

GRAM NEGATİF BAKTERİ SUŞLARINDA SEFEPİM DİRENCİ*

Sabiha KARAYAY, Lütfiye ÖKSÜZ, Nezahat GÜRLER,
Arif KAYGUSUZ, Betigül ÖNGEN, Kurtuluş TÖRECİ

ÖZET

Çeşitli muayene maddelerinden izole edilen 153 *Enterobacteriaceae* ve 33 non-fermentatif Gram negatif çomak suşuna sefepim, seftriakson, sefoperazon + sulbaktam, seftazidim ve imipenemin etkinliği disk-difüzyon yöntemi ile karşılaştırılmıştır.

Enterobacteriaceae'de seftriaksona %7.8, imipeneme %3.3, sefoperazon + sulbaktama %2.6 ve sefepime %1.3 oranında; non-fermentatif Gram negatif çomaklarda seftazidime %44, sefoperazon+.sulbaktama %18.2, imipeneme %15.2 ve sefepime %36.4 oranında direnç saptanmıştır.

SUMMARY

Cefepime resistance in Gram negative bacteria.

The activity of cefepime against 153 *Enterobacteriaceae* and 33 non-fermentative Gram negative bacteria isolated from clinical specimens were compared with the activity of ceftriaxone, cefoperazone+sulbactam, ceftazidime and imipenem by the disk-diffusion method.

Resistance rates were found to be 7.8% for ceftriaxone, 3.3% for imipenem, 2.6% for cefoperazone+sulbactam, 1.3% for cefepime in *Enterobacteriaceae* and 44% for ceftazidime, 18.2% for cefoperazone+sulbactam, 15.2% for imipenem, 36.4% for cefepime in non-fermentative Gram negative bacterial strains.

GİRİŞ

Sefepim, klinik örneklerden sık izole edilen Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin çoğunla etkili geniş spektrumlu bir 4.kuşak sefalosporindir (9,15,16). Özellikle kromozomal tip I (AmpC) beta-laktamaz oluşturan Gram negatif bakterilere aktivitesi fazladır (15). Bu antibiyotik diğer beta-laktamaz enzimlerinin çoğu ile hidrolize dayanıklıdır (1). Fakat genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve *Morganella*'nın beta-laktamazıyla hidrolize duyarlıdır (15).

Sefepim *Enterobacteriaceae* ailesindeki *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* ve *Serratia* gibi genellikle kromozomal tip I (AmpC) beta-laktamaz oluşturan ve seftriakson, sefotaksim, seftazidim gibi 3. jenerasyon sefalosporinlere dirençli olan suşlara etkilidir (2,3,15).

Sefepimin antimikrobiyal aktivitesi, bakteri hücresinin dış membranından hızlı penetrasyonu, beta-laktamazlara karşı stabilitesi ve hedef PBP'lere bağlanmada yüksek afinitesi ile ilişkilidir. Bu faktörler sefepime çok iyi bir in-vitro aktivite sağlamaktadır (8).

* 12.Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1997, Antalya).
İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Çapa, İstanbul.

GEREÇ VE YÖNTEM

1997 yılının ilk 2 ayında çeşitli muayene maddelerinden izole edilen 186 Gram negatif çomak suşuna seftriakson, seftazidim, sefoperazon+sulbaktam, imipenem ve ülkemizde yakın bir geçmişte 4. kuşak sefalosporin olarak kullanıma sunulan sefepimin etkinliği araştırılmıştır. Duyarlılık deneyinde NCCLS standartları uygulanmıştır (12).

BULGULAR

Enterobacteriaceae ailesindeki bakterilerde seftriaksona %7.8, imipeneme %3.3, sefoperazon+sulbaktama %2.6, sefepime ise %1.3 oranında direnç saptanmıştır.

Non-fermentatif Gram negatif çomaklarda dirençli suş sayısı daha fazla bulunmuştur. Suşların %44'ü seftazidime, %18.2'si sefoperazon+sulbaktama, %15.2'si imipeneme, %36.4'ü ise sefepime dirençli bulunmuştur. Sonuçlar tabloda ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo. Gram negatif çomak suşlarında dirençli suş sayısı.

