

ENTEROBACTERIACEAE'LERDE AZTREONAMIN IN VITRO ANTİBAKTERİYEL ETKİSİ

İnci TUNCER¹, Ayşe Gül CENİK², Birol ÖZKALP³

ÖZET

122 dışkıdan elde edilen barsak bakterilerinde in vitro olarak beta-laktam ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerden yedisinin etkinliği araştırılmıştır. En duyarlı antibiyotik aztreonam (% 99.5), en az duyarlı olan ise ampisilin (% 55.8) dir. Diğerleri etki sırasına göre tobramisin, mezlosilin, sefazolin, amikasin ve sefradin olarak sıralanmıştır.

SUMMARY

In vitro antibacterial effect of aztreonam in Enterobacteriaceae.

The effects of seven antibiotics from beta-lactam and aminoglycoside groups on 122 enteric bacterial strains were determined. Aztreonam (99.5 %) was found to be the most effective and ampicillin (55.8 %) the least effective. In order of efficacy, aztreonam was followed by tobramycin, mezlocillin, cefazoline, amikacin and cephradine.

GİRİŞ

Molekülünde beta-laktam halkası içeren antibiyotikler: penisilinler (penamlar), sefalosporinler (sefemler), karbapenemler, monobaktamlar ve beta-laktamaz inhibitörleri (klavamlar) olmak üzere beş gruba ayrılmaktadır (11). Aztreonam *Chromobacterium violaceum*'dan izole edilmiş olup antibakteriyel tedaviye giren ilk monobaktam ilaçtır (16). Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidime benzer ve Gram negatif bakterilerin salgıladığı beta-laktamazların çoğuna karşı dirençlidir. *H.influenzae*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria*, *P.aeruginosa* gibi aerobik bakterilere etkilidir. Gram pozitif bakterilere ve anaeroplara etkisizdir (7). Aztreonamın etki mekanizması bakteri hücre duvarının murein tabakasının sentezindeki son basamak olan transpeptidaz reaksiyonunu inhibe etmek ve otolitik enzimleri aktive etmek esasına dayanır (11).

1- Selçuk Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya.

2- Selçuk Üniversitesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya.

3- Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Laboratuvarı, Konya.

Son yıllarda çok sayıda antibiyotik geliştirilmesi ve bakteri infeksiyonlarında bilinçsiz olarak kullanılması sonucu yüksek oranda direnç geliştiği gözlenmektedir. Direnç sorunu Gram negatif bakterilerde özellikle de *Enterobacteriaceae*'de belirgindir. Bu bakteri grubundaki mikroorganizmalar birçok infeksiyonlara neden olduğu gibi hastane infeksiyonlarından da önemli ölçüde sorumludurlar. Hastane infeksiyonlarında tedaviye iyi cevap alınmaması ve tedavi süresinin uzaması bakterilerin direnç kazanması ile ilişkilidir.

Çalışmamızda yeni tedaviye sunulan aztreonamla birlikte betalaktamlardan penam grubundan ampisilin ve mezlosilinin, sefemlerden sefradin ve sefazolinin ve aminoglikozid antibiyotiklerden amikasin ve tobramisinin barsak bakterilerine etkinliği karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı, Konya Halk Sağlığı Laboratuvarına portör taraması amacıyla başvuran esnafın ve Selçuk Üni. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen hastaların dışkı örneklerinden üretilen *Enterobacteriaceae* grubu bakterilerde in vitro antibiyotik duyarlık testi uygulanmıştır. Toplam 122 örnekte çalışılmıştır.

Dışkı örnekleri EMB ve selenit F besiyerine ekilmiştir. EMB'deki ekimler 37°C'lik etüvde 18-24 saat bekletildikten sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. Tür tayini klasik biyokimyasal testlerle yapılmıştır. Selenit F besiyerinden pasajlar SS agara alınmış ve *Salmonella*, *Shigella* şüphesi olan kolonilerin ileri tetkikleri biyokimyasal ve serolojik olarak yapılmıştır (15). Bu bakterilerin antibiyogramında disk difüzyon yöntemi uygulanmış, sonuçlar duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilmiştir (10). Antibiyotik diskleri laboratuvarımızda hazırlanmıştır. Disklere emdirilen antibiyotikler, miktarları ve değerlendirilmede esas olarak alınan zon çapları tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan antibiyotik diskleri.

