

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve kinolonların in vitro etkilerinin karşılaştırılması

Yrd.Doç.Dr.İ.Halil ÖZEROL*, Doç.Dr.Rıza DURMAZ*, Doç.Dr.Bengül DURMAZ*,
Bio.Neşe TAŞTEKİN*

Klinik materyallerden elde edilen toplam 684 izolatın (333'ü Gram negatif basil ve 351'i Stafilokok) antimikrobiklere duyarlılıkları "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 1991)" tarafından önerilen prosedüre uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon testi ile incelendi. İzolatların dokuz antimikrobiyale karşı in vitro duyarlılıkları değerlendirildi. Gram negatif basiller sefoperazona %27.6, sefotaksime %14.4, seftizoksime %13.5, seftazidime %11.4, seftriaksona %10.8, norfloksasine %3.3, pefloksasine %3, ofloksasine %1.2 ve siprofloksasine %1.2 oranında dirençli bulundu. Stafilokoklar seftazidime %17.1, sefoperazona %15.4, seftizoksime %14.5, sefotaksime %12.5, seftriaksona %12.3, pefloksasine %8.5, norfloksasine %6.8, ofloksasine %4.0 ve siprofloksasine %3.7 oranında dirençli idi. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(2):104-107,1994]

Anahtar Kelimeler : Sefalosporinler, kinolonlar, antimikrobik direnç

The comparison between in vitro activity of third-generation cephalosporins and quinolones

The antimicrobial sensitivities of a total 684 isolates (333-Gram negative bacilli and 351-Staphylococci) from clinical material were tested by Kirby-Bauer disc diffusion test according to the procedure recommended by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 1991). In vitro susceptibilities of these isolates against nine antimicrobial agents were evaluated. The strains of gram negative bacilli were found resistant to cefoperazone (27.6%), cefotaxime (14.4%), ceftizoxime (13.5%), ceftazidime (11.4%), ceftriaxone (10.8%), norfloxacin (3.3%), pefloxacin (3%), ofloxacin (1.2%), and ciprofloxacin (1.2%). Staphylococci were resistant to ceftazidime (17.1%), cefoperazone (15.4%), ceftizoxime (14.5%), cefotaxime (12.5%), ceftriaxone (12.3%), pefloxacin (8.5%), norfloxacin (6.8%), ofloxacin (4.0%) and ciprofloxacin (3.7%). [Journal of Turgut Özal Medical Center 1(2):104-107,1994]

Key Words : Cephalosporins, quinolones, antimicrobial resistance

Bakteri hücre çeperinin sentezini engelleyerek etkili olan sefalosporinler, kimyasal yapı, antimikrobiyal spektrum ve farmakolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılmışlardır. Üçüncü kuşakta yer alanların genellikle birinci ve ikinci kuşaktakilere kıyasla Gram pozitif bakterilere karşı aktiviteleri daha az, buna karşın *Enterobacteriaceae* ve *Proteus*'lara daha fazladır. Bakteriyel DNA giraz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engelleyen

kinolonların ise yine başta *Enterobacteriaceae* üyeleri ve *Pseudomonas*'lar olmak üzere birçok Gram negatif basil ve koklar yanında stafilokokları da içine alan geniş bir etki spektrumları vardır¹⁻³.

Kemoterapötiklerin etkinliklerinde, uygulamaya girmelerinden belli bir süre sonra, zamanla dirençli suşların sayısında artış olmasıyla birlikte azalma olmaktadır. Direnç oluşumunda kemoterapötik maddenin kimyasal yapısı kadar, duyarlılık

* : İnönü Ün. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı - Malatya

Özerol ve ark.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve kinolonların in vitro etkilerinin karşılaştırılması

sonuçlarına dayanmayan rastgele antimikrobik kullanılımasının da önemi vardır⁴. Duyarlılık deneyleri bir taraftan klinisyene uygun antimikrobik seçme olanığı sağlarken, diğer taraftan da uygulamadaki antimikrobiklerin etkinlikleri hakkında bilgi vermektedir.

