

SEFPROZİLİN HAEMOPHILUS INFLUENZAE, MORAXELLA CATARRHALIS VE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SUŞLARINA İN-VİTRO ETKİSİ*

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

ÖZET

Ekim 1997 - Aralık 1998 arasında çocuk ve erişkin hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 23'ü b serotipinden olan 57 *H. influenzae*, 43 *S. pneumoniae* ve 30 *M. catarrhalis* suşunun antibiyotik duyarlılıkları E test ile belirlenmiştir. *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* suşlarında beta-laktamaz aktivitesi nitrosefin deneyi ile saptanmıştır.

H. influenzae suşlarından ikisi (% 3.5) beta-laktamaz oluşturmuştur. Sefprozile direnç saptanmamış, bir suş klaritromisine, sekiz suş ko-trimoksazole dirençli bulunmuştur.

M. catarrhalis suşlarından 29'u (% 97) beta-laktamaz oluşturmuştur. Sefprozile direnç saptanmamış, iki suş ko-trimoksazole dirençli bulunmuştur.

S. pneumoniae suşlarının ikisinde (% 5) yüksek düzey penisilin direnci, 16'sında (% 37) orta düzey penisilin direnci bulunmuştur. Suşların 14'ü ko-trimoksazole, ikisi klaritromisine, biri sefuroksime dirençli bulunmuştur.

SUMMARY

In-vitro activity of cefprozil against Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pneumoniae strains.

Antibiotic susceptibilities of 57 *H. influenzae*, 43 *S. pneumoniae* and 30 *M. catarrhalis* strains isolated from various clinical samples of pediatric and adult patients between October 1997 and December 1998 were investigated by E test. Beta-lactamase activity was detected by nitrocefin disks in *H. influenzae* and *M. catarrhalis* strains. Twenty-three *H. influenzae* strains were determined as serotype b.

Beta-lactamase activity was detected in 2 (3.5 %) *H. influenzae* strains. Resistance to cefprozil was not observed. One strain was found resistant to clarithromycin and eight strains to co-trimoxazole.

Beta-lactamase activity was found positive in 29 (97 %) *M. catarrhalis* strains. Resistance to cefprozil was not observed. Two strains were found resistant to co-trimoxazole.

High-level resistance to penicillin was found in two (5 %) and low-level resistance in 16 (37 %) *S. pneumoniae* strains. Fourteen strains were found resistant to co-trimoxazole, two strains to clarithromycin and one strain to cefuroxime.

* 14. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (31 Mayıs - 4 Haziran 1999, Antalya).
İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

GİRİŞ

Son yirmi yılda dünyanın pek çok bölgesinde penisiline dirençli *S. pneumoniae*, ampisiline dirençli *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* suşlarında artış saptanmaktadır (2,4-7,9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda pnömokoklarda penisilin direnci % 0-54 (10,11,14,16), *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* suşlarında ampisilin direnci sırasıyla % 0-52.5 (10,11,17) ve % 52-83 (1,11) arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.

