

Klinik Örneklerden İzole Edilen Gram Negatif Çomaklarda İzepamisin Antibakteriyel Aktivitesinin Diğer Aminoglikozidlerle Karşılaştırılması

Ülkü ALTOPARLAK(*), Ahmet ÖZBEK(*), Ferda AKTAŞ(*)

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

ÖZET

Aminoglikozidler, Gram negatif infeksiyonlar başta olmak üzere antimikrobiyal tedavide önemli bir role sahiptir. İyi bilinen toksisitetlerine rağmen, antibiyotik kombinasyon tedavilerine uygunlukları, iyi bir antibakteriyel etkiye sahip olmaları ve tedavi sırasında direnç gelişmesinin az olmasından dolayı tercih edilmektedirler. Konsantrasyona bağlı bakterisidal aktivite ve uzamış post-antibiyotik etkileri, aminoglikozidleri günümüzde en sık kullanılan antibiyotikler arasına sokmuştur. SCH 21420 veya 1-N-HAPA Gentamisin B olarak bilinen izepamisin yeni ve geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bu çalışmada değişik klinik örneklerden izole edilen farklı cinslerden 304 Gram negatif bakterinin izepamisin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, ve amikasin duyarlılıkları NCCLS standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Bakterilerin %63.8'i (n:194) *Escherichia coli*, %12.5'i (n:38) *Klebsiella* spp., %9.9'u (n:30) *Pseudomonas* spp., %6.6'sı (n:20) *Enterobacter* spp., kalan %7.2'si (n:22) *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella paratyphi A* ve *Providencia* spp. olarak belirlenmiştir. Bu bakterilerin duyarlılık yüzdeleri, amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve izepamisin için sırasıyla %87.8, %66.5, %84.9, %65.1 ve %94.7 olup buna göre bakterilerin en duyarlı olduğu aminoglikozid izepamisin iken, en dirençli oldukları aminoglikozidin ise tobramisin olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, izepamisinin Gram negatif enterik ve non-fermentatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde uygun bir seçenek olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gram negatif çomak, izepamisin, antibiyotiklere duyarlılık

SUMMARY

Comparison of the Antibacterial Activity of Isepamicin with that of other Aminoglycosides on the Gram negative Bacilli Isolated from Clinical Specimens

Aminoglycosides have a significant role in the antimicrobial therapy, especially for the treatment of Gram negative infections. Despite their well-known toxicity, aminoglycosides are preferred because they are suitable for the combination of the antibacterial therapy, and they have a good antibacterial efficiency and a limited tendency toward of the development of resistance during therapy. The concentration-dependent bactericidal activity and prolonged post-antibiotic effect of aminoglycosides have provided that they are widely used for antibacterial therapy. Isepamicin which is previously known SCH 21420 or 1-N-HAPA Gentamicin B is a novel broad-spectrum aminoglycoside. In this study, antibacterial susceptibilities of 304 Gram negative bacteria isolated from various clinical specimens against isepamicin, gentamicin, tobramycin, netilmicin, and amikacin were investigated by disk diffusion method in accordance with NCCLS standards. Distribution of 304 strains were 63.8 (n:194) *E. coli*, 12.5% (n:38) *Klebsiella* spp., 9.9% (n:30) *Pseudomonas* spp., 6.6% (n:20), *Enterobacter* spp., and 7.2 (n:22) *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella paratyphi A* and *Providencia* spp., The ratios of antibiotic susceptibility of these bacteria were found as following: for amikacin 87.8%, gentamicin 66.5%, netilmicin 84.9%, tobramycin 65.1%, and isepamicin 94.7%. Thus, the most affective antibiotic to the bacteria was isepamicin, and the least affective one was tobramycin. In conclusion, isepamicin is a suitable alternative antibiotic for the treatment of Gram negative enteric- and non fermentative bacterial-infections.

Key words: Gram negative bacilli, isepamicin, antibacterial susceptibility.