Bakteriler (n)	Sefepim	Seftriakson	Seftazidim	Sefoperazon + sulbaktam	İmipenem
E.coli (63)	0	0	-*	1	0
K.pneumoniae (26)	2	6	-	2	1
K.oxytoca (9)	0	0	-	0	0
Enterobacter spp. (17)	0	4	-	1	2
P.mirabilis (17)	0	0	-	0	0
Serratia spp. (8)	0	0	-	0	0
Citrobacter spp. (7)	0	2	-	0	0
P.vulgaris(5)	0	0	-	0	0
Providencia spp. (1)	0	0	-	0	0
Pseudomonas spp.(22)	8	-	10	6	2
Acinetobacter spp.(8)	2	-	-	0	1
S.maltophilia (2)	1	-	1	0	2
Flavobacterium spp. (1)	1	-	0	0	0
Enterobacteriaceae (153)	2 (% 1.3)	12 (%7.8)	-	4 (% 2.6)	5 (% 3.3)
Non-fermentatif (33)	12 (%36.4)	-	11/25 (%44)	6 (%18.2)	5 (%15.2)

*-: denenmedi.

TARTIŞMA

Sefepim anti-psödomonal aktivite de gösteren geniş spektrumlu yeni bir sefalosporindir.

Avrupa'da çok merkezli yapılan bir çalışmada *Enterobacteriaceae* ailesinden 839 suş denenmiş, sefepime direnç %2 olarak saptanmıştır (15). 858 suş ile yapılan diğer bir çok merkezli çalışmada *E.coli*, *P.mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* suşları için çok düşük MIC₉₀ (≤ 0.12 mg/l) değerleri, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturan *K.pneumoniae* ve yüksek düzeyde kromozomal beta-laktamaz oluşturan *Enterobacter* suşlarında daha yüksek MIC değerleri saptanmıştır (4). Kanada'da

yapılan çok merkezli diğer bir çalışmada sefepim direnci *Klebsiella* ve *Enterobacter* suşlarında sırasıyla %0 ve %0.6 olarak bulunmuştur (16). Ülkemizde *Klebsiella* suşlarında %2.5 (7), *Proteus* suşlarında %5 (10), *E.coli* suşlarında %6 (14) ve %4 (6) oranında sefepim direnci bildirilmiştir. Köseoğlu ve ark. (11) 129 *Enterobacteriaceae* suşunda sefepimin MIC₅₀'sini 0.5 mg/l, sefotaksiminkini ise 1 mg/l olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda 153 *Enterobacteriaceae* suşunda sefepim direncine sadece GSBL oluşturan 2 *Klebsiella pneumoniae* suşunda rastlanmıştır.

Sefepim non-fermentatif bakterilere de oldukça etkilidir. Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada *P.aeruginosa*'da sefepim direnci %13.3, *Acinetobacter*'lerde %32, direncin %82.6 olduğu *S.maltophilia* dışında genel olarak non-fermentatiflerde %22 oranında bildirilmiştir (15). Aynı çalışmada *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* suşları için sefepim seftazidimden daha etkili, *S.maltophilia* suşları için ise seftazidim daha etkili bulunmuştur. Fransa'da yapılan bir çalışmada ise *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* suşlarında seftazidim sefepimden biraz daha etkili bulunmuştur (4). Ülkemizde *Pseudomonas* suşları ile yapılan çalışmalarda sefepime direnç %12 (5), %5 (10), %20 (14) oranlarında saptanmıştır. Köseoğlu ve ark. (11) 34 *P.aeruginosa* suşunda sefepim ve seftazidimde MIC₅₀ değerlerinin eşit olduğunu bildirmiştir. Sönmez ve ark. (13) *Enterobacteriaceae* ve non-fermentatif Gram negatif çomaklara ait 450 suşta sefepim direncine rastlamamışlardır. Çalışmamızda *Pseudomonas*'larda 22 suştan 8'inde, *Acinetobacter*'lerde 8 suştan 2'sinde, *S.maltophilia*'da 2 suştan 1'inde, genel olarak non-fermentatiflerde %36.4 oranında direnç saptanmıştır.

