

ÇEŞİTLİ BAKTERİ SUŞLARINA SEFODİZİMİN ETKİNLİĞİ

Betigül ÖNGEN, Arif KAYGUSUZ, Nezahat GÜRLER,
Kurtuluş TÖRECİ

ÖZET

Enterobacteriaceae ailesinden 799 suşa, 25 *H.influenzae* ve oksasiline dirençli 6 *S.pneumoniae* suşuna sefodizimin in-vitro etkinliği araştırılmıştır. Tamamı sefodizime duyarlı bulunan *H.influenzae* suşlarında MIC₉₀ değeri 0.016 µg/ml olarak saptanmıştır. *S.pneumoniae* suşlarında MIC sınırları 0.064-1.5 µg/ml olmuş, suşların biri dirençli, ikisi orta derecede dirençli bulunmuştur. *Shigella* suşlarında dirence rastlanmamış, *Enterobacter*'de %44, *K.pneumoniae*'de %32, *K.oxytoca*'da %28, *Citrobacter*'de %25, *Salmonella*'da %20, *Morganella*'da %9, *P.vulgaris*'de %7, *E.coli*'de %3, *P.mirabilis*'de % 0.6 direnç saptanmış, 8 *Serratia* suşunun ikisi ve 1 *Providencia* suşu dirençli bulunmuştur.

S U M M A R Y

In-vitro activity of cefodizime to various bacteria.

In-vitro activity of cefodizime to 779 *Enterobacteriaceae*, 25 *H.influenzae* and 6 oxacillin resistant *S.pneumoniae* strains were investigated. MIC₉₀ was found to be 0.016 µg/ml for *H.influenzae* strains which were all susceptible to cefodizime. In *S.pneumoniae* strains MIC ranges were 0.064-1.5 µg/ml and one strain was found to be resistant and two were intermediately susceptible. While none of the *Shigella* strains were resistant, resistance to cefodizime was found to be 44% in *Enterobacter*, 32% in *K.pneumoniae*, 28% in *K.oxytoca*, 25% in *Citrobacter*, 20% in *Salmonella*, 9% in *Morganella*, 7% in *P.vulgaris*, 3% in *E.coli*, 0.6% in *P.mirabilis*. Two of 8 *Serratia* strains and 1 *Providencia* strain were found to be resistant.

GİRİŞ

Sefodizim sefotaksim türevi 3.kuşak bir sefalosporindir. Sefotaksim ile olan benzerliği diğer 3. kuşak sefalosporinlerde olduğu gibi yüksek bir antibakteriyel aktivite ve Gram negatif bakterilere karşı beta-laktamaz stabilitesi sağlamaktadır. Sefotaksimden farklı olarak 3' pozisyonunda bulunan bir merkaptotiazolil yan zinciri bu etkilerin yanında sefodizime yüksek derecede metabolik stabilite ile birlikte uzun yarılanma ömrü özellikleri kazandırmaktadır (1,4,5,11). Ayrıca konak savunma sisteminin farklı fonksiyonları üzerine immünomodülatör etkisinden yine bu kısım sorumludur (7,12).

Antibakteriyel etkisi genellikle diğer 3. kuşak sefalosporinlerle karıştırılabilir özellikte olan sefodizimin *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *N.gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*'i içine alan oldukça geniş bir etki spektrumu olduğu bilinmektedir. *Enterococcus faecalis*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, *S.epidermidis* ve non-fermentatifler sefodizime dirençli kabul edilmektedir (5).

* 11. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1996, Kuşadası).
İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Sefodizimin infeksiyona karşı biyolojik cevabı modifiye edebilmesi, özellikle sayısı gittikçe artan bağışıklık yetersizliği olan hastaların tedavisinde değerini gündeme getirmektedir.

Çalışmamızda çeşitli bakteri suşlarında in-vitro sefodizim direncinin araştırılması ve diğer beta-laktam antibiyotiklerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Erişkin ve çocuk hastaların çeşitli muayene maddelerinden izole edilen 799 *Enterobacteriaceae* üyesi Gram negatif çomak, 25 *H.influenzae* ve 6 oksasiline dirençli *S.pneumoniae* olmak üzere toplam 830 bakteri suşu çalışmaya alınmıştır.

Duyarlılık deneyleri *H.influenzae* ve *S.pneumoniae* suşlarında E testi (AB Biodisk, İsveç) ile firmanın önerileri doğrultusunda yapılmıştır. *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilerde disk difüzyon yöntemi (10) kullanılmıştır. Bu deneylerde sefodizim, sefotaksim, seftazidim, sefoperazon+sulbaktam, aztreonam, imipenem diskleri kullanılmıştır.

H.influenzae suşlarının beta-laktamaz varlığı nitrosefin diskleri (Cefinase disks, BBL) kullanılarak saptanmıştır.