GİRİŞ

Aminoglikozidler, özellikle ağır Gram negatif infeksiyonların tedavisinde başta olmak üzere antimikro-

biyal tedavinin başlıca kaynaklarından olup, antibiyotik kombinasyon tedavilerinde tercih edilmektedir. Toksikiteleleri iyi bilinmesine rağmen, iyi bir bakteri-

sidal etkiye sahip olmaları ve direnç gelişiminin az olması sebebiyle yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca çeşitli faktörler, özellikle konsantrasyona bağlı bakterisidal aktivite ve uzamış post-antibiyotik etkileri aminoglikozidlerin, günde tek doz ve etkin bir şekilde kullanılmasına da fırsat tanımıştır. Günde tek doz kullanılması, bu antibakteriyellerin toksisite-lerini de önemli ölçüde azaltmıştır (1). Önceleri SCH 21420 veya 1-N-HAPA Gentamisin B olarak bilinen izepamisin yeni ve geniş spektrumlu bir aminoglikoziddir. İzepamisin aminoglikozidleri inaktive edici enzimler karşısında yüksek derecede dayanıklılığa sahip olup, böbrek ve iç kulak üzerinde çok daha az toksiktir. İzepamisin spektrumu yüksek enzim stabilitesine sahip diğer bir aminoglikozid olan amikasin ile büyük benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarla sefalosporinler, penisilinler, karbapenemler ve fluorokinolonlar gibi geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlarla sinerjik etki gösterdiği bulunmuştur. A.B.D’nde “Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi” (NCCLS) izepamisinin antimikrobiyal özelliklerinden dolayı hastanelerde veya aminoglikozidlere direnç gelişen bölgelerde alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. (2). İzepamisin farmakokinetiği yeni doğan, çocuk, erişkin, yaşlı ve böbrek bozukluğu olan insan popülasyonlarında yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır. Bunlara göre ilaç kas içine uygulama sonrasında tamamen emilir. Emilen ilaç metabolize olmaz ve plazma ile idrarda bulunan ilacın tümü değişmemiş izepamisin şeklindedir. Tamamen böbrek yoluyla atılır. Bu da böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun böbrek hasarının derecesine göre ayarlanmasını gerektirir (3).

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Azizye Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na gönderilen klinik örneklerden izole edilen Gram negatif bakterilere izepamisin etkinliği aminoglikozid grubu diğer antibiyotiklerle karşılaştırılmalı olarak araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Azizye Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na çeşitli klinik ve polikliniklerinden gönderilen örneklerden izole edilen 274 Gram negatif ve 30’u non-fermentatif çomak olmak üzere toplam 304 suş çalışma kapsa-

mına alınmıştır. Bakterilerin tanımlanması amacıyla Triple Sugar Iron Agar (TSI), indol hareket man- nit agar, üre agar, Simon’s sitrat agar besiyerlerine ekim yapılmıştır. Enterobacteriaceae üyesi Gram negatif bakterilerin bu şekilde tür tanısı yapıldıktan sonra TSI agarda üreyen fakat asit ve gaz oluşturmayan bakteriler non-fermentatif olarak değerlendirilerek, oksidaz ve katalaz özellikleri incelenmiştir. Bakterilerin saf kültürlerinden Mueller-Hinton buyyona ekimler yapılarak McFarland 0.5 bulanıklığına ulaşıldıktan sonra, steril pamuklu silgiçle standart yöntemlere uygun olarak hazırlanmış Mueller-Hinton agar besiyerleri yüzeyine yayılıp, 6’lı disk dağıtıcısı yardımıyla diskler dizilmiştir (4, 5). Ekim yapılan besiyerlerinin 37 °C’de inkübasyonunu takiben zon çapları NCCLS (M 100-S9-1999)’e göre değerlendirilmiştir. Amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve izepamisin standart diskleri (Oxoid) kullanılmıştır. İzepamisin antimikrobiyel zon çapları 14 mm’ye eşit veya daha az olduğunda dirençli, 15-16 mm olduğunda orta duyarlı ve 17 mm’ye eşit veya daha fazla olduğunda ise duyarlı olarak değerlendirilmiştir.(6)

BULGULAR

İzole edilen bakterilerin %63.8’i E. coli, %12.5’i Klebsiella, %9.9’u Pseudomonas, %6.6’sı Enterobacter, kalan %7.2’si Proteus, Serratia, Citrobacter, Salmonella paratyphi A ve Providencia olarak tanımlanmıştır.