Çalışmamızda sefepim oldukça etkili bir antibiyotik olarak bulunmuştur. Ancak diğer antibiyotikler ile güvenilir karşılaşmalar yapılabilmesi için, çok sayıda suşun incelendiği çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Bellido F, Pechére JC, Hancock REW: Reevaluation of the factors involved in the efficacy of new beta-lactams against *Enterobacter cloacae*, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 73 (1991).
- 2- Chin NX, Gu JW, Fang W, Neu HC: In-vitro activity and beta-lactamase stability of GR69153, a new long-acting cephalosporin, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 259 (1991).
- 3- Chong Y, Lee K, Kwon OH: In-vitro activities of cefepime against *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and other aerobic Gram-negative bacilli, *J Antimicrob Chemother* 32 (Suppl B): 21 (1993).
- 4- Duval J, Soussy CJ, Acar JF, Bergogne-Bérezin E, Cluzel R, Thabaut A, Courvalin P, Grés JJ, Rollin C: In-vitro antibacterial activity of cefepime: a multicentre study, *J Antimicrob Chemother* 32 (Suppl B): 55 (1993).
- 5- Er H, Şenol G, Coşkun M, Türker M, Kayabaş R: Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizmlarda sefepim direnci, *ANKEM Derg* 11: 119 (1997).
- 6- Erdemoğlu A, Kocabeyoğlu Ö, Birinci İ: Sefepim, meropenem ve imipenem ile diğer bazı sefalosporinlerin idrardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Enterobacter* suşlarına etkinliğinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 11: 124 (1997).
- 7- Erdemoğlu A, Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Özcan Ş: Sefepim ile diğer bazı sefalosporin ve karbapenem grubu antibiyotiklerin idrardan izole edilen *Klebsiella* suşlarına etkinliğinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 11: 121 (1997).
- 8- Grassi GG, Grassi C: Cefepime: overview of activity in-vitro and in-vivo, *J Antimicrob Chemother* 32 (Suppl B): 87 (1993).

- 9- Hancock REW, Bellido F: Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins, *J Antimicrob Chemother* 29 (Suppl A): 1 (1992).
- 10- Kocabeyoğlu Ö, Erdemoğlu A, Birinci İ, Diler M, Özcan Ş: Sefepim ile diğer bazı antibiyotiklerin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis* suşlarına etkinliğinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 11: 120 (1997).
- 11- Köseoğlu Ö, Karademir A, Akova M, Kocagöz S, Gür D, Ünal S: Nozokomiyal bakteremili hastalardan izole edilen Gram negatif bakterilere karşı 4. kuşak sefalosporinlerin karşılaştırmalı etkinliği, *ANKEM Derg* 11: 122 (1997).
- 12- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, *Approved Standard M2-A4*, NCCLS, Villanova (1993).
- 13- Sönmez E, Şahin K, Çınar Y: Sefepim ve bazı üçüncü kuşak sefalosporinlerin Gram negatif bakterilere etkinliği, *ANKEM Derg* 11: 121 (1997).
- 14- Sütçü A, Fındık D, Tuncer İ, Baysal B: *E.coli* ve *Pseudomonas* suşlarında sefepim ve bazı sık kullanılan antibiyotiklere direnç araştırılması, *ANKEM Derg* 11: 122 (1997).
- 15- Thornsberry C, Brown SD, Yee YC, Bouchillon SK, Marler JK, Rich T: In-vitro activity of cefepime and other antimicrobials: survey of European isolates, *J Antimicrob Chemother* 32 (Suppl B): 31 (1993).
- 16- Toye BW, Seriver S, The Canadian Antimicrobial Resistance Study Group: Canadian survey of antimicrobial resistance in *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp., *J Antimicrob Chemother* 32 (Suppl B): 81 (1993).