloxacin (79%) except pefloxacin (65%). Fourteen (88%) of 16 *Pseudomonas* spp. was susceptible to ofloxacin, 13 (81%) of them to ciprofloxacin, enoxacin and norfloxacin, 12 (75%) of them to pefloxacin. It is concluded that quinolones could be suggested as an alternative in empirical antibiotic therapy of nosocomial infections caused by Gram-negative microorganisms.

Key Words: Ceftazidime, quinolone, disk diffusion test.

Giriş

Hastane kaynaklı Gram-negatif mikroorganizmalarda β-laktam grubu antibiyotiklere karşı giderek artan oranlarda direnç gözlenmektedir. Bu dirençte PBP'lerde değişiklik, β-laktamaz üretimi ve dış membran proteinlerinde oluşan değişiklikler rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar içerisinde en önemlisi, β-laktamaz üretimine bağlı gelişen dirençtir. Özellikle SHV veya TEM tipi β-laktamazlardan bir veya daha çok amino asid modifikasyonu ile oluşan plazmid kaynaklı genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (ESBL), geniş spektrumlu penisilinleri ve oksimino grubu içeren β-laktam antibiyotikleri (sefotaksim, seftazidim, aztreonam) hidrolize ederler (1,2). Plazmid kaynaklı β-laktamazların bakteriler arasında aktarılabilmesi özellikle hastanelerde dirençli suşların hızla yayılmasına neden olur.

Son yıllarda seftazidime dirençli Gram-negatif mikroorganizmalar birçok hastanenin majör problemi olmuştur (3). Çalışmamızda, hastane infeksiyonu etkeni olan ve seftazidime direnç gözlenen *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* suşlarının kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılık ve β-laktamaz yapım oranlarını araştırmayı amaçladık.

- (1) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun
- (2) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

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

Yöntemler

Haziran-Aralık 1995 tarihleri arasında hastane infeksiyonu etkeni olarak seftazidime dirençli olarak bulunan *Enterobacteriaceae* ailesinden *Enterobacter* spp. (n=28), *Klebsiella* spp. (n=28), *Escherichia coli* (n=6), *Serratia* spp. (n=6) ve nonfermentatif bakterilerden *Pseudomonas* spp. (n=16) çalışmaya alındı. Kan (n=17), idrar (n=50), yara (n=13), dren (n=2) ve balgamdan (n=2) izole edilen bu mikroorganizmaların kinolon grubu antibiyotiklerden ofloksasin, siprofloksasin, enoksasin, pefloksasin ve norfloksasine duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile NCCLS standartlarına uygun olarak araştırıldı (4). β-laktamaz enzim tayininde nitrofenin disk testi (Cefinase disks, BBL Microbiology Systems, Cockysville, MD, USA) kullanıldı. Mikroorganizmaların Mueller-Hinton agarında hazırlanmış taze kültürleri diske temas ettirilerek yapıldı. Disk üzerinde pembe renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi (5). Standard suş olarak *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı. İstatistiksel analizlerde iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

Sonuçar

Test edilen *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* spp.'nin kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılık oranları ve β-laktamaz yapım oranları Tablo 1'de verilmiştir. β-laktamaz yapım oranı *Pseudomonas* suşlarında, *Enterobacteriaceae*'ye göre daha yüksek olarak saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). *Enterobacteriaceae*'ye karşı duyarlılık değerlendirildi.

Tablo 1. Mikroorganizmaların β -Laktamaz Yapımı ve Kinolonlara Duyarlılıkları (%)

Mikroorganizma	β -laktamaz	Ofloksasin	Siprofloksasin	Norfloksasin	Enoksasin	Pefloksasin
<i>Enterobacteriaceae</i> (n=68)	49	82	79	79	81	65
<i>Pseudomonas</i> spp. (n=16)	63	88	81	81	81	75

rildiğinde, siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin ve norfloksasin arasında antibakteriyel etkinliğin benzer olduğu gözlenmiştir. Pefloksasin duyarlılığı diğer kinolonlara göre *Enterobacteriaceae*'de daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Kinolonların *Pseudomonas* suşlarına karşı etkinlikleri arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