Bu çalışmada erişkin ve çocuk hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* suşlarında antibiyotik direnci ve bu suşlara ülkemizde yeni kullanıma giren sefprozilin in-vitro etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1997 - Aralık 1998 arasında erişkin ve çocuk hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 57 *Haemophilus influenzae*, 43 *Streptococcus pneumoniae*, 30 *Moraxella catarrhalis* suşuna, sefprozil, penisilin G, ampisilin, amoksisilin+klavulanik asit, sefaklor, sefuroksim, klaritromisin ve ko-trimoksazolun in-vitro etkisi E-test ile (AB Biodisk) firmasının önerileri doğrultusunda araştırılmıştır. *H. influenzae* ATCC 49247, *H. influenzae* 49766, *S. pneumoniae* ATCC 49619 kalite kontrol suşları olarak kullanılmıştır. Sonuçlar NCCLS önerilerine göre yorumlanmıştır (13). *M. catarrhalis* suşları ile elde edilen minimal inhibitör konsantrasyonlar (MİK) *H. influenzae*'da olduğu gibi değerlendirilmiştir (5). *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* suşlarında beta-laktamaz varlığı nitrosefin diski (Cefinase-BBL), *H. influenzae* suşlarında serotip b sıklığı spesifik antiserum (Difco) kullanılarak araştırılmıştır. Suşların üretilmesinde *H. influenzae* için basitrasimli at kanlı çikolatamsı selektif besiyeri, *M. catarrhalis* için asetazolamid, vankomisin ve trimetoprim içeren selektif besiyeri, *S. pneumoniae* için koyun kanlı jeloz besiyeri kullanılmıştır. Oksidaz, DNaz ve nitrat reduksiyonu pozitif Gram negatif diplokoklar *M. catarrhalis*, optokine duyarlı ve/veya safrada eriyen Gram pozitif zincir yapan koklar *S. pneumoniae*, X ve V faktörlerine gereksinim gösteren, at kanlı besiyerinde hemoliz yapmayan Gram negatif polimorfik çomaklar *H. influenzae* olarak identifiye edilmiştir.

BULGULAR

H. influenzae suşlarından ikisinde beta-laktamaz saptanmıştır. Sefprozile dirençli suş saptanmamış, bir suş klaritromisine, sekiz suş ko-trimoksazole dirençli bulunmuştur. Serotip b olduğu saptanan 23 suşun 13'ü yetişkin, 10'u da çocuk hastalardan izole edilmiş ve hiçbirinde beta-laktamaz saptanmamıştır.

M. catarrhalis suşlarından 29'unda beta-laktamaz saptanmıştır. Sefprozile dirençli suş saptanmamış, iki suş ko-trimoksazole dirençli bulunmuştur.

S. pneumoniae suşlarının ikisinde yüksek düzey penisilin direnci, 16'sında orta düzey penisilin direnci bulunmuştur. Suşların 14'ü ko-trimoksazole, ikisi klaritromisine, biri de sefuroksime dirençli bulunmuştur. Penisiline dirençli ve duyarlı pnömokoklarda denenen beta-laktam antibiyotiklerin MİK₉₀ değerleri karşılaştırıldığında, penisiline dirençli pnömokok suşlarının MİK₉₀ değerleri, penisiline duyarlı suşlarınınine oranla en az 8 kat yüksek bulunmuştur. Penisiline dirençli suşlarda sefprozilin MİK₉₀ değerleri ise penisiline duyarlı suşlara oranla 16 kat yüksek bulunmuştur.

Sonuçlar tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Sefprozil ve diğer antibiyotiklerle *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *S. pneumoniae* suşlarında alınan sonuçlar.

Bakteriler (n)	Antibiyotikler	MİK sınırları (mg/l)	MİK ₉₀ (mg/l)	Du	O	Di
<i>H. influenzae</i> (57)	Sefprozil	0.5-16	6	55	2	0
	Sefaklor	0.38-16	3	56	1	0
	Sefuroksim	0.19-3	2	57	0	0
	Ampisilin	0.023-32	1	54	1	2*
	Amok.+klav.asit	0.032-1.5	0.75	57	0	0
	Klaritromisin	0.016-32	12	46	10	1
	Ko-trimoksazol	0.012->32	>32	49	0	8
<i>M. catarrhalis</i> (30)	Sefprozil	0.5-8	4	30	0	0
	Sefaklor	0.25-1.5	1.5	30	0	0
	Sefuroksim	0.094-3	1	30	0	0
	Ampisilin	0.023-4	2	1	0	29**
	Amok.+klav.asit	<0.016-0.75	0.047	30	0	0
	Klaritromisin	<0.016-1	0.047	30	0	0
	Ko-trimoksazol	0.064->32	1	22	6	2
<i>S. pneumoniae</i> (43)	Penisilin G	<0.016-2	0.5			
	Penisiline Du (25)	<0.016-0.06	0.06	25	0	0
	Penisiline O-Di (18)	0.12-2	1.5	0	16	2
	Sefprozil	0.016-4	2			
	Penisiline Du	0.016-0.5	0.25	25	0	0
	Penisiline O-Di	0.047-4	4	**		
	Sefaklor	0.047->256	6			
	Penisiline Du	0.047-1.5	0.75	25	0	0
	Penisiline O-Di	0.125->256	>256			
	Sefuroksim	<0.016-2	0.5			
	Penisiline Du	<0.016-0.125	0.064	25	0	0
	Penisiline O-Di	0.064-2	1	14	3	1
	Amok.+klav.asit	<0.016-0.75	0.125			
	Penisiline Du	<0.016-0.032	0.016	25	0	0
	Penisiline O-Di	<0.016-0.75	0.5	17	1	0
Klaritromisin	<0.016->256	0.094	39	2	2	
Ko-trimoksazol	0.032->32	>32	20	9	14	

