

İMİPENEM : ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİ

Cumhur ÖZKUYUMCU

İmipenem: Antibacterial activity.

İmipenem Gram pozitif, Gram negatif aerop ve anaerop birçok bakteriyi içine alan geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Bu değerlendirmeler MIC₉₀ değerine göre yapılmıştır ve imipenem için 16 mg/L'nin altındaki değerler hassasiyet olarak yorumlanmıştır. Esas olarak hassasiyet 4 mg/L'nin altındadır; 4-16 mg/L arasındaki değerler orta derecede hassasiyet ve 16 mg/L'nin üstü direnç olarak kabul edilmiştir. Bu bilgilerin ışığında rahatlıkla imipenemin 8 mg/L'lik konsantrasyon ile klinikte izole edilen bakterilerin % 98'ine etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Enterobacteriaceae ailesi

İmipenem *Enterobacteriaceae* ailesi içindeki bakterilerin çoğuna düşük bir konsantrasyonda etkilidir. Bu bakterilerin % 95'i için MIC₉₀ değeri 2-8 mg/L arasındadır. Ancak bu aile içinde, *Proteus* ve *Providencia* cinslerinin diğer cinslere göre daha yüksek bir değere sahip oldukları dikkati çekmektedir. İmipenem ile ilgili olarak dirençli *Enterobacteriaceae* suşları ile birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar da göstermiştir ki, imipenem tekli veya çoklu direnç gösteren bu bakterilere karşı son derece etkilidir. Aynı zamanda gentamisine dirençli *Enterobacteriaceae* suşlarına karşı diğer ilaçlardan üstündür. Yapılan çalışmalarda imipenem için MIC₉₀ değerinin genellikle 2-4 mg/L arasında olduğu görülmüştür. Nadir olarak bazı türler için (*Serratia* türleri) bu değer 8 mg/L'ye kadar çıkmıştır.

Pseudomonas türleri

Klinik olarak izole edilen *P.aeruginosa* ve *P.fluorescens* suşlarının büyük çoğunluğu imipeneme duyarlıdır. Ancak aynı sözleri *P.maltophila* ve *P.cepacia* için söylemek mümkün değildir. *P.maltophila* suşlarının hemen hemen tamamı ve *P.cepacia* suşlarının çoğunluğu imipeneme dirençlidir. Diğer *Pseudomonas* türleri ise imipeneme hassas olup MIC değerleri 2 mg/L'nin altındadır. İmipenem geniş seri çalışmalarda diğer antipsödomonas ilaçlara oranla *P.aeruginosa* üzerinde daha etkili olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda imipenem; gentamisin, tobramisin, seftotaksim, moksalaktam ve seftazidim ile karşılaştırılmıştır. Sadece seftazidim imipeneme eşdeğer sonuçlar vermiştir.

Diğer Gram negatif bakteriler

İmipenem *Bacteroides* ve diğer Gram negatif anaerop bakterilere karşı etkilidir. Bu bakteriler için MIC değerleri genellikle 4 mg/L'nin altındadır. Özellikle imipenemin beta-laktam antibiyotikler içinde Gram negatif anaeroplara en etkili olduğunu vurgulamak isterim. İmipenem *H.influenzae* ve *N.gonorrhoeae* üzerine de etkilidir. Bu etki alanına bu mikroorganizmaların penisilinaz üreten suşları da dahildir. *H.influenzae*'nin diğer antibiyotiklere (ampisilin ve kloramfenikol) dirençli olan suşlarına da etkili olmasına karşılık genel anlamda bu mikroorganizmalara etkisi geniş spektrumlu sefalosporinlerden fazla değildir. İmipenem; *Acinetobacter* türleri, *Moraxella* türleri, *Alcaligenes* türleri, *E.corrodens*, *Bordetella* türleri, *G.vaginalis*, *Aeromonas* türleri ve *A.xylosoxidans* üzerine de etkilidir. Ancak diğer beta-laktam antibiyotikler gibi *C.trachomatis*'e etki göstermez. Bu antibakteriyel ajan aynı zamanda *Flavobacterium* grup IIb mikroorganizmaları üzerine de etkili değildir.

Stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar

Yapılan çalışmalar, penisilinaz üretenler dahil olmak üzere, Gram pozitif aerobik kokların çoğunluğunun bu ilaca duyarlı olduğunu göstermiştir.

