

SEFEPİM VE BAZI ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLERİN GRAM NEGATİF BAKTERİLERE ETKİNLİĞİ*

Emine SÖNMEZ¹, Mehmet KÖROĞLU², Yasemin ÇINAR¹,
Bengül DURMAZ²

ÖZET

Aminoglikozid direnci bulunmayan 450 Gram negatif çomak suşunda sefepim direncine rastlanmamış, seftazidime %5, seftizoksime %9, sefotaksime %10, seftriaksona %16 oranında dirençli suş saptanmıştır. Sefepim 3.kuşaktan dört sefalosporinden, seftazidim diğer üç sefalosporinden, seftizoksim ve sefotaksim seftriaksondan anlamlı derecede daha etkin bulunmuştur.

Aminoglikozid dirençli 120 Gram negatif çomak suşunda ise sefepime %27, seftazidime %26, seftizoksime %28, sefotaksime %31, seftriaksona %37 direnç saptanmış, ancak bu farklar anlamlı bulunmamıştır.

Denenen beş antibiyotiğe de, aminoglikozid dirençli suşlar aminoglikozide duyarlı suşlardan anlamlı derecede daha dirençli bulunmuştur.

SUMMARY

Efficacy of cefepime and some third generation cephalosporins against Gram negative bacteria.

In 450 strains of aminoglycoside sensitive Gram negative rods, no resistant strains was encountered for cefepime, while 5% resistance for ceftazidime, 9% for ceftizoxime, 10% for cefotaxime and 16% for ceftriaxone were observed. Cefepime was found to be significantly more effective than all 3rd generation cephalosporins. The efficacy of ceftazidime was significantly higher than those of other 3 cephalosporins and the efficacies of ceftizoxime and cefotaxime were higher than that of ceftriaxone.

In 120 strains of Gram negative rods with aminoglycoside resistance, the rates of resistance were 27% for cefepime, 26% for ceftazidime, 28% for ceftizoxime, 31% for cefotaxime and 37% for ceftriaxone. These rates were found to be statistically insignificant.

For all antibiotics tested, the rates of resistance were significantly higher in aminoglycoside resistant strains when compared with aminoglycoside sensitive strains.

* Kısmen 12.Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1997, Antalya).

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

2- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

GİRİŞ

Enterobacter, *Serratia* ve *Pseudomonas* cinslerinde 3.kuşak sefalosporinlere direnç meydana geldiği bir süredir bilinmektedir (7,13). Bu suşlar genellikle çoğul beta-laktam antibiyotik direnci gösterirler ve genellikle kromozomal kaynaklı beta-laktamaza sahiptirler. Dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefpirom ve sefepim, 3.kuşak sefalosporinlere göre beta-laktamaz üreten Gram negatif bakterilere daha etkilidir (10).

Çalışmamızda, yeni kullanıma giren sefepimin en sık izole ettiğimiz *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* ve *Proteus* bakterilerinin aminoglikozid direnci bulunmayan ve bulunan suşlarına etkinliğinin, bazı 3.kuşak sefalosporinlerinki ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen aminoglikozid (gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, kanamisin, neomisin) direnci bulunmayan toplam 450, aminoglikozid direnci bulunan toplam 120 Gram negatif çomak suşunun sefepime ve 3.kuşaktan dört sefalosporine duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile NCCLS standartlarına göre belirlenmiştir (11). Suşlar ve kullanılan sefalosporinler tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Seftriakson için ≤ 13 mm, diğer antibiyotikler için ≤ 14 mm inhibisyon zonu direnç işareti olarak alınmış ve kontrol suşları olarak *E.coli* ATCC 25922 ile *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır. İstatistik değerlendirmeleri için X^2 testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Aminoglikozid direnci bulunmayan 450 suşla alınan sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi bu grupta sefepime dirençli suşa rastlanmamış, 3.kuşak sefalosporinlere %5-16 arasında direnç saptanmıştır. Sefepim 3.kuşak sefalosporinlerin tümünden, seftazidim seftizoksim, sefotaksim ve seftriaksondan; ve sefotaksim seftriaksondan anlamlı derecede daha etkin bulunmuş, seftizoksim ve sefotaksim arasında anlamlı bir etkinlik farkı saptanmamıştır.

Tablo 1. Aminoglikozid direnci bulunmayan Gram negatif çomaklarda denenen antibiyotiklere dirençli suş sayıları ve oranları.