Üreme tespit edilen klinik örneklerin %67.1’i idrar, %11.8’i kan, %7.9’u yara, %5.9’u trakeal aspirat, %3.3’ü apse, %1.9’u vajen, %0.7’si BOS, %0.7’si gaita ve %0.7’si idrar sondasıydı (Tablo 1).

Tüm bakterilerde en az direncin tespit edildiği antibiyotik izepamisin olup dirençlilik % 4.6 olarak belirlenmiştir. Bunu sırasıyla amikasin (%8.6), netilmisin (%11.2), tobramisin (%16.5), gentamisin (%31.6) izlemiştir (Tablo 2). Duyarlılık oranları göz önüne alındığında, amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve izepamisin için bu oranlar sırasıyla %87.8, %66.5, %84.9, %65.1 ve %94.7 olup buna göre bakterilerin en duyarlı olduğu antibiyotik izepamisin iken en az duyarlı oldukları antibiyotik ise tob-

Tablo 1. Gram negatif çomaklar ve izole edildikleri klinik örnekler

	İdrar	T.A.*	Vajen	BOS**	Kan	Gaita	Apse	İ.S.***	Toplam
E. coli	156	6	-	-	14	-	6	2	194
Klebsiella	18	4	4	-	6	-	4	-	38
Enterobacter	10	6	2	-	-	-	-	-	20
Pseudomonas	16	2	-	2	2	-	-	-	30
Proteus	2	-	-	-	6	-	-	-	8
Serratia	2	-	-	-	2	-	-	-	6
Citrobacter	-	-	-	-	4	-	-	-	4
Salmonella P.A.	-	-	-	-	-	2	-	-	2
Providencia	-	-	-	-	2	-	-	-	2
Toplam	204	18	6	2	36	2	10	2	304

*: Trakeal aspirat, **: Beyin omurilik sıvısı, ***: İdrar sondası

Tablo 2. Klinik örneklerden izole edilen gram negatif çomakların aminoglikozitlere duyarlılıkları

	Amikasin			Gentamisin			Netilmisin			Tobramisin			İzepamisin		
	Du	Di	Od	Du	Di	Od	Du	Di	Od	Du	Di	Od	Du	Di	Od
E. coli	179	9	6	138	49	7	175	17	2	134	18	42	192	2	-
Klebsiella	28	7	3	25	11	2	24	10	4	16	14	8	34	4	-
Enterobacter	16	4	-	14	6	-	16	4	-	12	4	4	18	2	-
Pseudomonas	22	6	2	18	12	-	18	8	4	22	8	-	22	6	2
Proteus	8	-	-	4	4	-	6	-	2	4	4	-	8	-	-
Serratia	4	-	-	4	-	-	4	-	-	4	-	-	4	-	-
Citrobacter	6	-	-	4	2	-	6	-	-	4	2	-	6	-	-
Salmonella P.A.	2	-	-	-	2	-	2	-	-	-	-	2	2	-	-
Providencia	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Toplam	267	26	11	202	96	6	258	34	12	198	50	56	288	14	2

Du: Duyarlı

Di: Dirençli

Od: Orta Duyarlı

ramisindir.