Bu grup mikroorganizma ile yapılan çalışmalarda inkübasyon süresinin uzatılması veya ısısının düşürülmesi ile dirençli bakterilerin sayısının arttığı gözlenmiştir. Bu durum özellikle hem metisiline dirençli hem hassas *S.aureus* üzerinde gösterilmiştir. Bu inkübasyon koşulları, dirençli olmayan suşlarda da MIC değerlerinin yükselmesine yol açmıştır. İmipenem metisiline ve penisiline dirençli *S.epidermidis* suşlarına oldukça kuvvetli bir etkiye sahiptir. Bu etki klindamisin, vankomisin ve sefalotinden fazladır. Ancak aynı durum ampisiline dirençli Grup D streptokoklar için geçerli değildir. Bu bakteriler ampisiline gösterdikleri direncin fazlasını imipeneme göstermişlerdir. *E.faecium* imipeneme dirençli olan bir başka bakteridir. Bu grup içinde yer alan *E.faecalis* ise imipeneme genellikle hassastır.

Gram pozitif anaeroplara

Anaerop Gram pozitif mikroorganizmalardan büyük çoğunluğu imipeneme duyarlıdır. Ancak *C.difficile* ve peptostreptokoklardan küçük bir kısmı direnç düzeyine yakın MIC değerine ulaşmışlardır. Yapılan çalışmalar imipenemin Gram pozitif anaerop bakterilere karşı etkisinin klindamisinden üstün olduğunu ve bu etkinin metronidazol ile tartışılabilir boyutlarda olduğunu göstermiştir. İmipeneme dirençli olarak bulunan *C.difficile* suşlarının diğer tüm beta-laktamlara da dirençli bulunduğunu vurgulamak isterim. İmipenem Gram pozitif anaeroplara karşı diğer beta-laktam antibiyotiklerden kuvvetli bir etkiye sahiptir.

Diğer Gram pozitif bakteriler

Diğer Gram pozitif bakteriler ile yapılan çalışmalar imipenemin nadir istisnalar dışında bu grup mikroorganizmalar üzerine son derece etkili olduğunu göstermektedir. *Nocardia*, *Rhodococcus* ve *M. fortuitum* üzerinde yapılan in-vitro çalışmalarda imipenemin etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak *N.asteroides* ile yapılan çalışmalarda aynı sonuç alınmamıştır; imipenem bu mikroorganizma karşısında tetrasiklinin gerisine düşmüştür.

Bakterisidal aktivite

İmipenemin bakterisidal aktivitesi $10^4 - 10^6$ cfu/ml inokulum miktarı kullanılarak MBC konsantrasyonunu tesbit etmek ve MBC/MIC oranını bulmak yoluyla aranmıştır. MBC tesbitinde mikroorganizmaların % 99,9'unun ölmesi esas alınmıştır.

İmipenemin MBC değeri genel olarak MIC değerine eşit veya bu değerden 2-4 kat fazla olarak bulunmuştur. İmipenem *Enterobacteriaceae* için kuvvetli bir bakterisidal aktiviteye sahiptir. Ancak bakterisidal etki olarak bu grup mikroorganizmaya imipenemden daha etkili ilaçlar vardır. Örneğin; *Salmonella typhi* ve *Salmonella enteritidis* için aztreonam, sefotaksim, seftriakson ve norfloksasin imipenemden daha etkilidir. Yine ampisiline dirençli *Klebsiella*, *Proteus* ve *Providencia* suşlarına karşı sefotaksimden daha az etkilidir. *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşları için imipenemin MBC değeri MIC değerine eşit veya MIC değerinin 2 katıdır. Bu gidiş *H.influenzae* için geçerli olmayıp, bu mikroorganizma için MBC değeri MIC değerinin 10 katına kadar ulaşmaktadır. Gram pozitif bakterilerde imipenemin MBC değeri için genel olarak MIC değerinin 2-4 kat fazlasıdır diyebiliriz. Ancak *E.faecalis*, *S.aureus* (metisiline dirençli, oksasiline dirençli), *E.faecium* ve *E.durans* için MBC değeri bazen MIC değerinin 8 katına kadar ulaşmaktadır. Buna karşılık anaerop Gram pozitif koklarda ve anaerobik Gram negatif çomaklarda MBC değeri son derece düşük olan imipenemin, bu grup mikroorganizmalara etkili olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz.

İn-vitro çalışmaları etkileyen faktörler

İn-vitro çalışmaları etkileyen faktörlerin başında inokulum miktarı gelir. İmipenem ile ilk çalışmalarda inokulum miktarının 10^8 'e kadar çıkarılmasının MIC ve MBC değerlerini etkilemeyeceği veya çok az etki yapacağı gösterilmiştir. Ancak son yıllarda *B.fragilis*, *Serratia* türleri, *Klebsiella* türleri, *Citrobacter* türleri ve *Enterobacter* türleri ile yapılan çalışmalar mikroorganizmanın inokulum miktarının MIC ve MBC değerlerine etkili olduğunu ortaya koymuştur. Genel olarak mikroorganizma miktarının 10^3-10^6 arasında olması imipenem üzerine yapılan çalışmaları etkilemez.

