

ÇOCUKLARDAN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF ÇOMAKLARDA TİKARSİLİN/KLAVULANAT DUYARLILIĞI*

Selma YEGANE TOSUN¹, Mete DEMİREL²

ÖZET

Tikarsilin/klavulanat (TIC), tikarsilin ve klavulanat kombinasyonundan oluşan ve beta-laktamaz oluşturan bakteriyel patojenlere karşı in-vitro etkinliğe sahip olan bir ilaçtır. Bu çalışmada TIC'in çocuklardan izole edilen 110 Gram negatif çomağa etkinliği araştırılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri NCCLS önerilerine uygun olarak disk difüzyon metoduyla araştırılmıştır. 62 *E.coli* suşundan altısının (% 10) orta duyarlı olduğu saptanırken, 17 *Pseudomonas* spp. suşundan dördü (% 24), üç *Acinetobacter* spp. suşundan ikisi ve 14 *Proteus* spp.'den biri TIC'a dirençli olarak saptanmıştır. 11 *Klebsiella* spp., 2 *Enterobacter* spp. ve bir *Hafnia alvei* suşu TIC'e duyarlı bulunmuştur. Bu sonuçlar Gram negatif çomaklarda TIC'e duyarlılığın bölgemizde çocukluk yaş grubunda oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte bu ilacın yalnızca yatan hastalarda ve ciddi infeksiyonlarda kullanılmasına özen gösterilmelidir.

SUMMARY

Ticarcillin/clavulanate susceptibility of Gram negative bacteria isolated from children.

Ticarcillin/clavulanate (TIC) is a combination form of clavulanic acid and ticarcillin has proved effective in-vitro against bacterial pathogens that produce beta-lactamases. In this study, we evaluated the in-vitro activity of TIC against 110 Gram negative bacilli isolated from children. The antimicrobial susceptibility tests were performed by disk diffusion method according to the NCCLS recommendations. Six of 62 (10 %) *E.coli* strains were found moderately susceptible to TIC; four strains of 17 (24 %) *Pseudomonas* spp., two strains of 3 *Acinetobacter* spp. and one strain of 14 *Proteus* spp. were found resistant to TIC. Eleven *Klebsiella* spp., 2 *Enterobacter* spp. and one *Hafnia alvei* strains were found susceptible to TIC. These results showed that TIC is highly effective on Gram negative bacilli in childhood period in our region. However, it should be used only hospitalized patients with serious infections.

GİRİŞ

Beta-laktamaz oluşturan bakterilerle oluşan infeksiyonların sağaltımında kullanılan beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinden biri olan tikarsilin/klavulanat (TIC), geniş spektrumlu bakterisidal etkili bir penisilin olan tikarsilin sodyum ile beta-laktamaz enzimlerini progressif ve irreversibl şekilde inhibe eden potasyum klavulanatın kombinasyonundan oluşmakta ve 1985 yılından beri klinikte kullanılmaktadır. Antipsödomonal bir penisilin olan tikarsiline klavulanat eklenmesiyle birçok mikroorganizma tarafından salgılanan

*13. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (1-5 Haziran 1998, Antalya).

Moris Şinasi Çocuk Hastanesi, 1- Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Servisi, 2- Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Manisa.

ve penisilinleri parçalayıp etkinliklerini ortadan kaldıran beta-laktamaz enzimi inhibe edilerek tikarsilin parçalanması önlenmekte ve etkinliği artmaktadır (3, 5, 13). Yapılan klinik çalışmalarda TIC'in çocuk ve erişkinlerdeki alt solunum yolu infeksiyonu, üriner infeksiyon, deri ve yumuşak doku infeksiyonu, intraabdominal infeksiyon sağaltımında başarı ile kullanıldığı gösterilmiştir (1,6,9,11). Bu çalışmada çocukluk yaş grubunda değişik materyallerden hastalık etkeni olarak izole edilen Gram negatif çomakların tikarsilin/klavulanat duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1997-Mart 1998 tarihleri arasında Moris Şinasi Çocuk Hastanesinde poliklinik hastası olarak veya yatırılarak izlem ve sağaltımları yapılan çocuklara ait çeşitli materyallerden izole edilen bakterilerin tikarsilin/klavulanat duyarlılıkları araştırılmıştır. Suşların tanımlanmaları klasik mikrobiyolojik yöntemlerle, antibiyotik duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır (10).