TARTIŞMA

İzepamisin, etki, spektrum ve farmakokinetik özellikleri ile amikasine benzeyen modifiye bir Gentamisin B molekülüdür. Bununla beraber izepamisinin günümüzdeki aminoglikozid inaktive edici enzimlere karşı daha geniş stabilitesi, önceden belirlenebilir farmakokinetiği, daha düşük toksisite riski ve diğer geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlarla birlikte gösterdiği kuvvetlendirilmiş aktivitesi, amikasinin daha az etkili hale geldiği bölgelerde, izepamisini antimikrobiyal ilaç grubunun değerli bir üyesi haline getirmektedir (2).

Jones'in (2)'un Gram negatif bakterilerde izepamisin ve amikasinin etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada, izepamisinin E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter ve Serratia marcescens'e daha etkili olduğu, buna karşılık Proteus, Providencia ve Morganella

morganii'nin amikasine daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda ise E.coli, Klebsiella ve Enterobacter suşlarında izepamisin daha etkili iken, izole ettiğimiz diğer Gram negatif bakteriler üzerinde izepamisin ve amikasin eşdeğer oranda etkinlik göstermiştir. Deguchi ve ark.(7) Gram negatif bakterilere izepamisinin antibakteriyel etkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada E. coli, Citrobacter diversus, Klebsiella, Enterobacter ve Proteus mirabilis'de direnç tespit edememişler, Pseudomonas aeruginosa, Providencia spp., Morganella morganii, Proteus vulgaris, Serratia ve Citrobacter freundii izolatlarında dirençli suşlar izlemişler, fakat bu dirençli suşların sayısının diğer aminoglikozidlere dirençli suş sayısından daha az olduğu sonucunu elde etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda birçok antibakteriyel ilaca dirençli Gram negatif bakterilere karşı izepamisin yeterince etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Yaptığımız çalışmada, E. coli, Klebsiel-

la, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* suşların-da izepamisin direnci sırasıyla %1.0, %10.5, %10.0, %20 olarak bulunurken, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Salmonella paratyphi A* ve *Providencia* suşlarında direnç saptanmamıştır. Bunun yanı sıra *E. coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* suşları arasında izepamisine dirençli suş sayısı diğer tüm aminoglikozidlere dirençlilerden az iken, *Pseudomonas* suşlarında izepamisin ve amikasin dirençli suş sayısı eşit olarak bulunmuştur. Qadri ve ark.(8)'nin izepamisinin in vitro aktivitesini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, stafilokok ve birçok *Enterobacteriaceae* üyesine karşı amikasin eşdeğer veya bir miktar daha yüksek etkinliği olduğunu bulmuşlardır. Bununla beraber *Serratia marcescens*, *Enterobacter* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı daha etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır. O'Hara ve ark. (9) yaptıkları çalışmada izepamisine duyarlılık oranlarını *Proteus* suşlarında %98, *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında %96 olarak bulmuşlardır. Vincent ve ark. (10)'nın yoğun bakım ve cerrahi ünitelerinden elde ettikleri 197 *Pseudomonas* suşu üzerinde yaptıkları çalışmada amikasin %22.3, izepamisine %28.4 direnç bulmuşlardır. Çalışmamızda amikasin ve izepamisine dirençli *Pseudomonas* suşlarının oranları %20 ve %13.3 olarak belirlenmiştir. Vanhoof ve ark. (11) kandan izole edilen 1102 Gram negatif bakteri suşları üzerinde aminoglikozid direncini saptama amacıyla yaptıkları çalışmada direnç oranlarını %5.9, %7.7, %7.5, %2.8 ve %1.2 olarak saptamışlardır. Bizim kan kültürlerinde direnç oranları ise amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve izepamisin için sırasıyla %9.1, %31.8, %13.6, %9.1 ve %4.6 idi. Kurutepe ve ark. (12)'nin üriner infeksiyonlarda izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada *Enterobacteriaceae* üyeleri için antibiyotik duyarlılığı oranları netilmisin, amikasin ve gentamisin için sırasıyla %95.7, %95, %90.7 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde bu oranlar amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve izepamisin için sırasıyla %90.9, %70.2, %87.2, %67.0, %96.8 olarak bulunmuştur. Kurutepe ve ark. (12) yine aynı çalışmada *E. coli*'de netilmisin, amikasin ve gentamisin duyarlılığını sırasıyla %97.3, %98.2, %92.9 olarak izlerken biz, amikasin, gentamisin, netilmisin,

