

LORAKARBEPİN ÇEŞİTLİ BAKTERİ TÜRLERİNE İN VİTRO ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Zeynep GÜLAY, Meral KÜÇÜKGÜVEN, Nuran YULUĞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Çalışmamızda, karbasetim grubundan yeni bir antibiyotik olan lorakarbepin 50 *Escherichia coli*, 50 *Klebsiella pneumoniae*, 30 *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı; MSSA), 25 *Pseudomonas aeruginosa*, 25 *Acinetobacter baumannii*, olmak üzere klinik örneklerden izole edilen toplam 180 suş üzerindeki in vitro etkinliği değerlendirilmiştir. Deneye sonuçları incelendiğinde, duyarlılık açısından MSSA suşlarının önde geldiği ($MİK_{50}=1 \mu\text{g/ml}$), bunu sırası ile *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının izlediği görülmüştür. Buna karşın, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının tümü lorakarbepine yüksek oranda dirençli bulunmuştur ($MİK_{50} > 256 \mu\text{g/ml}$). Sonuçlarımız, lorakarbepin MSSA ve *E. coli* suşlarının etken olduğu komplikasyonsuz idrar yolları infeksiyonları ve diğer infeksiyonlarda uygulanabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Lorakarbepin, in vitro etkinlik, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Loracarbepin is a new beta-lactam agent of carbacephem group. In this study, the in vitro activity of loracarbepin was evaluated against a total of 180 strains which consisted of 50 *Escherichia coli*, 50 *Klebsiella pneumoniae*, 30 *Staphylococcus aureus* (methicillin sensitive; MSSA), 25 *Pseudomonas aeruginosa*, 25 *Acinetobacter baumannii*. Amongst these isolates, MSSA strains were the most susceptible to loracarbepin ($MİK_{50}=1 \mu\text{g/ml}$), and these were followed by *E. coli* and *K. pneumoniae*. On the other hand, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* isolates were universally resistant to this agent ($MİK_{50} > 256 \mu\text{g/ml}$). Our results suggest that, loracarbepin administration should be considered in uncomplicated urinary tract and other infections which are due to *E. coli* and MSSA.

Key words: Loracarbepin, in vitro activity, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

Lorakarbepin, karbasetimler olarak adlandırılan yeni bir beta-laktam grubunu ilk üyesidir (1). Karbasetimler, yapı olarak sefalosporinlere benzemektedir. Ancak, sefam halkasındaki ilk pozisyonda sülfür yerine metilen grubu içermeleri ile sefalosporinlerden ayrılırlar. Bu yapısal değişiklik karbasetimlerin kimyasal stabilitesini artırmaktadır (1,2).

in vitro olarak lorakarbepin *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ve *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* ve

Klebsiella pneumoniae gibi mikroorganizmaları etkili olduğu ve bunların yol açtığı solunum yolları, üriner sistem, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının sağaltımında kullanılabileceği bildirilmektedir (1, 3-6).

Çalışmamızda, lorakarbepin solunum ve idrar yolları infeksiyonlarından soyutulmuş çeşitli bakteri türlerine karşı in vitro aktivitesini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Suşlar: Çalışmaya idrar ve solunum yolu örneklerinden soyutulan 50 *Escherichia coli*, 50 *Klebsiella pneumoniae*, 30 metisiline duyarlı

Staphylococcus aureus (MSSA), 25 *Pseudomonas aeruginosa* ve 25 *Acinetobacter baumannii* suşu alındı. *E. coli* suşlarının 25'i (%50), *K. pneumoniae* suşlarının 35'i (%70), *S. aureus* suşlarının 10'u (%33), *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının tümü hastane kökenli idi. Bakterilerin tür tayinleri, boyama, üreme, hareket ve biyokimyasal özellikleri incelenerek yapıldı ve Vitek (bioMérieux) otomatize bakteri identifikasyon sistemi ile doğrulandı.

Antibiyotik duyarlılık testleri: Bakterilerin lorakarbefe duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine uyularak mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı (7). Bakterilerin üremesini engelleyen en düşük konsantrasyon minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak değerlendirildi (7). Benzer şekilde çalışmaya alınan aynı türden izolatların %90'ının üremesini engelleyen konsantrasyon MİK₉₀, %50'sinin üremesini engelleyen konsantrasyon da MİK₅₀ olarak belirlendi (7). MİK değeri ≤ 8µg/ml olan suşlar lorakarbefe duyarlı olarak değerlendirildi. Kalite kontrolü amacıyla *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Staphylococcus aureus* 25923 suşlarının da lorakarbef MİK değerleri saptandı.

