

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ESCHERICHIA COLI VE KLEBSIELLA SUŞLARININ LORAKARBEF VE SEFAKLORA İN-VİTRO DUYARLILIĞI

Mehmet ÜNLÜ, Gülhan VARDAR-ÜNLÜ, Ayşe ŞAHİN

ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 139 *Escherichia coli* ve 48 *Klebsiella* suşunun lorakarbef ve sefaklor duyarlılıklarının NCCLS önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemi uygulanarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında lorakarbef duyarlılık sırasıyla % 71.9 ve % 43.7 oranında gözlenirken, sefaklor duyarlılık sırasıyla % 68.4 ve % 39.6 oranında saptanmıştır. *E.coli* suşlarında lorakarbef için MIC_{50} / MIC_{90} değerleri 8 µg/ml / 32 µg/ml, sefaklor için ise 8 µg/ml / 64 µg/ml olarak gözlenmiştir. *Klebsiella* suşlarında her iki antibiyotiğin MIC_{50} / MIC_{90} değerleri 32 µg/ml / >256 µg/ml olarak bulunmuştur.

SUMMARY

In-vitro susceptibility of Escherichia coli and Klebsiella strains isolated from various clinical specimens to loracarbef and cefaclor.

It was aimed to compare the susceptibility of 139 *Escherichia coli* and 48 *Klebsiella* strains isolated from clinical specimens by microdilution method as recommended by the NCCLS. The susceptibility rates of *E.coli* and *Klebsiella* strains have been detected as 71.9 % and 43.7 % to loracarbef, 68.4 % and 39.6 % to cefaclor, respectively. It was observed that MIC_{50} and MIC_{90} values of loracarbef for *E. coli* strains were 8 µg/ml and 32 µg/ml, and those of cefaclor were 8 µg/ml and 64 µg/ml, respectively. It was detected that MIC_{50} and MIC_{90} values of both antibiotics for *Klebsiella* strains was 32 µg/ml and >256 µg/ml, respectively.

GİRİŞ

Lorakarbef, karbasetem olarak bilinen sefalosporin türevlerinin yeni bir sınıfına ait beta-laktam bir antibiyotiktir. Lorakarbef, ikinci kuşak sefalosporinlerden sefaklor yapı, çözünürlük ve antimikrobiyal aktivite bakımından benzerlik göstermektedir (6-10). Karbasetem antibiyotiklerin sefalosporinlerden yapısal farkı, dihidrotiazin halkasında birinci pozisyondaki sülfür atomu yerine karbon atomunun yer almasıdır (7, 11). Lorakarbefin kimyasal yapısındaki bu değişikliğin, insan vücut sıvılarında ve bakteriyolojik kültür ortamında sefaklor ve diğer sefalosporinlere göre daha stabil olmasını sağladığı saptanmıştır (5). Beta-laktamaz stabilitesi bakımından ise sefaklor benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (3). Lorakarbefin solunum ve idrar yollarından izole edilen patojenlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir (8).

Bu çalışmada, kliniklerde yatan hastalardan gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 139 *E.coli* ve 48 *Klebsiella* suşunda lorakarbefin in-vitro etkinliğinin sefaklorun etkinliği ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2000 - Mayıs 2001 tarihleri arasında kliniklerde yatan hastalardan gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 139 *E.coli* ve 48 *Klebsiella* suşu çalışmaya alınmıştır. Bakterilerin tanımlanması, Sceptor (Becton-Dickinson) sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aynı hastadan izole edilen ikinci bir bakteri suşu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Lorakarbef ve sefaklor duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir (9). İncelemeye alınan lorakarbef (Lilly) ve sefaklorun (Fako) 0.125-256 µg/ml arasındaki konsantrasyonları denenmiştir. Bu antibiyotikler için duyarlı, orta duyarlı ve dirençlilik sınır değerleri, NCCLS kriterleri esas alınarak, her iki antibiyotik için de sırasıyla ≤8 µg/ml, 16 µg/ml, ≥32 µg/ml olarak alınmıştır (9). Kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarına karşı lorakarbef ve sefaklorun MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri, MİK aralıkları ve duyarlılık oranları tabloda gösterilmiştir. Lorakarbef ve sefaklor duyarlılık oranları *E.coli* suşlarında sırasıyla % 71.9 ve % 68.4 olarak gözlenirken, *Klebsiella* suşlarında sırasıyla % 43.7 ve % 39.6 olarak saptanmıştır (Tablo).