BULGULAR

Bakteriler ve izole edildikleri muayene maddeleri tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Bakteriler ve izole edildikleri muayene maddeleri.

Mikroorganizmalar	n	Muayene maddeleri
E.coli	62	İdrar, abse
Pseudomonas spp.	17	Yanık,yara, kulak akıntısı
Proteus spp.	14	İdrar
Klebsiella spp.	11	İdrar
Acinetobacter spp.	3	Deri ve yumuşak doku
Enterobacter spp.	2	İdrar
Hafnia alvei	1	İdrar
Toplam	110	

Disk difüzyon yöntemi ile alınan duyarlılık sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Bakterilerin tikarsilin/klavulanata duyarlılıkları.

Bakteriler	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
E.coli	56 (% 90)	6 (% 10)	0
Pseudomonas spp.	13 (% 76)	0	4 (% 24)
Proteus spp.	13(% 93)	0	1 (% 7)
Klebsiella spp.	11(% 100)	0	0
Acinetobacter spp.	1	0	2
Enterobacter spp.	2	0	0
Hafnia alvei	1	0	0
Toplam	97 (% 88)	6 (% 5)	7 (% 6)

TARTIŞMA

Tikarsilin/klavulanat, *E.coli*, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *Proteus* ve *Pseudomonas* türlerine; *Bacteroides fragilis* dahil olmak üzere anaeroblara; ayrıca stafilokok, enterokok, streptokok dahil olmak üzere Gram pozitif bakterilere etkinliği oldukça yüksek olan bir antimikrobiyaldir ve etki spektrumunun genişliği nedeniyle gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde özellikle hastanede gelişen ciddi infeksiyonların sağaltımında kullanılmaktadır.

Beta-laktamaz inhibitörlü penisilin türevlerinin spektrumları içerdikleri beta-laktamaz inhibitörüne bağlı olarak genişlemiştir; ancak bu kombinasyondaki beta-laktamaz inhibitörleri tüm beta-laktamazları inhibe edememektedir. Bu tür ilaçlar genellikle stafilokok, hemofilus, bakteroides türleri, *Klebsiella* spp. ve *E.coli*'nin beta-laktamazlarını inhibe ederler; Richmond Sykes tip 1 sınıfındaki beta-laktamazları inhibe edemezler. *P.aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. ve *Citrobacter* spp. bu tip beta-laktamaz oluşturan bakterilerdendir. Tikarsilin/ klavulanata direnç, daha çok Gram negatif bakterilerde ve genellikle Richmond Sykes tip 1 beta-laktamaz üretenlerde görülmektedir (4).