Du: Duyarlı, O: Orta, Di: Dirençli. *Beta-laktamaz pozitif olan suşlar. **Penisiline duyarlı pnömokoklar sefprozil ve sefaklora duyarlı kabul edilir. Penisiline orta ya da yüksek düzeyde dirençli pnömokoklar için NCCLS kriterleri bulunmamaktadır.

Tablo 2. Penisiline dirençli veya orta dirençli 18 pnömokok suşunda beta-laktam antibiyotiklerle elde edilen MİK değerlerinin dağılımı.

Antibiyotikler	MİK (mg/l)*												
	<0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>256
Sefprozil	1	1	1	1	6	4	4						
Sefaklor		1	1	2	2	3	4	2		1			2
Sefuroksim	1	3	5	5	3	1							
Amok.+klavulanik a.	5	9	2	1	1								

*E test ile elde edilen 0.19 gibi ara değerler dilüsyon testlerindeki gerçek konsantrasyonlara (0.25) yükselti olarak belirtilmiştir.

TARTIŞMA

1992-1998 yılları arasında ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda izole edilen *S. pneumoniae* suşlarında penisiline orta düzey direnç % 10-50, yüksek düzey direnç ise % 0-17 oranlarında saptanmıştır (10,11,14,16). Son 5 yılda ülkemizde yapılan çalışmalarda izole edilen suşların % 27'si penisiline orta düzey dirençli, % 4'ü de yüksek düzey dirençli bulunmuştur (14). Çalışmamız da ülkemizin son 5 yıllık ortalama değerlerine yakın sonuçlar vermiş ve yüksek düzey penisilin direnci % 5, orta düzey penisilin direnci % 37 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar pnömoklarda penisilin direncinin ülkemiz için önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda *H. influenzae* suşlarında ampisilin direnci, ülkemizde ve dünyada yapılan bir çok çalışmanın aksine (2,6,7,10,11,17), daha önceki bir çalışmamızdakine benzer şekilde (11)% 3.5 gibi oldukça düşük oranda saptanmıştır.

M. catarrhalis suşlarının ise çoğunun ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmaya (1,2,5,8,11) benzer şekilde beta-laktamaz oluşturduğu saptanmıştır.

Oral sefalosporinler toplumdan kazanılan farenjit, otit, bronşit, deri infeksiyonları ve komplike olmamış üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar (8). Sefprozil oral etkili 7-fenilglisil sefalosporindir. Birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakteriye sefaleksine ve sefaklorlardan daha etkilidir (12). Çalışmamızda sefprozil, diğer birçok çalışmada olduğu gibi (2,5,6,8), sefaklor, sefuroksim, amoksisilin+klavulanik asit, ko-trimoksazol ve klaritromisin, beta-laktamaz oluştursa bile, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* suşlarına oldukça etkili bulunmuştur. Buna karşın penisiline dirençli suşlarda sefprozilin MİK₉₀ değerleri penisiline duyarlı suşlara oranla 16 kat yüksek bulunmuştur. Penisiline dirençli pnömokoklarda sefprozil için elde edilen MİK₉₀ değerleri başka çalışmalarda belirtildiği gibi (2,15,18) sefaklorlardan daha düşük ama sefuroksim ve amoksisilin+klavulanik asitten daha yüksektir. Bundan başka penisiline dirençli suşlarda sefprozilin bakterisit aktivitesinin azaldığı da bildirilmektedir (3). Bu bulgular sefprozilin *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* infeksiyonlarında güvenle kullanılabileceği, penisiline yüksek veya orta düzey dirençli pnömokok suşları ile oluşan infeksiyonlarda ise tercih edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