Tablo. *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında lorakarbef ve sefaklor duyarlılığı.

	Antibiyotik	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
					Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<i>E. coli</i> (n= 139)	Lorakarbef	≤0.125->256	8	32	100	71.9	18	12.9	21	15.2
	Sefaklor	≤0.125->256	8	64	95	68.4	10	7.2	34	24.5
<i>Klebsiella</i> spp. (n= 48)	Lorakarbef	≤0.125->256	32	>256	21	43.7	3	6.3	24	50.0
	Sefaklor	≤0.125->256	32	>256	19	39.6	3	6.3	26	54.1

TARTIŞMA

Lorakarbef ve sefaklor diğer beta-laktam grubu antibiyotikler gibi bakteri hücre duvarı sentezini önleyerek etki gösterir. Lorakarbef toplum kaynaklı solunum ve üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir (8).

Çalışmamızda, yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında lorakarbef duyarlılık oranları sırasıyla % 71.9 ve % 43.7 olarak gözlenirken, sefaklor duyarlılık oranları sırasıyla % 68.4 ve % 39.6 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda, *E.coli* suşlarında her iki antibiyotik için MİK₅₀ değeri 8 µg/ml olarak bulunurken, MİK₉₀ değerleri lorakarbef ve sefaklor için sırasıyla 32 µg/ml ve 64 µg/ml olarak bulunmuştur. *Klebsiella* suşlarında ise, her iki antibiyotik için MİK₅₀ değeri 32 µg/ml, MİK₉₀ değeri >256 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, *E.coli* suşlarının her iki antibiyotik için *Klebsiella* suşlarına göre daha duyarlı olduğu gözlenmiştir.

Ağel ve ark. (1) tarafından idrar yolu örneklerinden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında disk difüzyon yöntemiyle yapılan çalışmada lorakarbef duyarlılık oranları sırasıyla % 82 ve % 37 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar bizim bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Vural ve ark. (12) tarafından çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında disk difüzyon yöntemiyle yapılan çalışmada ise, lorakarbef duyarlılık oranları sırasıyla % 97.9 ve % 65.4 olarak bulunmuştur.

Yalınay Çırak ve ark. (13) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada; mikrodilüsyon yöntemiyle, *E.coli* suşları için lorakarbef ve sefaklor duyarlılık oranlarını sırasıyla % 70 ve % 71 olarak, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini her iki antibiyotik için 4 µg/ml ve 32 µg/ml bulmuşlardır. *Klebsiella* suşlarında ise duyarlılık oranını her iki antibiyotik için % 64 olarak, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini her iki antibiyotik için 8 µg/ml ve 32 µg/ml olarak saptamışlardır. Disk difüzyon yöntemiyle ise, lorakarbef ve sefaklor karşı *E.coli* suşlarında sırasıyla % 89 ve % 76, *Klebsiella* suşlarında sırasıyla % 81 ve % 79 oranında duyarlılık saptamışlardır. *E.coli* suşlarındaki bulgular, her iki antibiyotik için duyarlılık oranları ve MİK₅₀ / MİK₉₀ değerleri bakımından çalışmamızla büyük ölçüde paralellik göstermektedir. Çalışmamızda, *Klebsiella* suşlarında daha düşük duyarlılık oranları ve daha yüksek MİK₅₀ / MİK₉₀ değerleri saptanmıştır.