İmipenem ile ilgili çalışmaları etkileyen faktörlerden ikincisi besiyeridir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar yüksek oranda sistein içeren besiyerlerinin imipenem testlerini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Yine tioglikolat besiyerinin imipenemi inaktive ettiği bilinmektedir.

Besiyerinin saklanma ısısı da imipenem üzerine etki eden bir faktördür. İmipenem en iyi 4 °C'de stabil olarak saklanabilmektedir. Isı derecesi arttıkça imipenemin stabilitesi bozulmaktadır.

Ortamin pH'sı bir diğer faktördür. Ancak pH 5.5-8.5 arası yapılan çalışmalarda fark görülmemiştir. Ayrıca besiyerine konulan at serumu konsantrasyonu % 10-50 arasında olduğunda çalışmalara herhangi bir etkide bulunmamaktadır.

Diğer ilaçlarla kombinasyon

İmipenemin aminoglikozidlerle kombinasyonu sinerjik veya aditif bir etkileşime yol açar. Özellikle amikasin ile beraber *P.aeruginosa* (amikasine veya gentamisine dirençli), *N.asteroides*, *M.intracellulare* ve *E.faecalis* gibi mikroorganizmalara karşı sinerjik etki meydana çıkarmıştır. Yine bu ilacın gentamisin ve kombinasyonu sonucu enterokok infeksiyonlarında yüksek derecede sinerjizm bildirilmiştir. *P.aeruginosa* ve *S.aureus*'un neden olduğu infektif endokardit olgularında imipenem-tobramisin kombinasyonu yararlı sonuçlar vermiştir. Burada tobramisinin imipenemin etkisini artırdığı gözlenmiştir.

Aminoglikozidlerin tersine bu ilaç beta-laktamlar ile kombine edilirse antagonist bir etkileşim görülür. Bu en iyi *P.aeruginosa*'da gösterilmesine karşılık diğer birçok bakteride de aynı sonuç alınmıştır.

İmipenemin norfloksasin ile kombinasyonu *P.aeruginosa* (çoklu direnç gösteren) üzerinde başarılı olmuştur. İmipenemin rifampisin ve etambutol ile üçlü kombinasyonu özellikle çoklu direnç gösteren *M.avium-intracellulare* suşları için sinerjik sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Beta-laktamlara karşı tavrı

İmipenem *P.maltophila*'nın oluşturduğu beta-laktamaz hariç diğer beta-laktamlara karşı son derece duyarsızdır. Gram negatif bakteriler tarafından oluşturulan ve plazmid veya kromozomal kontrollü beta-laktamazlardan ekilenmez. Ancak bu tüm Gram negatifler için geçerli değildir. *P.maltophila*, *Aeromonas hydrophila* ve *B.fragilis* suşları tarafından salgılanan beta-laktamazlardan imipenem etkilenir.

İmipenem sadece birçok mikroorganizma tarafından oluşturulan beta-laktamlara dirençli olmakla kalmaz, aynı zamanda bu beta-laktamazların kuvvetli bir inhibitörüdür.

İmipenem beta-laktamaz indükleyicisidir. Bu nedenle de diğer beta-laktam antibiyotikler ile beraber kullanılması önerilmez. Ancak imipenemin kendisi indüklediği bu enzime karşı son derece dayanıklıdır. Bu enzime karşı kötü bir substrat olmasından kaynaklanır.

KAYNAKLAR

1. Appenbaum P C, Spangler S K, Jacobs M R: Susceptibilities of 374 *Bacterioides fragilis*, non-*B.fragilis* group *Bacterioides* species, and *Fusobacterium* species to newer antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1214 (1991).
2. Baykal M, Akalın H E: İmipenem, "Akalın H E (ed): *Antibiyotikler*" kitabında s.79, Türk Tabipler Birliği Yayını, Ankara (1989).
3. Clissold P S, Todd P A, Campoli-Richards D M: Imipenem/cilastatin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, *Drugs* 33: 183 (1987).
4. Jones R N: Review of the in vitro spectrum of activity of imipenem, *Am J Med* 78 (Suppl 6A): 22 (1985).
5. Wexler H M, Finegold S M: In vitro activity of imipenem against anaerobic bacteria, *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 3): 417 (1985).