TEŞEKKÜR: Çalışmaya sağladığı destek için Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc.'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1- Bal Ç: Solunum sistemi örneklerinde *Moraxella* (Branhamella) *catarrhalis* sıklığı, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul (1993).
- 2- Barry AL, Pfaller MA, Fusch PC, Packer RR: In vitro activities of 12 orally administered antimicrobial agents against four species of bacterial respiratory pathogens from U.S. Medical Centers in 1992 and 1993, *Antimicrob Agents Chemother* 38:2419 (1994).
- 3- Cappelletty DM, Rybak MJ: Bactericidal activities of cefprozil, penicillin, cefaclor, cefixime, and loracarbef against penicillin-susceptible and-resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacodynamic infection model, *Antimicrob Agents Chemother* 40:1148 (1996).
- 4- Doern GV, Brueggemann A, Holley HP Jr, Rauch AM: Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1208 (1996).

- 5- Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, Hogan T, Holley HP Jr, Rauch AM: Prevalence of antimicrobial resistance among 723 outpatient clinical isolates of *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1994 and 1995: results of a 30-center national surveillance study, *Antimicrob Agents Chemother* 40:2884 (1996).
- 6- Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, Holley HP Jr, Rauch AM: Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multi-center surveillance study, *Antimicrob Agents Chemother* 41:292 (1997).
- 7- Doern GV and The Alexander Project Collaborative Group: Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae*: results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study, *J Antimicrob Chemother* 38 (Suppl A):59 (1996).
- 8- Fung-Tomc JC, Huczko, E, Stickle T, Minassian B, Kolek B, Denbleyker K, Bonner D, Kessler R: Antibacterial activities of cefprozil compared with those of 13 oral cepheims and 3 macrolides, *Antimicrob Agents Chemother* 39:533 (1995).
- 9- Goldstein FV, Acar JF and The Alexander Project Collaborative Group: Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study, *J Antimicrob Chemother* 38 (Suppl A):71 (1996).
- 10- Gürler N: Akut otitis medianın bakteriyel etkenleri ve *Streptococcus pneumoniae* ile *Haemophilus influenzae*'de antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 11:271 (1997).
- 11- Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 12:1 (1998).
- 12- Liu YC, Huang WK, Chen DL: Antibacterial activity of cefprozil in vitro, *Chemotherapy* 41:427 (1995).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Eight Informational Supplement (M100-S8), National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne (1998).
- 14- Öncül O, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ: Penisiline dirençli pnömokoklar ülkemiz için gerçekten bir sorun mu?, *Flora* 4 (Suppl 2):3 (1999).
- 15- Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC: Activities of RPR 106972 (a new oral streptogramin), cefditoren (a new oral cephalosporin), two new oxazolidinones (U-100592 and U-100766), and other oral and parenteral agents against 203 penicillin-susceptible and-resistant pneumococci, *Antimicrob Agents Chemother* 40:481 (1996).
- 16- Şener B, Günalp A: Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital, *J Antimicrob Chemother* 42:381 (1998).
- 17- Şener B, Haşçelik G, Günalp A: Alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının antimikrobik maddelere in vitro duyarlılıkları ve beta-laktamaz aktiviteleri, *İnfeksiyon Derg* 12:55 (1998).
- 18- Thorburn CE, Knott SJ, Edwards DI: In vitro activities of oral beta-lactams at concentrations achieved in human against penicillin-susceptible and-resistant pneumococci and potential to select resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 42:1973 (1998).