BULGULAR

Lorakarbefin MSSA suşlarının % 93'üne, *E. coli* suşlarının %80'ine ve *K. pneumoniae* suşlarının %52'sine etkili olduğu saptadı. Buna karşın, solunum yolu örneklerinden soyutulan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına etkisiz olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Lorakarbefin çeşitli bakteri türlerine karşı in vitro etkinliği

Bakteri (sayı)	MİK ₅₀	MİK ₉₀	% duyarlı
<i>E. coli</i> (50)	4	64	80
<i>K. pneumoniae</i> (50)	8	>256	5
<i>P.aeruginosa</i> (25)	>256	>256	0
<i>A. baumannii</i> (25)	>256	>256	0
MSSA (30)	1	8	93

TARTIŞMA

Toplum kökenli idrar yolları infeksiyonlarının ve basit solunum yolu infeksiyonlarının sağaltımında oral antibiyotik kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu açıdan güvenle kullanılacak ajanların başında beta-laktam grubu antibiyotikler gelmektedir. Ancak, bunların sayısı da sınırlıdır. Çalışmamızda, oral uygulanabilen karbapenem grubundan bir beta-laktam antibiyotik olan lorakarbefin çeşitli bakteri türlerine karşı in vitro etkinliği değerlendirilmiştir. Lorakarbefe en duyarlı türün MSSA olduğu (MİK₅₀= 1µg/ml), bunu *E. coli* suşlarının izlediği gözlemlenmiştir (MİK₅₀= 4µg/ml). Benn ve arkadaşları (8), lorakarbef, sefalekssin, sefaklor, amoksisilin ve amoksisilin-klavulanatın çeşitli bakteri türlerine karşı etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, lorakarbefin *E. coli* suşlarına en duyarlı oral antibiyotik olduğunu, *K. pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* suşları ele alındığında ise etkinliğinin diğer antibiyotiklere eşdeğer olduğunu bildirmektedirler. Çalışmamızda da, deneye alınan *K. pneumoniae* suşlarının ancak yarısı lorakarbefe duyarlı bulunmuştur. Bu sonuç, bunların çoğunun solunum yollarından soyutulmuş hastane kökenli suşlar olmasına ve bu çalışmada ele alınmamakla birlikte beta-laktamaz üretimine bağlı olabilir. Çünkü lorakarbefin, diğer oral beta-

laktamlara kıyasla beta-laktamaz aktivitesine daha dayanıklı olduğu bildirilmesine rağmen (9), 1998 yılında yapılmış bir çalışmada, TEM grubu beta-laktamazlara oldukça duyarlı olduğu gösterilmiştir (10). Benzer şekilde, beta-laktamaz üretmeyen MSSA suşları lorakarbefe duyarlı iken, beta-laktamaz üretimi bu antibiyotiğin etkinliğini kısıtlamaktadır (8,11,12). Çalışmamızdaki MSSA suşlarının çoğunun lorakarbefe duyarlı olması, bu suşların beta-laktamaz üretmediğini veya üretimin

düşük düzeyde olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın, çalışmaya alınan *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının tümünün lorakarbefe dirençli olduğu görülmektedir. Bu sonuçlarımız diğer araştırmaların bulguları ile uyumludur (13,14). Sonuç olarak, lorakarbefin metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* suşlarının etkin olduğu ve oral tedavinin yeterli olduğu infeksiyonların sağaltımında etkili olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Cooper RDG. The carbacephems; a new beta-lactam antibiotic class. The American Journal of Medicine 1992; 92(supl 6A): 2-6.
- 2- Lees AS, Andrews JM, Wise R. The pharmacokinetics, tissue penetration and in vitro activity of loracarbef, a beta-lactam antibiotic of carbacephem class. J Antimicrob Chemother 1993; 32; 853-859.
- 3- Muller O, Wettich K. Comparison of loracarbef (LY 163892) versus amoxicillin in the treatment of bronchopneumoniae and lobar pneumoniae. Infection 1992; 20; 176-182.
- 4- Zeckel ML, Jacobson KD, Guerra FJ et al. Loracarbef (LY 163892) versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Clinical Therapeutics 1992; 14; 214-229.
- 5- Thorburn CE, Knott SJ, Edwards DJ. In vitro activities of oral beta-lactams at concentrations achieved in humans against penicillin susceptible and resistant pneumococci and potential to select resistance. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42; 1973-1979.
- 6- Roos K, Larsson P. Loracarbef versus phenoxymethyl penicillin in the treatment of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis. Scand J Infect Dis 1997; 29; 141-145.
- 7- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed, Approved standart, M7-A4, Wayne PA, 1997.
- 8- Benn RA, Fernandes CJ, Nimmo GR. A national collaborative study of the in vitro activity of oral cephalosporins and loracarbef (LY 163892). Pathology 1997; 29; 79-83.
- 9- Nord PCE. Innovation in anti-infective therapy. Satellite Symposium in 18th International Congress of Chemotherapy June 1993.
- 10- Prinarakis EE, Tzouveleki LS, Legakis NJ. In vitro activity of loracarbef against TEM extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* strains and its interaction with the enzymes. Chemotherapy 1998; 44;260-264.

- 11- Knapp CC, Washington JA. In vitro activities of LY 163892, cefaclor and cefuroxime. *Antimicrob Agents and Chemother* 1988; 32: 131-133.
- 12- Jones RN, Barry AL. Antimicrobial activity of LY 163892; an orally administered carbacephem. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 315-320.
- 13- Force RW, Nahata MC. Loracarbef; a new orally administered carbacephem antibiotic. *ANN Pharmacotherapy* 1993; 27:321-329.
- 14- Cao C, Chin NX, Neu HC. In vitro activity and beta-lactamase stability of LY 163892. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 155-165.