

ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERİN GRAM NEGATİF BAKTERİLERE İN-VİTRO AKTİVİTELERİ

H. Erdal AKALIN, İftihar KÖKSAL, Türkcan KARDEŞ, Muzaffer BAYKAL

ÖZET

Bu çalışmada çoğu hastane infeksiyonu etkeni olan 545 Gram negatif bakterinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı incelenmiştir. Duyarlılık testleri mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmıştır. Bakterilerin %97.6'sı amikasine, %97.9'u aztreonama ve %95.7'si ciprofloxasine duyarlı bulunmuştur. Seftazidim bakterilerin %91.2'sini, seftriakson %84.8'ini, sefotaksim %83.5'ini inhibe ederken, sefoperazonun suşların ancak %61.8'ine etkili olduğu görülmüştür. Netilmisin bu bakterilerin %60.2'sini, tobramisin %52.5'ini, gentamisin ise %42.6'sını inhibe edebilmişlerdir. Bölgesel antibiyotik duyarlılıklarının hekimlerce bilinmesi uygun antibiyotik seçiminde yararlı olacaktır.

SUMMARY

In-vitro activity of various antibiotics on Gram negative bacilli.

In this study antibiotic susceptibilities of Gram negative bacilli isolated mainly from hospital infections to various antibiotics were evaluated by using microdilution technique. Amikacin inhibited 97.6% of these strains. Aztreonam was effective against 97.9%, and ciprofloxacin to 95.7% of them. Among the new cephalosporins, ceftazidime was the most active one, followed by ceftriaxone and cefotaxime (ratios of effectiveness were 91.2%, 84.8% and 83.5% respectively), whereas cefoperazone sensitivity was only 61.8%. Netilmicin (60.2%), tobramycin (52.5%) and gentamicin (42.6%) were less active than amikacin and most of the new cephalosporins and quinolones.

GİRİŞ

Son yıllarda antibiyotik dünyasına çok sayıda antimikrobial ajan girmiştir (1). Bunların çoğu Gram negatif bakterilere etkilidirler. Etkili antibiyotik sayısının artması hekimlerin Gram negatif bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde uygun ajanı seçme olasılığını da artırmaktadır. Ancak uygun seçimi yapabilmek için olası bakterinin antibiyotik duyarlılığı bilinmelidir. Antibiyotik duyarlılık patterni ülkeyen ülkeye, bölgeden bölgeye değişiklik gösterebilir. Bu nedenle her bölgenin antibiyotik duyarlılık patternlerinin sık sık incelenmesi gereklidir.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde çoğu hastane infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını incelemek ve bunların duyarlılık patternlerini çıkarmak amacıyla yapılmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 1986 yılında klinik örneklerden izole edilen 545 Gram negatif bakteri incelenmiştir (Tablo 1). Antibiyotik duyarlılık testleri mikrodilüsyon tekniği ile yapılmıştır (5). Çalışmalarda divalent iyonlar eklenmemiş Mueller-Hinton sıvı besiyeri, her seri çalışmada kontrol suş olarak ATCC 25922 *Escherichia coli* ve 27853 *Pseudomonas aeruginosa* kullanılmıştır.

Tablo 1. Çalışmada incelenen Gram negatif bakteriler.

Bakteri	Sayı
Proteus (indol +)	153
Enterobacter	142
E. coli	120
P.aeruginosa	102
Diğer	28
Toplam	545

Çalışmada bakterilerin duyarlılıklarının incelendiği antibiotikler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İn-vitro etkinliği değerlendirilen antibiotikler.

Aminoglikosidler:	Asilureidopenisilinler:
Amikacin	Azlocillin
Gentamicin	Mezlocillin
Netilmicin	Piperacillin
Tobramycin	<u>Monobaktam</u>
Sefalosporinler:	Aztreonam
Cefoperazone	<u>Kuinolonlar:</u>
Cefotaxime	Ciprofloxacin
Ceftazidime	Oflloxacin
Ceftriaxone	Pefloxacin

BULGULAR

Aminoglikosid antibiyotikler arasında en etkili olan antibiyotiğin amikasin olduğu saptanmıştır (Tablo 3). İncelenen bakterilerin ancak %2.4'ü bu ajana dirençli bulunmuştur. Netilmisinin diğer iki aminoglikoside oranla daha etkili olduğu görülmüş, ancak bu antibiyotiğe, gentamisin ve tobramisine karşı yüksek oranda dirençlilik geliştiği gözlenmiştir.

Tablo 3. Aminoglikosid antibiyotiklerin in-vitro etkinlikleri.

Bakteri	Suş sayısı	% Duyarlı			
		Amikacin	Gentamicin	Netilmicin	Tobramycin
E. coli	120	100	72.5	80.0	76.7
Enterobacter	142	99.3	50.0	70.4	59.8
Proteus (indol+)	153	98.7	27.5	46.4	39.2
P.aeruginosa	102	95.8	42.2	60.6	50.7
Diğer	28	85.7	42.9	53.6	60.7
Toplam	545	97.6	42.6	60.2	52.5

Yeni sefalosporinlerin incelenen bakterilere etkinliği tablo 4'de sunulmuştur. Seftazidim bütün bakterilere bu grubdaki diğer antibiyotiklerden daha etkili bulunmuştur (%91.2). Sefotaksim ve seftriaxonun etkinliği benzer bulunurken, en yüksek dirençlilik sefoperazona karşı (%38.2) saptanmıştır.