Doern (4) tarafından, tıbbi veri tabanları taranarak hazırlanan derlemede, ABD, İngiltere, Japonya ve İtalya'da 1988-1989 yılları arasında, *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında mikrodilüsyon yöntemiyle yapılmış çalışmaların sonucu sunulmuştur. Bu sonuçlara göre *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında MİK₉₀ değerlerinin lorakarbef için sırasıyla 2.0-25 µg/ml ve 1.0-8.0 µg/ml arasında, sefaklor için sırasıyla 4.0-50 µg/ml ve 1.0-32 µg/ml arasında değiştiği bildirilmiştir. Avustralya'da yapılan ve 17 merkezi kapsayan bir çalışmada, *E.coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında MİK₉₀ değerleri lorakarbef için sırasıyla 1.0 µg/ml ve 2.0 µg/ml, sefaklor için sırasıyla 4.0 µg/ml ve 4.0-8.0 µg/ml olarak bulunmuştur (2). İngiltere'de Lees ve ark. (8) tarafından yapılan bir çalışmada ise, MİK₉₀ değerlerinin her iki antibiyotik için aynı sınırlar içinde kaldığı görülmüştür.

Çalışmamızda lorakarbef duyarlılığında gözlenen düşüş ve MİK₉₀ değerlerindeki yüksekliğin, suşlarımızın hastane kaynaklı olmasından, hastane suşlarında GSBL oluşturanın yüksekliğinden, ülkemizde, bölgemizde ve hastanemizde uygulanan antibiyotik kullanım politikalarından ve direncin yıllar içerisinde artış göstermesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada kullanılan bakteri suşlarını sağlayan Doç. Dr. Mustafa Zahir Bakıcı'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1- Ağel HE, Durmaz B, Kutlu O, Balat A, Aşgın N: Lorakarbefin antimikrobiyal aktivitesi ve alt üri-ner sistem enfeksiyonlu pediatrik hastalarda etkinliği, *ANKEM Derg* 14: 79 (2000).
- 2- Benn RAV, Fernandes CJ, Nimmo GR, The Australian Group for the Study of Antimicrobial Resistance (AGAR): A national collaborative study of the in vitro activity of oral cephalosporins and loracarbef (LY 163892), *Pathology* 29: 79 (1997).

- 3- Cao C, Chin NX, Neu HC: In-vitro activity and beta-lactamase stability of LY163892, *J Antimicrob Chemother* 22: 155 (1988).
- 4- Doern G: In vitro activity of loracarbef and effects of susceptibility test methods, *Am J Med* 92: 7S (1992).
- 5- Jorgensen JH, Redding JS, Maher LA: Influence of storage and susceptibility test conditions on stability and activity of LY163892 and four other cephalosporins, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1477 (1988).
- 6- Howard AJ, Dunkin KT: Comparative in-vitro activity of a new oral carbacephem, LY163892, *J Antimicrob Chemother* 22: 445 (1988).
- 7- Knapp CC, Washington JA II: In vitro activities of LY163892, cefaclor, and cefuroxime, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 131 (1988).
- 8- Lees AS, Andrews JM, Wise R: The pharmacokinetics, tissue penetration and in-vitro activity of loracarbef, a β -lactam antibiotic of the carbacephem class, *J Antimicrob Chemother* 32: 853 (1993).
- 9- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Ninth Informational Supplement. M100-S9, NCCLS, Wayne Pa (1999).
- 10- Nelson JD, Shelton S, Kusmiesz H: Pharmacokinetics of LY163892 in infants and children, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1738 (1988).
- 11- Shelton S, Nelson JD: In vitro susceptibilities of common pediatric pathogens to LY163892, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 268 (1988).
- 12- Vural T, Felek R, Saygan MB, Gökay S: Karbesefem sınıfının ilk üyesi lorakarbefin (LY-163892) in-vitro etkinliğinin araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabı, Poster No: 12-246, Antalya (1998).
- 13- Yalınay Çırak M, Kalkancı A, Gökdal İ, Rota S, Kuştımur S: Comparative in vitro activity of cefaclor and loracarbef against *Escherichia coli* and *Klebsiella* strains, *ANKEM Derg* 15: 34 (2001).