İrdeleme

Hastane kaynaklı izolatlarda β -laktamaz yapımı sıklıkla plazmidler aracılığı ile transfer edilebilmektedir (1). *Enterobacteriaceae* içerisinde başlıca *Klebsiella* ve *E. coli* olmak üzere birçok bakteri cinsinin ESBL oluşturduğu saptanmıştır (1). Gram-negatif bakterilerde β -laktamaz yapım oranı %25-75 arasında değişmektedir (6). Çalışmamızda *Enterobacteriaceae* için %49 ve *Pseudomonas* spp. için %63 olmak üzere bu oranın yüksek olduğu saptanmıştır.

β -laktamaz direnci sorununu çözmek için birçok yaklaşım denenebilir. Bunlardan birincisi β -laktam antibiyotiklerin β -laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonu, ikincisi ise β -laktamaz direncinden etkilenmeyen antibiyotiklerin tedavide kullanımınıdır. β -laktamaz direnci önlenemezse de, bazı ülkelerden 1988'den sonra klavulanat direncini de içeren sefalosporinazlar veya sefamisinazlar ya da diğer adıyla sınıf C β -laktamazlar bildirilmiştir. Bunları oluşturan suşlar karbapenemler hariç diğer β -laktam grubu antibiyotiklere dirençlidirler (1). Kinolonlar ise β -laktamaz direncinden etkilenmezler. Gram-negatif bakterilerde kinolon grubu antibiyotiklere direnç, sefalosporin grubu antibiyotiklerden daha az oranda görülür. Bizim hastanemizde de hastane kaynaklı izolatlarda yapılan duyarlılık çalışmalarında kinolonlara direnç, diğer β -laktam antibiyotiklere göre daha düşüktür (7). Ayrıca çalışmamızda seftazidime dirençli Gram-negatif mikroorganizmalara karşı pefloksasin dışındaki kinolonlar etkili bulunmuştur. Kinolonların yüksek intrinsek aktiviteyi yanında transfer edilebilir direncin olmaması, dirençli mutant

suşların çoğalmasının in vivo güçlüğü ve bu ilaçları inaktive edecek enzimlerin yokluğu, fluorokinolonlara yüksek oranda direnç görülmemesinin nedenleridir (8).

Sonuç olarak seftazidim direnci yüksek olan hastanelerde kinolonların in vitro etkinlikleri gözönüne alındığında, Gram-negatif mikroorganizmaların etken olduğu hastane infeksiyonlarında, ampirik tedavide kinolonlar alternatif olarak düşünülmelidir.

Kaynaklar

- Philippon A, Arlet G, Lagrenge PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13 (Suppl 1): 17-29
- Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1991; 35: 1697-704
- Urban C, Mariano N, Mosinka-Snipas K, Jaiswal A, et al. In vitro evaluation of antimicrobial agents against ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* [abstract]. In: *34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (4-7 October 1994, Orlando, Florida) Abstracts. Washington DC: American Society for Microbiology, 1994: E57
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 5th ed. Approved Standard. NCCLS Document M2-A5. Villanova, PA: NCCLS, 1993
- Leitch S, Boonlayangoor S. β -lactamase tests. In: Isenberg HD, ed. *Clinical Microbiology and Procedures Handbook*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1992: 5.3.1
- Livermore DM. Mechanism of resistance to β -lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1991; 78: 7-16
- Leblebicioğlu H, Gürses N, Günaydin M, Furtun F, Saniç A. Comparative in-vitro activity of parenteral antibiotics against Gram-negative and microorganisms recovered from blood cultures. *Türkiye Tıp Derg* 1994; 1(3): 154-60
- Aydın DM, Büyükbaba Ö, Anç Ö. İdrar yolu infeksiyonu etkeni *Enterobacteriaceae* suşlarında kinolon duyarlılığı. *Ankem Derg* 1996; 10: 19-23