Kontrol suşu olarak *E.coli* ATTC 25922, *E.faecalis* ATTC 29212 suşları kullanılmıştır.

BULGULAR

25 *H.influenzae* için MIC₉₀ değerleri ampisilinde 0.5 µg/ml, sefotaksimde 0.023 µg/ml, sefodizimde 0.016 µg/ml, kloramfenikolde 1.0 µg/ml olarak bulunmuştur. Bir suş beta-laktamaz pozitif ve ampisiline dirençli 1 suş da kloramfenikole orta derecede dirençli bulunmuş, sefotaksim ve sefodizime dirençli suş saptanmamıştır.

Oksasiline dirençli 6 *S.pneumoniae* suşu için MIC değerleri penisilinde 0.25-1 µg/ml, sefotaksimde 0.32-0.75 µg/ml, sefodizimde 0.064-1.5 µg/ml, kotrimoksazolde 0.38->32 µg/ml (trimetoprim), kloramfenikolde 0.75-4 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu suşların tümü penisiline, biri sefotaksime, ikisi sefodizime, ikisi kotrimoksazole orta derecede dirençli, biri sefodizime, ikisi de kotrimoksazole dirençli bulunmuştur.

Enterobacteriaceae ailesinden bakterilerde sefodizim ve diğer beta-laktam antibiyotiklerle alınan sonuçlar tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Enterobacteriaceae suşlarında sefodizim ve diğer beta-laktam antibiyotiklere saptanan direnç oranları (%).

Bakteriler (n)	Sefotaksim	Seftazidim	Sefoperazon+ Sulbaktam	Aztreonam	İmipenem	Sefodizim
<i>E.coli</i> (278)	3	4	0.4	2	0	3
<i>K.pneumoniae</i> (184)	28	32	8	30	0	32
<i>P.mirabilis</i> (154)	0	1	0	0	0	0.6
<i>Enterobacter</i> (79)	42	35	16	29	1	44
<i>Citrobacter</i> (20)	25	25	5	15	0	25
<i>K.oxytoca</i> (18)	22	28	0	28	0	28
<i>Shigella</i> (16)	0	0	0	0	0	0
<i>Salmonella</i> (15)	20	20	7	20	0	20
<i>P.vulgaris</i> (15)	20	0	0	13	0	7
<i>Morganella</i> (11)	9	9	0	9	0	9
<i>Serratia</i> (8)	(3)*	(2)	(1)	(3)	(0)	(2)
<i>Providencia</i> (1)	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)	(1)

* Az sayıda suş olduğundan son iki cinste oran değil, dirençli suş sayısı bildirilmektedir.

TARTIŞMA

Sefodizim 1980'li yıllardan beri üzerinde çalışılan ve ülkemizde 1994 yılında kullanıma giren bir 3.kuşak sefalosporindir. Hem Gram pozitif, hem de Gram negatif bakterilerin çoğuna yüksek antibakteriyel etkisi bilinmektedir.

Sefodizimin *H.influenzae*'ya yüksek oranda aktivitesi bulunduğu, hatta sefotaksimden daha etkili olduğu bildirilmektedir (5). Hyodo ve arkadaşları (3) çalıştıkları tüm *H.influenzae* suşlarının 0.05 mg/l konsantrasyonda inhibe olduğunu bildirmişlerdir. Jones ve arkadaşları (4) da ampisiline duyarlı veya dirençli *H.influenzae* suşları arasında sefodizim direncinde bir farklılık gözlememişlerdir. İncelediğimiz 25 *H.influenzae* suşunun tamamı sefodizime ve sefotaksime duyarlı bulunmuş ve sefodizimin MIC₉₀ değerleri sefotaksime göre daha düşük saptanmıştır. Sonuçlarımıza benzer şekilde, klinik olarak sefotaksim ve sefodizimle benzer sonuçların alındığı ve kronik bronşitli 180 hastanın dahil edildiği bir çalışmada izole edilen 84 *H.influenzae* suşunun sefodizim için MIC değerleri sefotaksime göre daha düşük bulunmuştur (9).

S.pneumoniae için yapılan çeşitli çalışmalarda MIC₉₀ değerleri ortalama olarak 0.125 mg/l olarak bildirilmektedir (5). 64 *S.pneumoniae* suşunda sefodizim ve sefotaksim etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, iki sefalosporinin de suşlara oldukça etkili bulunmasına rağmen MIC değerleri sefodizimde daha yüksek bulunmuş ve sefotaksimin daha aktif olduğu bildirilmiştir (9). Az sayıda oksasiline dirençli *S.pneumoniae* suşunun incelendiği çalışmamızda, benzer şekilde sefodizimle 3 suşun, sefotaksimle 5 suşun inhibe olduğu görülmüş, suşların altısında da sefodizimin MIC değerleri sefotaksime göre daha yüksek bulunmuştur.