ABD'de 1991-1992 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada çeşitli bakterilerin TIC duyarlılıkları araştırılmış ve TIC duyarlılığı *E.coli*'de, *Klebsiella* ve *Acinetobacter* türlerinde % 90, stafilokoklarda % 98-100, *Salmonella* türlerinde % 94, *Shigella* türlerinde % 86, enterokoklarda % 42-96 olarak bildirilmiştir (12). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da Kansak ve ark. (7) TIC duyarlılığını *E.coli* için % 68, *Klebsiella* türleri için % 37, *Pseudomonas*'lar içinse % 57 olarak saptamışlardır. Mamal Torun ve Bahar (8) ise *E.coli* suşlarında TIC duyarlılığını % 98, *Proteus* suşlarında % 97, *Pseudomonas*'larda % 92, *Acinetobacter*'lerde ise % 86-100 olarak bildirilmişler, Atmaca ve ark. (2) ise 1997 yılında *Pseudomonas*'larda TIC duyarlılığını % 74, *E. coli*'de % 94 olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda *E.coli* suşlarında duyarlılık % 90 olarak saptanmış olup, suşların % 10'u orta duyarlı bulunmuş; bunun yanısıra *Pseudomonas* türlerinde duyarlılık % 76, *Proteus* türlerinde % 93 olarak bulunmuş, üç *Acinetobacter* suşunun ikisi TIC'e dirençli, denenen diğer bakterilerin tümü ise duyarlı olarak saptanmıştır. Saptadığımız sonuçlarda TIC duyarlılığı diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuş olup, bunun nedenlerinin olgularımızın çocuk olmasına, hastanemizde ve bölgemizde çocukluk yaş grubunda tikarsilin/klavulanat kullanımının yaygın olmaması ve buna bağlı olarak dirençli suşların az olmasına, ayrıca nozokomiyal infeksiyon oranının az olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tikarsilin/klavulanat, beta-laktamaz oluşturan etkenlerin yol açtığı çeşitli klinik tablolarda ve özellikle hastanede yatarak sağaltım gereken koşullarda tercih edilebilecek bir ilaç kombinasyonudur. Ancak her yeni kullanıma giren antimikrobiyale karşı mikroorganizmaların değişik mekanizmalarla ve hızla direnç geliştirdikleri göz önüne alınacak olursa etkili ve geniş spektrumlu antimikrobiyallerin endikasyon olmaksızın ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmesinin, gerek direnç gelişimini hızlandırma açısından, gerekse tedavi maliyetleri açısından uygun olmadığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Abdel-Rahman SM, Kearns GL: The beta-lactamase inhibitors: Clinical pharmacology and national application to combination antibiotic therapy, *Pediatr Infect Dis J* 17:1185 (1998).
- 2- Atmaca S, Gül K, Mete M, Mete Ö: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* suşlarının tikarsilin ve tikarsilin/klavulanik aside duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 11: 118 (1997).
- 3- Barry AL, Ayers LW, Gavan TL, Gerlach EH, Jones RN :In vitro activity of ticarcillin plus clavulanic acid against bacteria isolated in three centers, *Eur J Clin Microbiol* 3: 203 (1984).
- 4- Chamberg HF: Other β -lactam antibiotics, " Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds)" *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 291, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 5- Clarke AM, Zemcov SJV: Clavulanic acid in combination with ticarcillin: An in-vitro comparison with other β -lactams, *J Antimicrob Chemother* 27:291 (1985).
- 6- Dougherty SH, Sirinek KR, Schauer PR: Ticarcillin/clavulanate compared with clindamycin/gentamicin (with or without ampicillin) for the treatment of intraabdominal infections in pediatric and adult patients, *Amer Surgeon* 61:297 (1995).
- 7- Kansak N, Gönüllü N, Öksüz L, Karayay S, Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K: Tikarsilin/klavulanik asitin çeşitli Gram negatif çomaklara in vitro etkisi, *ANKEM Derg* 12 :126 (1998).
- 8- Mamal Torun M, Bahar H: Klinik örneklerden izole edilen çeşitli Gram negatif bakterilere karşı tikarsilin/klavulanik asit ve diğer bazı antimikrobik maddelerin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 12 : 130 (1998).
- 9- Mostow RS, O'brien FR: Safety and effectiveness of ticarcillin plus clavulanate potassium in treatment of lower respiratory tract infections, *Am J Med* 79 (Suppl 5B):78 (1985).
- 10- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Eleventh Informational Supplement, M100-S11, NCCLS, Wayne (2001).
- 11- Roselle GA, Bode R, Hamilton B, Bibler M, Sullivan R, Douce R, Staneck JL, Bullock WE: Clinical trial of the efficacy and safety of ticarcillin and clavulanic acid, *Antimicrob Agents Chemother* 27:291 (1985).
- 12- Thornsberry C: Trends in bacterial susceptibility to ticarcillin/clavulanate, *Infect Dis Clin Pract* 4(Suppl 3):127 (1995).
- 13- Yetkin MA, Ünal S: Tikarsilin/klavulanik asit, *Flora* 5(Ek 3):3 (2000).