Bakteri	n	Sefepim	Seftazidim	Seftizoksim	Sefotaksim	Seftriakson
<i>K.pneumoniae</i>	60	0	6	12	12	15
<i>E.coli</i>	100	0	1	3	3	10
<i>Enterobacter spp.</i>	100	0	3	4	6	12
<i>Proteus spp.</i>	90	0	0	2	3	5
<i>P.aeruginosa</i>	100	0	12	20	21	30
Toplam	450	0(%0)	22(%5)	41(%9)	45(%10)	72(%16)
		a	b	c	d	e

a/b,c,d,e: p<0.001; b/c:p<0.05; b/d: p<0.01; b/e: p<0.001; c,d/e: p<0.001; c/d: p>0.05.

Aminoglikozid dirençli 120 suşla alınan sonuçlar tablo 2’de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi suşların %27’si sefepime, %26-37’si 3.kuşak sefalosporinlere dirençli bulunmuştur. Beş antibiyotiğin her birine dirençli suş sayıları birbiri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bakteriler tek tek alındığında, en farklı olan *P.aeruginosa*’da sefepim ve seftriaksona dirençli suş sayıları arasındaki fark da anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2. Aminoglikozidlere dirençli Gram negatif suşlarda denenen antibiyotiklere dirençli suş sayıları ve oranları.

Bakteri	n	Sefepim	Seftazidim	Seftizoksim	Sefotaksim	Seftriakson
<i>K.pneumoniae</i>	11	3	3	3	4	5
<i>E.coli</i>	40	10	10	10	11	11
<i>Enterobacter spp.</i>	15	4	3	4	4	5
<i>Proteus spp.</i>	14	3	3	3	4	4
<i>P.aeruginosa</i>	40	12	12	13	14	19
Toplam	120	32(%27) a	31(%26) b	33(%28) c	37(%31) d	44(%37) e

a/b/c/d/e: $p>0.05$.

Buna karşılık kullanılan beş antibiyotiğin her biri için aminoglikozid dirençli suşlardaki direnç, aminoglikozid direnci olmayan suşlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada aminoglikozid direnci bulunmayan 450 Gram negatif bakteride sefepim direnci de saptanmamış ve sefepimin etkinliği 3.kuşaktan dört sefalosporinin etkinliğinden ileri derecede anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0.001$). Bu grupta bütün bakteriler için en yüksek direnç seftriakson için saptanmıştır. Bu sonuç hastanemiz cerrahi kliniklerinde seftriaksonun profilaksi ve tedavi amaçlı çok yaygın kullanımına bağlanabilir. Sefepime hepsi duyarlı bulunan *K.pneumoniae* suşlarımızda 3.kuşak sefalosporinlere %10-25 arasında direnç vardır (Tablo 1). Fung-Tomc ve ark. (7) sefepime direnç saptanmayan *K.pneumoniae* suşlarında 3.kuşak sefalosporinlere bizimkinden daha yüksek direnç saptamışsa da, bizim oranlarımızdan daha düşük direnç saptayan bildiriler de vardır (3,5). Çalışmamızda aminoglikozid direnci bulunmayan *K.pneumoniae* suşlarının sefepime duyarlılığı seftizoksim, sefotaksim ve seftriaksona göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Aminoglikozid direnci bulunmayan *E.coli* ve *Enterobacter* suşlarında sefepim duyarlılığı sadece seftriakson için anlamlı derecede yüksek olmuştur. Seftriakson için birçok araştırmacı daha yüksek direnç oranları bildirmiştir (3,4,5). Bizim daha düşük oranımız bu grupta sadece aminoglikozidlere duyarlı suşların bulunmasından kaynaklanabilir. Sefepimin *P.aeruginosa* suşlarına etkinliği denenen 3.kuşaktan dört sefalosporinden de anlamlı derecede yüksektir ($p<0.001$). Diğer çalışmalarda da sefepimin bu suşlara etkinliği 3.kuşak sefalosporinlerden fazla veya seftazidime eşit bulunmuştur (1,7,9).