Tablo 4. Sefalosporinlerin in-vitro etkinlikleri.

Bakteri	Suş sayısı	% Duyarlı			
		Cefoperazone	Cefotaxime	Ceftazidime	Ceftriaxone
E. coli	120	80.8	95.8	95.8	89.2
Enterobacter	142	76.1	90.1	98.6	87.3
Proteus (indol+)	153	51.0	88.9	88.2	90.9
P.aeruginosa	102	62.7	52.9	82.4	67.7
Diğer	28	67.9	78.6	82.1	82.2
Toplam	545	61.8	83.5	91.2	84.8

Asilureidopenisilinler arasında en etkin olanın piperasillin olduğu görülmüştür (Tablo 5). Bu antibiyotik incelenen bakterilerin %76.9'unu inhibe ederken, azlosilin %56.3'ine, mezlosilin ise %51'ine etkili olmuşlardır. Monobaktam bir antibiyotik olan aztreonam çalışmada incelenen antibiyotiklerin en etkisili olarak bulunmuştur (Tablo 5). Bu antibiyotik incelenen *Enterobacter*, *P.aeruginosa* ve çeşitli bakteriler grubunun hepsini inhibe etmiştir.

Tablo 5. Asilureidopenisilinler ve aztreonamın in-vitro etkinlikleri.

Bakteri	Suş sayısı	% Duyarlı			
		Azlocillin	Mezlocillin	Piperacillin*	Aztreonam*
E. coli	120	75.0	74.2	96.8	97.9
Enterobacter	142	66.9	63.4	88.6	100
Proteus (indol+)	153	45.1	37.9	63.9	97.8
P.aeruginosa	102	36.2	24.5	62.7	100
Diğer	28	57.1	57.1	63.6	100
Toplam	545	56.3	51.0	76.9	97.9

* Piperacillin ve aztreonam için toplam bakteri 317 ve 294 dir (E. coli 62-49, Enterobacter 88-86, Proteus 97-92 ve P. aeruginosa 59-55).

Tablo 6'da fluorokuinolon antibiyotiklerin incelenen bakterilere in-vitro aktiviteleri görülmektedir. Bu antibiyotikler arasında siprofloksasinin diğerlerinden in-vitro olarak daha etkili olduğu saptanmıştır. Ofloksasin ve pefloksasinin etkilerinin *Proteus* ve *P.aeruginosa*'ya karşı daha az olduğu bulunmuştur.

Tablo 6. Kuinolonların in-vitro etkinlikleri.

Bakteri	Suş sayısı	% Duyarlı		
		Ciprofloxacin	Oflloxacin	Pefloxacin
E. coli	104	99.0	96.2	91.4
Enterobacter	129	97.7	92.2	81.4
Proteus (indol+)	131	95.5	83.2	76.3
P.aeruginosa	87	93.1	70.1	46.0
Diger	19	79.0	84.2	89.5
Toplam	470	95.7	86.2	76.0

Genel olarak bakteriler arasında *E.coli*'nin diğerlerinden daha duyarlı olduğu saptanmış, en dirençli bakterilerin ise *Proteus* ve *P.aeruginosa* olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Gram negatif çomak şeklindeki bakteriler özellikle hastane infeksiyonlarının en önemli etkenleridir. Bunların çoğu, zaman içinde kullanılmakta olan antibiyotiklere dirençli hale gelmektedirler. Buna ek olarak bakterilerin antibiyotik duyarlılık patternleri de bölgesel farklılıklar gösterebilmektedir (6). Bütün bu nedenlerle Gram negatif bakterilerin duyarlılık patternlerinin sık sık incelenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada Gram negatif bakterilere etkili bazı eski ve yeni antibiyotiklerin in-vitro aktiviteleri incelenmiştir. Amikasin (%97.6), aztreonam (%97.9) ve siprofloksasin (%95.7) en etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur. Amikasin amioglikosidler arasında en etkili olan antibiyotiktir (9). Çalışmamızda da aynı sonuç alınmıştır. Diğer aminoglikosidlere karşı görülen dirençliliğin aminoglikosid-modifiye eden enzimlere ve bunların lokal dağılımına bağlı olabileceği akla gelmektedir (2). Amikasının uzun süreli ve yaygın kullanımının diğer aminoglikosid antibiyotiklere dirençliliği azaltacağı ileri sürülmekte ise de (7), bunun aksi de gösterilmiştir (10).