Çalışmamızda herbiri grubunun son kuşağında yer alan sefalosporin ve kinolonlardan bazı antimikrobiklere karşı klinik örneklerden sıklıkla izole edilen bakteriler arasında gelişmiş olan direnç durumunu belirleme amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalına, polikliniklerden gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilerek bilinen laboratuvar yöntemlerine göre tanımlamaları yapılmış 351'i stafilokok, 333'ü Gram negatif basilden oluşan 684 bakteri suşu incelemeye alınmıştır. Gram negatif basillerin 190'ı *Escherichia coli*, 50'si *Pseudomonas*, 46'sı *Enterobacter*, 41'i *Proteus*, 6'sı *Klebsiella* türüne aitti. Stafilokokların 167'si koagülaz pozitif, 184'ü koagülaz negatif olarak belirlenmiştir.

Bakterilerin sefotaksime, seftriaksona, seftizoksime, seftazidime, sefoperazona, norfloksasine, pefloksasine, ofloksasine ve siprofloksasine direnç durumları NCCLS⁵ in tavsiyelerine uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır.

BULGULAR

İncelemeye alınan 333 Gram negatif basilin %27.6'sı sefoperazona, %14.4'ü sefotaksime, %13.5'i seftizoksime, %11.4'ü seftazidime, %10.8'i seftriaksona, %3.3'ü norfloksasine, %3'ü pefloksasine, %1.2'si ofloksasine, %1.2'si siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Stafilokokların en fazla %17.1 oranla seftazidime ve en az %3.7 oranla siprofloksasine dirençli oldukları saptanmıştır (Tablo I).

Direnç oranlarının Gram negatif basil ve stafilokoklar arasındaki dağılımı Tablo II ve III'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılan çeşitli araştırmalarda antimikrobiklere giderek artan bir direnç gelişiminden bahsedilmektedir⁶. 1980'lerin

ortalarında hastane infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif basillerin %50'si gentamisin direnci gösterirken 1989'da anlamlı bir artışla %70'in üzerine çıkmıştır. Bazı hastane infeksiyonlarında üçüncü kuşak sefalosporinlere %20-30 ve kinolonlara %10-15 oranlarında dirence rastlanmıştır⁴. Antimikrobiklerin kullanım sıklığı ile direnç gelişme ilişkisi açıkça bilinmektedir. Bunun bir örneği Şili çalışmasında gösterilmiş olup hastanelerde sık kullanılan seftazidime karşı *P.aeruginosa* suşlarının %54'ünde ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının %56'sında direnç saptandığı bildirilmiştir⁴.

Giedrys⁷ ve ark.ları *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* suşlarında kinolonlara karşı rezistansın %10-20'den daha az ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında yaklaşık %40 oranında olduğunu; Mroz⁸ ve ark.ları Gram negatif bakterilerde norfloksasin ve ofloksasine direncin %50'nin üzerinde olduğunu; DuPont⁹ ve ark.ları ise enterik Gram negatif basillere karşı etkili kinolonun siprofloksasin olduğunu ve diğerlerine değişen oranlarda dirence rastladıklarını bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Nazlıhan^{10,11} ve ark.ları *Pseudomonas*'ların seftazidime %46.7, kinolonlara %50, sefotaksim ve seftriaksona %100, *E.coli* suşlarının siprofloksasine %7.2 oranında; Okan¹² ve ark.ları tüm Gram negatif basillerin sefoperazona %30 (*E.coli* türlerinin %13, *Pseudomonas*'ların %64) oranında; Mutlu¹³ ve ark.ları sefoperazona beta-laktamaz üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarında sırasıyla %45.4 ve %19.1 oranında; Karabiber¹⁴ ve ark.ları *E.coli* suşlarının seftriaksona %10, siprofloksasine %3, ofloksasine %5, sefotaksime %9, sefoperazona %24, seftazidime %8 oranında, *P.aeruginosa* suşlarının seftriaksona %73, siprofloksasine %27, ofloksasine %27, sefoperazona %66, seftazidime %20 oranında, *Klebsiella pneumoniae* suşlarının seftriaksona %25, siprofloksasine %10, ofloksasine %11, sefotaksime %21, sefoperazona %44, seftazidime %20 oranında, *Enterobacter* suşlarının seftriaksona %76, siprofloksasine %24, ofloksasine %25, sefotaksime %77.5, sefoperazona %80, seftazidime %65 oranında, *Proteus* suşlarının seftriaksona %20, ofloksasine %10, sefotaksime %30, sefoperazona %45, seftazidime %20 oranında; Engin¹⁵ ve ark.ları Gram negatif basillerde sefoperazona %44 oranında direnç saptamışlardır.

