

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Pseudomonas aeruginosa Suşlarının İsepamisin ve Amikasine Duyarlılıkları

Turan GÜNDÜZ(*), Süheyla SÜRÜCÜOĞLU(*), Semra KURUTEPE(*),
Ümit ALGÜN(**), Beril ÖZBAKKALOĞLU(*)

(*) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa
(**) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Aminoglikozid grubu antibiyotikler Gram negatif bakterilerin etken olduğu ağır ve yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda tercih edilen antibiyotiklerdir. Buna karşın aminoglikozidleri modifiye eden enzimler yolu ile bunlara karşı gelişen direnç önemli bir sorun oluşturmaktadır. İsepamisin, bu enzimlere daha dirençli olan yeni bir aminoglikozittir.

Bu çalışmada Ocak-1999 ile Aralık-2001 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatırılarak veya ayaktan tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 150 Pseudomonas aeruginosa suşu değerlendirilmeye alınmıştır.

İncelenen 150 P. aeruginosa suşunun, isepamisin ve amikasine duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. İncelenen suşların 144'ünün (%96) hem isepamisine hem de amikasine duyarlı olduğu bulunmuştur. Altı suşun ise her iki antibiyotiğe birden dirençli olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Pseudomonas aeruginosa, isepamisin ve amikasine duyarlılık

SUMMARY

Susceptibility to Isepamicin and Amikacin of Pseudomonas aeruginosa Strains Isolated from Various Clinical Samples

In serious and life-threatening infections caused by Gram-negative bacteria, aminoglycoside group antibiotics are preferred. However, the resistance to these antibiotics is an important problem. Isepamicin is a new aminoglycoside which is more resistant to these enzymes. In this study, 150 Pseudomonas aeruginosa strains isolated from various clinical samples of patients treated at Celal Bayar University, between January 1999 and December 2001, have been evaluated. The susceptibility of the 150 P. aeruginosa strains to isepamicin and amikacin have been examined by Kirby-Bauer disc diffusion method. One hundred and forty four of the strains examined (96%) have been found to be sensitive to both isepamicin and to amikacin. On the other hand six of them have been shown to be resistant to both antibiotics.

Key Words: Pseudomonas aeruginosa, isepamicin ve amikacin susceptibility

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, özellikle yoğun bakım ünitelerinde üriner sistem, solunum sistemi ve yara infeksiyonlarına neden olan bir patojendir. Bir çok antibiyotiğe direnç göstermesi ve yeni antibiyotiklere de hızla direnç geliştirebilmesi nedeniyle yol açtığı infeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Değişik çalışmalarda hastane infeksiyonlarının % 8-25'inden bu bakterinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu durum özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve nütropenik hastaların izlendiği birimler-

de daha ön plana çıkmaktadır (1). Antibiyotik direnç paterninin hastaneden hastaneye, hatta servisten servise değişiklik gösterebilmesi nedeni ile, özellikle ampirik tedavi gereken durumlarda klinisyenlere yol gösterebilmesi amacıyla, her hastanede bu tür dirençli bakterilerin duyarlılık paternlerinin surveyansı gereklidir.

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozidlerin yeri büyüktür. Bu grup içinde isepamisin aminoglikozidleri modifiye eden birçok enzime daha dirençli olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmanın

amacı infeksiyon etkeni olarak izole edilen P. aeruginosa suşlarına karşı isepamisin ve amikasinin etkinliğini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada Ocak-1999 ile Aralık-2001 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatırılarak veya ayaktan tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 150 P.aeruginosa suşu değerlendirilmiştir. İncelenen suşların isepamisin ve amikasinine duyarlılıkları National Commitee for Clinical and Laboratory Standarts (NCCLS) standartlarına uygun olarak Mueller Hinton agarda amikasin (30 mg, Oxoid), isepamisin (30 mg, MAST Diagnostic) diskleri kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Her iki antibiyotik için de duyarlılık zon çapının ölçülmesinde 17 mm sınır değer olarak alınmıştır(2).

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 150 P. aeruginosa suşunun, izole edildiği klinik örneklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. P.aeruginosa suşlarının izole edildiği örneklere göre dağılımı.

Klinik Örnek	n (sayı)	%
Kulak süürüntüsü	44	29.4
Endotrakeal aspirat	31	20.7
Kan	27	18.0
Yara	18	12.0
İdrar	11	7.3
Balgam	10	6.6
Kateter ucu	9	6.0
Toplam	150	100.0

İzolatların 64'ü (%42.6) anestezi yoğun bakım (AYB) ünitesinden yatan hastalardan elde edilmiştir. Diğer izolatların kliniklere göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. P.aeruginosa suşlarının izole edildiği kliniklere göre dağılımı.

lımı.