Yeni sefalosporinler arasında en etkili olanın seftazidim olduğu gösterilmiştir. Bu antibiyotığın özellikle *P.aeruginosa*ya diğerlerinden daha etkin olduğu bilinmektedir (12). Bu çalışmada sefotaksim ve seftriaksonun *P.aeruginosa* dışındaki Gram negatif bakterilere oldukça etkili oldukları gözlenmiştir. Buna karşılık sefoperazona karşı oldukça yüksek dirençlilik saptanmıştır. Bu sonuçlar, *P.aeruginosa* da göz önüne alınırsa, yeni sefalosporinlerin multiple-dirençli bakterilerle gelişen hastane infeksiyonlarında kullanılabileceği önerilerinin (11), seftazidim dışında, hastanemiz için geçerli olmadığını göstermektedir. Kullanım sırasında direnç gelişmesi ve çapraz-direnç (cross-resistance) bu antibiyotiklerin bir diğer önemli dezavantajıdır (13).

Asilureidopenisilinler ile alınan sonuçlar piperasilinin diğerlerinden in-vitro olarak daha etkili olduğunu göstermektedir. Ancak bu antibiyotiklerin de yaygın ve tek başlarına kullanımı bunlara dirençli bakteri oranını artıracaktır (4).

Çalışmada dikkati çeken antibiyotiklerden biri aztreonam olmuştur. Özellikle Gram negatif bakterilere etkili olan aztreonam bu çalışmada ince- lenen bakterilerin %97.9'unu inhibe etmiştir. Aztreonam hem in-vitro, hem de in-vivo çalışmalarında Gram negatif bakterilere ve bunlarla gelişen infeksi- yonlarda çok etkili bulunmuştur (3,8).

Son yıllarda üzerinde çok durulan bir diğer antibiyotik grubu fluorokui- nolonlardır. Bu antibiyotikler Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob bakteri- lerin çoguna etkilidirler (14). Çalışmamızda da siprofloksasinin inceelenen bakterilere çok etkili olduğu (%95.7) saptanmıştır. Ofloksasin ve pefloksa- sinin in-vitro olarak siprofloksasinden daha az etkili olduğu bu çalışma ve diğerlerinde gösterilmiştir (14).

Sonuç olarak, her bölgede izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık patternlerinin çıkarılması, klinisyenlerin uygun antibiyotik seçimi için yararlı olacaktır. Özellikle yeni antibiyotikler ile uzun süre kullanılan antibi- yotiklerin bölgesel direnç farklılıklarını önemli boyutlara erişebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E: Antibiotikler: Yeni gelişmeler, *Hacettepe Tıp Derg.* 18: 148 (1985).
- 2- Akalın H E, Lolans V: Comparison of enzyme mediated aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli isolated in Turkey and the United States, *J Infect Dis* 148: 1128 (1983).
- 3- Barry A L, Thornsberry C, Jones R N, Gavan T L: Aztreonam: Antimicrobial activity, β -lactamase stability, and interpretive standards and quality control guidelines for disk-diffusion susceptibility tests, *Rev Infect Dis* 7 (suppl 4): S594 (1985).
- 4- Drusano G L, Schimpff S C, Hewitt W L: The acylampicillins: Mezlocillin, piperacillin and azlocillin, *Rev Infect Dis* 6: 13 (1984).
- 5- Gavan T L, Barry AL: Microdilution test procedures, "E H Lennette, A Balows, WJ Hausler Jr, J P Truant (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 3.baskı" kitabındaki s.459, American Society for Microbiology, Washington (1980).
- 6- Kettner M, Navarova J, Rydl Z, Knothe H, Lebek G, Krcmery V: Occurrence of aminoglycoside-modifying enzymes in resistant strains of enterobacteria and *Pseudomonas aeruginosa* from several countries, *J Antimicrob Chemother* 8: 175 (1981).
- 7- Levine J F, Maslow MJ, Leibowitz R E, Pollack AA, Hanna B A, Schaefer S, Simberkoff M S, Rahal JJ: Amikacin-resistant gram-negative bacilli: Correlation of occurrence with amika- cin use, *J Infect Dis* 151: 295 (1985).
- 8- McKellar P P: Clinical evaluation of aztreonam therapy for serious infections due to gram-negative bacteria, *Rev Infect Dis* 7 (suppl 4): S803 (1985).
- 9- Moellering R C, Wennersten C, Kunz LJ, Poitras J W: Resistance to gentamicin, tobramycin and amikacin among clinical isolates of bacteria, *Am J Med* 62: 873 (1977).
- 10- Moody M, deJongh C A, Schimpff S C, Tillman G L: Longterm amikacin use: effects on aminoglycoside susceptibility patterns of gram-negative bacilli, *JAMA* 248: 1199 (1982).
- 11- Neu H C: The new β -lactamase-stabile cephalosporins. *Ann Intern Med* 97: 408 (1982).
- 12- Norris M S, Guenthner S H, Wenzel R P: Comparative activity of seven extended-spectrum cephalosporins against gram-negative bacilli from blood cultures, *J Antimicrob Chemother* 16: 183 (1985).

- 13- Sanders C C, Sanders W E: Emergence of resistance during therapy with the newer β -lactam antibiotics, *Rev Infect Dis* 5: 639 (1983).
- 14- Wolfson J S, Hooper D C: The fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 581 (1985).