Çalışmamızda kinolonlara karşı saptanan direnç oranının sefalosporinlerdekinden önemli oranda düşük olduğu görülmüştür. Gram negatif bakterilerde

Özerol ve ark.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve kinolonların in vitro etkilerinin karşılaştırılması

sefalosporinlere %10.8-27.6, kinolonlara ise %1.2-3 arasında direnç saptanmıştır. Stafilocoklar için bu değerler sırasıyla %12.3-17.1 ve %3.7-8.5 olarak bulunmuştur.

Gram negatif bakteriler arasında heriki gruptaki antimikrobikler için en yüksek direnç oranları *Enterobacter* türlerinde saptanmıştır.

Sefalosporinler arasında en fazla sefoperazona direnç rastlanırken, kinolonlarda ofloksasin ve siprofloksasin en etkili antimikrobikler olarak bulunmuştur.

Koagulaz pozitif stafilocoklarda en fazla direnç sefoperazona, koagulaz negatiflerde ise seftazidime karşı saptanırken kinolonlardan ofloksasin ve siprofloksasine çok düşük oranlarda direnç

bulunmuştur.

Bulgularımız değerlendirildiğinde genel olarak her iki grup antimikrobiğe karşı saptadığımız direnç oranlarının, diğer araştırmacıların bulduklarından daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedenleri incelemeye aldığımız suşların poliklinik hastalarından izole edilmiş olması ve bölgemizde bu antimikrobiklerin sık kullanılmaması olabilir.

Sonuç olarak heriki bakteri grubuna karşı kinolonların etkinliği sefalosporinlerden daha iyi bulunmuştur. Kinolonlar arasında da siprofloksasin ve ofloksasinin etkinliklerini önemli oranda korudukları saptanmıştır.

Tablo I. Denenen antimikrobiklerin toplam 684 bakteri suşuna karşı in vitro etkileri.

Antimikrobikler	Gram negatif basil (n=333)		Stafilocok (n=351)	
	Dirençli suş sayısı	%	Dirençli suş sayısı	%
Sefoperazon (CFP)	92	27.6	54	15.4
Sefotaksim (CAZ)	48	14.4	44	12.5
Seftizoksım (ZOX)	45	13.5	51	14.5
Seftazidim (CAZ)	38	11.4	60	17.1
Seftriakson (CRO)	36	10.8	43	12.3
Norfloksasin (NOR)	11	3.3	24	6.8
Pefloksasin (PEF)	10	3.0	30	8.5
Ofloksasin (OFX)	4	1.2	14	4.0
Siprofloksasin (CIP)	4	1.2	13	3.7

Tablo II. Direnç oranlarının Gram negatif basiller arasındaki dağılımı.

Antimikrobikler	E.coli (n=190)	Pseudomonas (n=50)	Enterobacter (n=46)	Proteus (n=41)	Klebsiella (n=6)
Sefoperazon	29.5	18	54.4	4.9	0
Sefotaksim	12.1	18	30.4	4.9	0
Seftizoksım	12.1	14	28.3	2.4	0
Seftazidim	11.1	10	19.6	7.3	0
Seftriakson	10.5	10	21.7	2.4	0
Norfloksasin	0.5	6	15.2	0	0
Pefloksasin	0.5	10	8.6	0	0
Ofloksasin	0	2	6.5	0	0
Siprofloksasin	0	2	6.5	0	0

Özerol ve ark.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve kinolonların in vitro etkilerinin karşılaştırılması

Tablo III. Direnç oranlarının stafilokoklar arasındaki dağılımı.