Klinik	n (sayı)	0%
AYB	65	43.3
KBB	44	29.4
Cerrahi kliniği	13	8.6
Dermatoloji	8	5.3
Dahiliye servisi	8	5.3
Çocuk servisi	7	4.7
Göğüs servisi	5	3.4
Toplam	150	100.0

İncelenen suşların 144 (%96)'sının hem isepamisine hem de amikasinine duyarlı olduğu bulunmuştur. Altı suşun ise her iki antibiyotiğe birden dirençli olduğu gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. İzolatların isepamisin ve amikasinine in vitro duyarlılıkları

	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Amikasin	144 (%96)	-	6 (% 4)
İseпамisin	144 (%96)	-	6 (% 4)

Dirençli izolatlardan ikisi kandan, ikisi cerrahi yara infeksiyonundan, ikisi de kulak infeksiyonundan soyutlanmıştır.

TARTIŞMA

Aminoglikozid grubu antibiyotikler Gram negatif bakterilerin etken olduğu ağır ve yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda tercih edilen antibiyotiklerdir. Buna karşın aminoglikozidleri modifiye eden enzimler yolu ile bunlara karşı gelişen direnç önemli bir sorun oluşturmaktadır. İseпамisin, bu enzimlere daha dirençli olan yeni bir aminoglikoziddir.

Önceleri SCH 21420, ya da 1-N-HAPA Gentamisin B olarak adlandırılan isepamisin, yapısal ve fonksiyonel olarak amikasinine benzerlik gösteren, fakat tip I 6'-asetiltransferaz üreten suşlara karşı daha etkin olan yeni geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (3). Aminoglikozid inaktive edici enzimler karşısında yüksek düzeyde bir stabiliteye, böbrek ve iç kulak

üzerinde düşük düzeyli bir toksisiteye sahiptir. İse-pamisin diğer aminoglikozidler gibi bakterilerde ri-bozomlara bağlanarak protein sentezi evresinde mRNA'nın yanlış okunmasına ve bunun sonucunda bakteri ölümüne yol açmaktadır. Bakterinin sentezle-diği anormal yapıdaki proteinler, hücre membranının aminoglikozide karşı daha geçirgen olmasına, böyle-ce hücreye daha fazla aminoglikozid girmesine ve hücre bileşenlerinin dışarı sızmasına, sonuçta hızlı bir bakterisidal etkiye yol açmaktadır (4, 5). Bu ila-ca karşı gelişen direnç mekanizmalarından permeabilite mutasyonlarına ek olarak, isepamisini inakti-ve etme kapasitesine sahip olan modifiye edici en-zimler de (ANT(4')-I, ANT(4')-II ve APH(3')-IV) so-rumludur. İse-pamisin spektrumu, yüksek enzim stabilitesine sahip başka bir aminoglikozid olan ami-kasinin etki spektrumu ile büyük bir benzerlik gös-termektedir(6).

P. aeruginosa suşlarında isepamisin ve amikasinine karşı direnç oranları birbirine yakındır. Aminogliko-zid antibiyotiklere karşı gözlenen direnç fenotipleri tamamen bu antibiyotiklere karşı dirençte rol oynayan mekanizmaların bir yansımasıdır. *P. aerugino-sa*'da aminoglikozidlere karşı dirençte permeabilite değişikliği önemli rol oynamakta ve bu mekanizma ile tüm aminoglikozidlere karşı direnç gelişmektedir (7).

Ülkemizde aminoglikozidlere karşı direnç mekaniz-malarının araştırıldığı, 15 merkezli bir çalışmada *P. aeruginosa*'da en yaygın olan direnç mekanizması-nın permeabilite değişikliği olduğu saptanmıştır. Bu-nun dışında gentamisin (G) ve tobramisin (T)'e di-renç oluşturan ANT(2'')-I (%40), netilmisin (N), G ve T'ye direnç oluşturan AAC(6')-II (% 29.3), N, T, amikasin (A) ve isepamisin (I)'e direnç oluşturan AAC(6')-III (%19,3) ve G'ye direnç oluşturan AAC(3)-I (%16,6) enzimlerinin rol oynadığı gözlen-miştir. Ayrıca izolatların bir çoğunda permeabilite değişikliği ile birlikte bu enzimlerden birinin birlik-te bulunma oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Gür ve ark(5)'nin yaptığı bir çalışmada 193 *P. aeru-ginosa* suşundan 72'sinin (%37.3) amikasinine, 68'si-nin (%35.2) isepamisine dirençli olduğunu bulun-muştur. Gülseren ve ark (8)'nin 1996 yılında, 748 yoğun bakım izolatında yaptıkları çalışmada ami-kasin ve gentamisine direnç % 74,1 bulunmuştur.