İlaç	Her diske emdirilen miktar (mcg)	Duyarlı inhibisyon zon genişliği (mm) ($\geq x$)
Aztreonam	30	16
Ampisilin	10	12
Mezlosilin	75	13
Sefradin	30	15
Sefozilin	30	15
Amikasin	30	15
Tobramisin	10	13

BULGULAR

İncelediğimiz 122 dışkıdan izole edilen ve duyarlılıkları denenen bakteriler ve in vitro duyarlılık testi sonuçları ve yüzdeleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İn vitro duyarlılık sonuçları.

Bakteri cinsi (ve sayısı)	Kullanılan antibiyotikler ve duyarlılık oranları (%)						
	ATM	NN	MEC	KZ	AK	CE	AMP
<i>E.coli</i> (43)	100	97.7	86	93	86	46.5	60.5
<i>Proteus</i> (27)	96.3	92.6	88.8	66.6	85.2	40.7	44.4
<i>Klebsiella</i> (15)	100	93.3	86.6	100	100	100	66.6
<i>Shigella</i> (13)	100	92.3	100	69.2	61.5	61.5	61.5
<i>Salmonella</i> (13)	100	61.5	53.8	30.8	69.2	61.5	0
<i>Enterobacter</i> (7)	100	100	100	71.4	71.4	28.6	57.1
<i>Citrobacter</i> (4)	100	100	100	100	75	75	100
Toplam (122)	99.5	91.1	87.9	80.3	79.4	59.1	55.8

ATM: Aztreonam, NN: Tobramisin, MEC: Mezlosilin, KZ: Sefazolin, AK: Amikasin, CE: Sefradin, AMP: Ampisilin.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre *Enterobacteriaceae* grubu bakterilerin denediklerimiz içinde en fazla duyarlı olduğu antibiyotik aztreonamdır. Kullandığımız antibiyotiklerin duyarlıdan az duyarlıya doğru tobramisin-mezlosilin-sefazolin-amikasin-sefradin ve ampisilin şeklinde sıralandığı görülmüştür.

TARTIŞMA

Aztreonam, mono-baktam türevi ve Gram negatif bakterilere etkili olan yeni bir ilâçtır (3, 7). Hara ve ark. (9) tarafından Japonya'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada aztreonam ile elde edilen in vitro duyarlılık sonuçları: *E.coli* %96.8, *Citrobacter* % 100, *Klebsiella* % 87.8, *Enterobacter* % 90 ve *Proteus* % 100 olarak verilmiştir. Bulgularımız da tablo 2'de görüldüğü gibi bu değerlere yakındır.

1985'de DeMaria ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada aztreonam ve aminoglikozid antibiyotiklerden tobramisin ve amikasin karşılaştırılmış ve in vitro olarak *Enterobacteriaceae* grubu bakterilerde aztreonamın % 96 etkili bulunmasına karşın tobramisin % 88, amikasin % 75 etkili bulunmuştur.

Mezlosilin ile yapılan bir çalışmada ise *E.coli* için % 75, *Klebsiella* için % 85, *Proteus* için % 90 ve *Enterobacter* için % 87.5'lük bir duyarlılık saptanmıştır (5). Sonuçlar bulgularımızla uyumlu olmakla birlikte *Enterobacter*'deki farklı sonuç suş sayımızın az olmasına bağlanabilir.

Sefalosporinlerle yapılan çalışmalara literatürde sıklıkla rastlanmaktadır. Ancak elde edilen bulgular arasında farklılıklar görülmektedir (1, 12, 14). Bu durum Gram negatif bakterilerde plazmid aracılığı ile oluşan direnç aktarımına bağlı duyarlılığın değişmesinden ileri gelebilir. *Enterobacteriaceae*'ye karşı aztreonamın etkisi sefalosporinlerden seftazidim ve sefotaksime eşit; sefoperazon ve sefoksitinden daha yüksektir (11, 13, 17). Çalışmamızda birinci kuşak parenteral sefalosporinlerden sefazolin ile % 80.3, birinci kuşak oral sefalosporinlerden olan sefradin ile % 59.1'lik bir duyarlılık saptanmıştır.