Antimikrobikler	Koagülaz (+) Stafilokok (n=167)	Koagülaz (-) Stafilokok (n=184)
Sefoperazon	23.4	8.2
Sefotaksim	11.4	13.6
Seftizoksım	10.8	17.9
Seftazidim	13.8	20.1
Seftriakson	10.8	13.6
Norfloksasin	6	7.6
Pefloksasin	5.3	11.4
Ofloksasin	1.8	6
Siprofloksasin	1.2	6

KAYNAKLAR

1. Frydman AM, Roux YL, Lefebvre MA, Djebbar F, Fourtillan JB, Gaillot J. Pharmacokinetics of pefloxacin after repeated intravenous and oral administration (400 mg bid) in young healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17 (suppl B): 65-79.
2. Pichler HET, Diridl G, Stickler K, Wolf D. Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea. *Am J Med* 1987;82(suppl 4A): 329-361.
3. Yao JDC, Moellering RC. Antibacterial agents. In *Manual of Clinical Microbiology* Balows A, Hausler WJ, Herrman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. 5th ed. Am Soc for Microbiol, Washington, DC 1991:1065-1098.
4. Wolff MJ. Use and misuse of antibiotics in Latin America. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):346-51.
5. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 4th ed. Villanova, Pa M2-A4. *NCCLS* 10(7):1991.
6. Kumarasinghe G, Liew HY, Chow C. Antimicrobial resistance: patterns and trends in the National University Hospital, Singapore (1989-1991). *Malays J Pathol* 1992;14(2):95-103.
7. Giedrys-Kalemba S; Biliska I. Susceptibility of microorganisms to ofloxacin. *Med Dosw Mikrobiol* 1993;45(1):119-21.
8. Mroz E, Jankowski S, Bartelmus J, Grzybek-Hryniewicz K, Ruczkowska J, Starek J, Boratynska M. Susceptibility in vitro to certain quinolones of gram-negative bacteria and gram-positive cocci causing urinary tract infections. *Med Dosw*

Mikrobiol 1993;45(1):115-8.

9. O'hara MD, Felmingham D, Ridgway GL, Gruneberg RN. The comparative in vitro activity of twelve 4-quinolone antimicrobials against enteric pathogens. *Drugs Exptl Clin Res* 1985;1(4):253-257.
10. Nazlıcan Ö, Şengöz G, Yetişkul F, Tözalgan Ü, Öztürk A. İdrar örneklerinden izole edilen pseudomonas cinsi bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 61.
11. Nazlıcan Ö, Şengöz G, Tözalgan Ü, Yetişkul F, Mamçu D. İdrar kültürlerinden izole edilen 136 E.coli suşunun üriner enfeksiyon tedavisinde sık kullanılan beta-laktamaz inhibitörlü penisilinlere ve kinolonlara duyarlılığının araştırılması. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 31.
12. Okan G, Barış A, Bakır G, Topaloğlu S. Cefaperazon/sulbactam kombinasyonunun cefoperazona dirençli Gram negatif patojenlere in vitro etkisi. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 158.
13. Mutlu G, Gültekin M, Özer M. Üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen Escherichia coli suşlarının beta-laktamaz etkinlikleri ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılıkları. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 29.
14. Karabiber N, Karahan M, Kılıç H. T.Y.İ.H. 1993 yılı hastane izolatu olan Gram negatif çomakların in vitro antibiyotik direnci. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 300.
15. Engin A, Menteş B, Türet S. Clinical experience with sulbactam/cefoperazone in critical surgical infections. *Current Therapeutic Research* 1991; 49(6): 989-997.

Yazışma adresi: Yrd. Doç.Dr.İ.Halil ÖZEROL
İnönü Ün.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD
44300 MALATYA