1404 yoğun bakım izolatında yapılan çok merkezli çalışmada *P. aeruginosa* için % 51,9 olarak bulun-muştur (9). Cerrahi, ve yoğun bakım ünitelerinde *P. aeruginosa*'nın amikasin ve isepamisine duyarlılığı-nın karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, amikasi-ne direnç %22.3, isepamisine ise %28.4 olarak bil-dirilmiştir (10). Batın içi infek-siyonların ve alt so-lunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde amikasin ile isepamisinin etkinliği ve güvenilirliğinin değ-lendirildiği 2 ayrı çalışmada bu iki antibiyotik ara-sında anlamlı bir fark saptanmamıştır (11, 12).Ayrı-ca Viganò ve ark. (13)'nin 175 hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada amikasinin etkinliği % 95, ise-pamisinin ise % 98 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda *P. aeruginosa* suşlarından 144'ünün (%96) hem isepamisine hem de amikasi-ne duyarlı olduğu bulunmuştur. Altı suşun ise (% 4) her iki antibiyotiğe birden dirençli olduğu gösteril-miştir.

Amikasin ve isepamisin için bulunan benzer direnç oranları, *P. aeruginosa*'da Türkiye'de saptanmış olan permeabilite ve AAC(6')-III enzimleri ile açık-lanabilir.

Aminoglikozidlere direnç mekanizmalarının ince-lendiği çalışmalarda aminoglikozidlere dirençten sorumlu en sık rastlanan beş enzim: ANT(2'')-I(GT), AAC(3)-II (GTN), AAC(6')-I (TNA), AAC(6')-IV (GTNA), AAC(6')-III (TNAI)'dür. Birkaç enzimin bir arada bulunması ile tüm ami-noglikozidlere dirençli izolatlar görülebilmekte-dir(14).

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar da her iki an-tibiyotiğin *P. aeruginosa* üzerine benzer etkinlikte olduğunu ve *Pseudomonas* kaynaklı infeksiyonların tedavisinde isepamisinin amikasin kadar güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak direnç paternlerinin merkezler arasında değişiklik göstere-bilmesi nedeni ile özellikle hastane infeksiyonu et-kenleri için antimikrobiyal direnç surveyansının önemi göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Gülseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S ve ark: Surveil-lance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospi-

- tals. Comparasion to previous three years. J Chemother 12: 294 (2000).
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standart for Antimicrobial Disk Suspectibility Tests. Six edition, NCCLS Vol 17, No 1(1997)
3. Tod M, Padoin C, Petitjean O: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin. Clin Pharmacokinet 38:205 (2000)
4. Gür D: İseпамisin, Mikrobiyolojik özellikleri. Hast İnfeks Derg 5 (suppl 1):3 (2001).
5. Gür D, Tutar İ, Vardar ünlü G ve ark: İseпамisinin hastane izolatu Gram-negatif bakterilere karşı in vitro etki-si. Hast İnfeks Derg 5 (suppl 1): 19 (2001).
6. O'hara K, Nakamura A, Sawai T at al: The resistance of recent clinical isolates against isepamicine, other aminoglycosides and injectable beta-lactams. Jpn J Antibiot 53:46 (2000).
7. Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS at al:The aminoglycoside Resistance Study groups, The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area, A reflection of aminoglycoside usage patterns? Clin infect Dis 24(Suppl1): 46 (1967).
8. Gülseren F, Mamıkođlu L, Öztürk S ve ark: Surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals Comparasion to previous three years. J Chemother 12: 294 (2000).
9. Yücesoy M, Yuluđ N, Kocagöz S ve ark: Antimicrobial resistance of Gram- negative isolates from intensive care unitis in Turkey. J Antimicrob Chemother 43: 373 (1999).
10. Vincent P, Vachee A, Izard D.Sensivityof Pseudomonas aeruginosa to amikacin and to isepamicin in surgery and in intensive care. Pathol Biol (Paris) 45:771
11. Leal Del Rosal P: The efficacy and safety of isepamicin compared with amikacin in the treatment of intra-abdominal infections. J Chemoter 7 (Suppl 2): 143 (1995).
12. Covi M, Velluti G: Comparasion of the efficacy and safety of isepamicin and amikacin in the treatment of acute lower respiratory tract infections caused by Gram negatif organisms. J Chemoter 7 (Suppl 2): 137(1995).
13. Viganö A, Prıncıptı N: Arandomised comparison of isepamicin and amikacin in the treatment of bacterial infections in pediatric patients. J Chemoter 7 (Suppl 2): 95 (1995).
14. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH: Gram-negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları. Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. Flora 5: 168(2000)