Aminoglikozid direnci bulunan suşlarda ise oldukça farklı sonuçlar alınmış, 120 Gram negatif bakteri suşu birarada ele alındığında sefepim ve 3.kuşak sefalosporinler arasında anlamlı bir etkinlik farkı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu grupta dikkati çeken bulgu *P.aeruginosa* suşlarında en düşük direncin sefepim ve seftazidime (%30), en yüksek direncin seftriaksona (%48) olmasıdır, ancak kullanılan suş sayıları ile bu fark anlamlılık sınırına ulaşmamaktadır. Fung-Tomc ve ark. (8) aminoglikozidlere dirençli *P.aeruginosa* suşlarında bizim %30 olarak bulduğumuz sefepim direncini %15 bulmuştur.

Farklı cinslerden bakterilerin tek tek karşılaştırılması için özellikle aminoglikozid dirençli suş sayılarının az olmasına rağmen, bu çalışmada en dikkati çeken bulgu aminoglikozid direnci bulunan 120 Gram negatif çomakta sefepim dahil denenen bütün sefalosporinlere direncin, aminoglikozid direnci bulunmayan 450 suştakinden çok daha yüksek olması ($p<0.001$) ve aminoglikozid dirençli suşlarda sefepim'in etkinliği ile 3.kuşak sefalosporinlerin etkinliği arasındaki farkın azalmasıdır. Aminoglikozid direncinin çoğul direnç için bir gösterge olduğu (6,12,15) ve özellikle *Enterobacteriaceae*'de çoğul direncin arttığı ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların ileri kuşaklardaki sefalosporinlere de direnç sağladığı (2,14) birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bulgularımız, özellikle çoklu direnç gösteren hastane suşları için, bir antibiyotik uygulamaya yeni sunulsa da duyarlılık deneyi sonuçlarına göre kullanılması gereğini yinelemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bosso JA, Saxon BA, Matsen JM: Comparative activity of cefepime, alone and combination against clinical isolation of *Pseudomonas aeruginosa* and *P.cepacia* from cystic fibrosis patients, *J Antimicrob Agents Chemother* 35:783 (1991).
- 2- Bush K, Singer SB: Biochemical characteristics of extended broad spectrum beta lactamases, *Infection* 17: 429 (1989).
- 3- Çelebi S, Felek R, Aktaş O, Babacan M: Kronik otitis mediai olgularda üretilen Gram negatif bakterilerin bazı antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 8: 33 (1994).
- 4- Dinçer AD, Tekeli A, Öztürk S, Turgut S: Kronik süpuratif otitis mediada izole edilen mikroorganizmalar ve antibakteriyel duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 26: 131 (1992).
- 5- Erdeniz H, Derbentli Ş: Klinik örneklerden izole edilen Gram negatif çomak şeklindeki bakterilerde antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 9: 90 (1995).
- 6- French GL, Shannon JP, Simmons N: Hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to broadspectrum cephalosporins and beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5-beta-lactamase, *J Clin Microbiol* 34: 358 (1996).
- 7- Fung-Tomc J, Dougherty TJ, De Orio FJ, Simich-Jacobson V, Kessler RE: Activity of cefepime against ceftazidime and cefotaxime resistant Gram-negative bacteria and its relationship to β -lactamase levels, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 499 (1989).
- 8- Fung-Tomc J, Huczko E, Kolek B, Thater C, Kessler RE: In vitro activities of cefepime alone and with amikacin against aminoglycoside-resistant gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2652 (1991).
- 9- Giamarellou H: Low-dosage cefepime as treatment for serious bacterial infections, *J Antimicrob Chemother* 32:123 (1993).
- 10- Hanock REW, Bellido F: Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins, *J Antimicrob Chemother* 29:1 (1992).
- 11- NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test*, 5.baskı, Document M2-A5, NCCLS, Villanova (1993).

- 12- Philpott J, Casewell HM: *Hospital Infection Control Policies and Practical Procedures*, WB Saunders Co, London (1994).
- 13- Quinn JP, Divincezo AJ, Foster J: Emergence of resistance to ceftazidime during therapy for *Enterobacter cloacae* infections, *J Infect Dis* 55: 942 (1987).
- 14- Shah PM, Asanger R, Kahan FM: Incidence of multi-resistance in gram-negative aerobes from intensive care units of 10 German hospitals, *Scand J Infect Dis (Suppl)* 78: 22 (1991).
- 15- Vanhoff R, Nulens E, Nyssen HJ, Hannecart-Pokorni E: Comparative in vitro activity of cefepime and four extended-spectrum beta-lactams on 1,251 aminoglycoside-resistant gram-negative bacteria, *Chemotherapy* 38: 225 (1992).