Ampisilin hem Gram negatif, hem de Gram pozitif bakterilere etkili olduğu bilinen ve uzun süredir kullanılan bir beta-laktam türevi kemoterapötiktir. Doğal olarak en çok direnç sorunu da bu ilâçta ortaya çıkmaktadır. Literatür bilgileri de bu sonucu desteklemektedir (1, 2, 4, 8). Bulgularımız da bu verilere uyumludur.

Sonuç olarak aztreonam barsak bakterilerine in vitro olarak denediğimiz yedi antibiyotiğin en etkili olanıdır. Bununla beraber kullanıma sunulan her yeni antibiyotik gibi aztreonamın da antibiyogram yapılmadan kullanımından kaçınılmalıdır. Aksi halde birçok ilâca karşı gelişen direnç sorunu bu yeni ve etkin ilâç için de yakın bir gelecekte söz konusu olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Altay G, Tulunay C: Ofloxacin'in antibakteriyel etkisi, İn vitro ve in vivo sonuçlar, *Mikrobiyol Bült* 19: 183 (1985).
- 2- Baykal M, Akalın E: "Sulbactam-ampicillin" ve ampicillin'in in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült* 21: 16(1987).
- 3- Brodgen R N, Heel R C: Aztreonam: A review of its antibacterial activity, Pharmacokinetic properties and therapeutics use, *Drugs* 31: 96 (1986).
- 4- Büke M, Özer E, Doğanir K: Muayene maddelerinden izole edilen çeşitli bakterilerle yapılan in vitro duyarlılık testi sonuçları, *Ege Üniv Tıp Fak Derg* 13: 439 (1974).
- 5- Çerikçioğlu N, Ustaçelebi Ş, Günalp A: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen gram negatif bakterilerin acylureidopenicillin'lere olan duyarlılığının in vitro saptanması, *Mikrobiyol Bült* 20: 139 (1986).
- 6- DeMaria A, Saunders C A, McCabe W R: Aztreonam compared to aminoglycosides in the treatment of serious Gram-negative bacillary infections "H C Neu, Y Ueda (eds): *Monobactams: A New Approach to Antimicrobial Therapy*" kitabında s.27, E R Squibb and Sons Inc, Univ Tokyo Press, Tokyo (1986).

- 7- Gilman A G, Goodman L S, Rall T W, Murad F: *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7. baskı, Mac Millan Publ Co, New York (1985).
- 8- Günalp A, Bayrı G: Klinik olgulardan izole edilen Klebsiella grubu bakterilerin antibiyotiklere verdikleri cevaplar, *Mikrobiyol Bült 11*: 479 (1977).
- 9- Hara K, Koayashi H, Saito A: Review of internal medicine studies in Japan "H C Neu, Y Ueda (eds): *Monobactams: A New Approach to Antimicrobial Therapy*" kitabında s.33, E R Squibb and Sons Inc, Univ Tokyo Press, Tokyo (1986).
- 10- Howard B J, Klass J, Rubin S J, Weissfeld A S, Tilton R C: *Clinical and Pathogenic Microbiology*, The C.V. Mosby Co, St. Louis (1987).
- 11- Kayaalp S O: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 4. baskı, Ulucan Matbaası, Ankara (1987).
- 12- Kumdah A, Mutlu G: Yeni cephalosporin antibiyotiklerin antibakteriyel etkileri, *Akdeniz Üniv Tıp Fak Derg 2*: 227 (1985).
- 13- Neu HC: Clinical uses of cephalosporins, *Lancet 2*: 252 (1982).
- 14- Özbal Y, Fazlı Ş A, Arslan N: Cefaperazone'un antibakteriyel etkisi, *Mikrobiyol Bült 18*: 154 (1984).
- 15- Sonnenwirth A C, Jaret L: *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, The C.V. Mosby Co, St. Louis (1980).
- 16- Sykes R B, Cimarusti C M, Bonner D P, Bush K, Floyd D M, Georgopapadakou N H, Koster W M, Liu W C, Parker W L, Principe P A, Rathnum M L, Slusarchyk W A, Trejo W H, Wells J S: Monocyclic beta-lactam antibiotics produced by bacteria, *Nature 291*: 489 (1981).
- 17- Wise R: Penicillins and cephalosporins. Antimicrobial and pharmacological properties, *Lancet 2*: 140 (1982).