Yapılan çeşitli çalışmalarda *Enterobacteriaceae*'de sefodizim direncinin sıklıkla görülmediği, direncin bazı *Klebsiella*, indol pozitif *Proteus*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. ve *S.marcescens* ile sınırlı olduğu bildirilmektedir (4,5,11). Çalışmamızda *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilerde en fazla *Enterobacter* (%44) ve *K.pneumoniae* (%32) suşlarında direnç saptanırken, *Proteus mirabilis* (%0.6) ve *E.coli* (%3) suşlarında direnç oldukça az orandadır (Tablo). İstanbul'da yapılan son bir çalışmada sefodizim *E.coli* ve *Proteus* suşlarına *Klebsiella* suşlarından daha etkili bulunmuştur (6). Hastane infeksiyonlarından izole edilen çeşitli Gram negatif bakterilerin incelendiği Samsun'da yapılan bir çalışmada da *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp. ve *Serratia* spp. suşlarına (%28.6-38.7) göre *E.coli* daha duyarlı (%89.7) bulunmuştur (2).

Sonuçlar diğer beta-laktam antibiyotiklerle karşılaştırıldığında sefodizim ve başta sefotaksim olmak üzere diğer 3.kuşak sefalosporin dirençlerinin benzerlik gösterdiği çalışmamızda, sefodizim *P.vulgaris* suşlarına in-vitro olarak sefotaksimden daha etkili görülmektedir. Sefodizimin PSE-2 ve *P.vulgaris*'in bir beta-laktamazı dışında birçok plazmidal veya kromozomal enzimlerle hidrolize olmadığı bildirilmekle birlikte (11), Jones ve arkadaşları (4) sefodizimin indol pozitif *Proteus* suşlarında diğer beta-laktam antibiyotiklerle karşılaştırılabilir veya daha yüksek aktivitesi olduğunu vurgulamışlardır.

Sonuç olarak diğer çalışmalarda elde edilen bulgulara benzer şekilde sefodizim, özellikle *H.influenzae*, *Enterobacteriaceae* ailesinden *E.coli* ve *P.mirabilis* suşlarına etkili bir antibiyotik olarak görülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Bryskier A, Procyk T, Labro MT: Cefodizime, a new 2-aminothiazolyl cephalosporin: physicochemical properties, toxicology and structure-activity relationship, *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl C): 1 (1990).
- 2- Günaydın M, Nas Y, Sünbül M, Saniç A, Leblebicioğlu H: Gram negatif mikroorganizmalara karşı sefodizimin etkinliğinin E test ve disk difüzyon yöntemi ile belirlenmesi, 27. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı s.223, Kemer (1996).
- 3- Hyodo A, Higashitani F, Mitsuhashi S, Inoue M: In vitro and in vivo antibacterial activity of cefodizime, *Chemotherapy* 36(S-5): 1 (1988).
- 4- Jones RN, Barry AL, Thornsberry C, Wilson HW: In vitro antimicrobial activity evaluation of cefodizime (HR 221): a new semisynthetic cephalosporin, *Antimicrob Agents Chemother* 20: 760 (1981).
- 5- Knothe H, Shah PM: In vitro activity of cefodizime, *Infection* 20 (Suppl 1): 3 (1992).
- 6- Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Özcan Ş, Diler M, Kuyucuoğlu Y: Sefodizimin Gram-negatif bakterilere etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması, *ANKEM Derg* 10: 94 (1996).
- 7- Labro MT: Cefodizime as a biological response modifier: a review of its in-vivo, ex-vivo and in-vitro immunomodulatory properties, *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl C): 37 (1990).
- 8- Limbert M, Klesel N, Seeger K, Seibert G, Winkler I, Schrinner E: Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin: I. In vitro activity, *J Antibiotics* 37: 892 (1984).
- 9- Maesen FPV, Davies BI, van den Bergh JJAM, Gubbelmans HLL, Meek JCE, Geraedts WH: Cefodizime and cefotaxime in acute exacerbations of chronic bronchitis: a randomized double-blind prospective study in 180 patients, *J Antimicrob Chemother* 25:413 (1990).
- 10- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 5th ed, *Approved Standard M2-A5*, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1993).
- 11- Scully BE, Jules K, Neu HC: In vitro activity and beta-lactamase stability of cefodizime, an aminothiazolyl iminomethoxy cephalosporin, *Antimicrob Agents Chemother* 23: 907 (1983).
- 12- Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, Wiesinger E, Graninger W: Effect of cefodizime and ceftriaxone on phagocytic function in patients with severe infections, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 672 (1995).