tobramisin ve izepamisin için duyarlılığı sırasıyla %94.2, %71.7, %91.0, %70.5 ve %98.7 olarak tespit ettik. *Pseudomonas* suşları için Kurutepe ve ark. amikasin, gentamisin ve netilmisin için etkinliği sırasıyla %80, %70 ve %40 olarak bulurlarken biz, amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve izepamisin için sırasıyla %75, %62.5, %50, %75 ve %87.5 olarak izledik.

Sonuç olarak izepamisin geniş spektrumu, diğer aminoglikozidlere göre daha yüksek etkinliği nedeniyle Gram negatif enterik bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde uygun bir seçenektir.

KAYNAKLAR

- 1- Beaucaire G:** The role of aminoglycosides in modern therapy. *J Chemother* 7:111 (1995).
- 2- Jones RN:** Isepamicin (SCH 21420, 1-N-HAPA Gentamicin B): Microbiological characteristics including antimicrobial potency and spectrum of activity. *J Chemother* 7:7 (1995).
- 3- Barr WH, Colucci R, Radwanski E, Zampaglione N, Cutler D, Lin CC, Elliott M, Afrime MB:** Pharmacokinetics of isepamicin. *J Chemother* 7:53 (1995).
- 4- Ferraro MJ, Gilligan PH, Saubolle MA, Weissfeld AS:** Bacteriology. "P R Murray, E J Baron, M A Pfaller, F C Tenover, R H Tenover (eds): Manual of Clinical Microbiology", p246-662, ASM Press, Washington DC (1995).
- 5- Woods GL, Washington JA:** Antibacterial susceptibility tests: Dilution and disk diffusion methods. "P R Murray, E J Baron, M A Pfaller, F C Tenover, R H Tenover (eds): Manual of Clinical Microbiology", p1327-1341, ASM Press, Washington DC (1995).
- 6- Barry AL, Thornsberry C, Jones RN, Gerlach EH:** Interpretive standards for disk susceptibility tests with Sch 21420 and amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 18:616 (1980).
- 7- Deguchi K, Yokota N, Koguchi M, Suzuki Y, Fukayama S, Ishihara R, Oda S, Tanaka S, Nakane Y, Fukamoto T:** Antibacterial activities of isepamicin against fresh clinical isolates of Gram-negative bacilli. *Jpn J Antibiot* 47:1053 (1994).
- 8- Qadri SM, Ueno Y, Tullo D, Saldin H:** In vitro activity of isepamicin (Sch 21420), a new aminoglycoside. *Chemotherapy* 41:14 (1995)
- 9- O'Hara K, Nakamura A, Sawai, Hosino K, Iwai Y, Nakamura S, Seto I:** The resistance of recent clinical isolates against isepamicin, other aminoglycosides and injectable beta-lactams. *Jpn J Antibiot* 53:46 (2000).
- 10- Vincent P, Vachee A, Izard D:** Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to amikacin and to isepamicin in surgery and in intensive care. *Pathol Biol* 45:771 (1997).
- 11- Vanhoof R, Nyssen HJ, Van Bossuyt E, Hannecart-Pokorni E:** Aminoglycoside resistance in Gram-negative blood isolates from various hospitals in Belgium and the

Ü. Altoparlak ve ark., Klinik Örneklerden İzole Edilen Gram Negatif Çomaklarda İzepamisinin Antibakteriyel Aktivitesinin Diğer Aminoglikozidlerle Karşılaştırılması

grand Duchy of Luxembourg. Aminoglycoside Resistance study Group. J Antimicrob Chemother 44: 483 (1999).
12- Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Değerli K, Özbilgin A,

Özbakkaloğlu B: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. İnfeksi Derg 12: 371 (1998).