

SEFTAZİDİMİN PSEUDOMONAS AERUGINOSA VE DİĞER GRAM NEGATİF ÇOMAKLARA İN-VİTRO ETKİSİ

Enver Tali ÇETİN¹, Kurtuluş TÖRECİ¹, Habibe ERDENİZ²,
Şengül DERBENTLİ²

ÖZET

Muayene maddelerinden izole edilen 176 *P. aeruginosa*, 174 *S. typhimurium*, 76 *Shigella*, 242 *E. coli*, 228 *K. pneumoniae*, 141 *Enterobacter* ve 182 *P. mirabilis* suşunun seftazidime duyarlılığı disk yöntemi ile araştırılmıştır.

Shigella suşlarının % 99'u, *E. coli* suşlarının % 89'u, *P. aeruginosa* suşlarının % 77'si, *S. typhimurium* suşlarının % 73'ü, *Enterobacter* suşlarının % 72'si, *P. mirabilis* suşlarının % 71'i, *K. pneumoniae* suşlarının % 66'sı seftazidime duyarlı ve orta duyarlı bulunmuştur. Toplam 1219 suшта seftazidimin etkili olduğu suşların oranı % 77 olmuştur.

SUMMARY

In-vitro activity of ceftazidime on Pseudomonas aeruginosa and other Gram-negative bacteria.

The ceftazidime susceptibility of 176 *P. aeruginosa*, 174 *S. typhimurium*, 76 *Shigella*, 242 *E. coli*, 228 *K. pneumoniae*, 141 *Enterobacter* and 182 *P. mirabilis* clinical isolates were determined by the disk diffusion method.

The percentages of sensitive and moderately sensitive strains were found to be 99 % in *Shigella*, 89 % in *E. coli*, 77 % in *P. aeruginosa*, 73 % in *S. typhimurium*, 72 % in *Enterobacter*, 71 % in *P. mirabilis* and 66 % in *K. pneumoniae*. When all strains were considered together, ceftazidime was found to be active on 77 % of 1219 strains.

GİRİŞ

Bir beta-laktam halkası ile dihidrotiazin halkası içeren 7-amino-sefalosporanik asit (cephem = sefem) çekirdeğinin 1960'da sentezinin mümkün olması ile antibiyotik üretimi alanında çok verimli bir dönem başlamış, sefem çekirdeğinin 3. ve 7. karbon atomlarına bağlı yan dallarının değiştirilmesi çok sayıda sefalosporinin elde edilmesine yol açmıştır (12). Sefem çekirdeğinde 3. karbon atomunda alfa-metoksil grubu içeren sefamisinler veya 1. pozisyonda S yerine O içeren okso-beta-laktam antibiyotikler de sefalosporinler içinde sınıflandırılırlar. Sefem çekirdeğinin 3. karbon atomuna eklenen yan zincirler genellikle molekülün dayanıklılığı, farmakokinetik özelliği gibi farmakolojik özelliklerini etkilerken, 7. karbon atomuna

1- İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

2- İstanbul Tıp Fakültesi, Mikroorganizma Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi (KÜKENS) Çapa, İstanbul.

eklenen yan zincirler daha çok etki spektrumu, etki derecesi, beta-laktamazlara direnci gibi antibakteriyel aktivitesi üzerinde değişiklik oluşturur. Bu iki noktada farklı yan zincirlerin bulunduğu yüzlerce sefalosporin üretilmiş ve bazıları tedavi alanında kullanıma sürülmüştür. Bunlardan biri olan seftazidim (ceftazidime) 3. karbon atomuna bağlı bir piridiniummetil grubu ile 7. karbon atomuna bağlı bir okzim grubu ve aminotiazolil halkası taşıyan 3. jenerasyon sefalosporinlerdendir (1). Seftazidim 3. jenerasyon sefalosporinler arasında *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilere olduğu gibi *Pseudomonas* cinsinden bakterilere de etkili olanlar arasında yer alır. Bu çalışmada muayene maddelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* ailesinden Gram negatif çomaklara seftazidimin in vitro etkinliği bildirilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hepsi muayene maddelerinden izole edilmiş 176 *Pseudomonas aeruginosa*, 174 *Salmonella typhimurium*, 76 *Shigella*, 242 *Escherichia coli*, 228 *Klebsiella pneumoniae*, 141 *Enterobacter* ve 182 *Proteus mirabilis* suşunun seftazidime duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Suşların 18-20 saatlik buyyon kültürleri 0.5 No.lu Mc Farland tüpü bulanıklığında sulandırılarak kullanılmış ve duyarlık deneyleri Mueller-Hinton besiyerinde yapılmıştır. Deneylerde seftazidimin 30 µg antibiyotik içeren diskleri kullanılmış, bir gecelik inkübasyonlardan sonra 14 mm veya daha dar inhibisyon zonu veren suşlar dirençli, 15-17 mm inhibisyon zonu veren suşlar orta duyarlı, 18 mm veya daha geniş inhibisyon zonu veren suşlar duyarlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

176'sı *P. aeruginosa*, 1043'ü *Enterobacteriaceae* ailesinden çeşitli cins ve türlerle ait toplam 1219 Gram negatif çomak şeklindeki bakterinin seftazidime duyarlı, orta duyarlı ve dirençli bulunanlarının sayıları ve yüzde oranları tabloda gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi seftazidim *P. aeruginosa* suşlarının dörtte üçünden fazlasına (% 77'sine) etkili bulunmuştur. *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakterilerden *Shigella* ve *E. coli* en duyarlı, suşların yaklaşık üçte biri dirençli olan *K. pneumoniae* ise en dirençli bakteriler olarak saptanmıştır. *Enterobacteriaceae* ailesinden toplam 1043 suşdan 245'i (% 23) seftazidime dirençli, 798'i (% 77) orta duyarlı veya duyarlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Halen kemoterapide en çok kullanılan antibiyotik grubunu oluşturan sefalosporinler etki spektrumuna göre 3. jenerasyonda toplanmaktadır. Bazıları ağızdan da kullanılabilen 1. jenerasyon sefalosporinler, aşında Gram pozitif ve negatif birçok bakteriye etkili olduklarından geniş spektrumlu antibiyotikler arasında sayılmaları gerekirse de, Gram pozitif bakterilere çok düşük konsantrasyonlarda etkili olmaları, Gram negatif çomak şeklindeki bakteriler için minimal inhibitör konsan-

Tablo. *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilerin seftazidime duyarlıkları.

	Denenen suş sayısı	Duyarlı Sayı (%)	Orta duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)
<i>P. aeruginosa</i>	176	104 (59)	32 (18)	40 (23)
<i>S. typhimurium</i>	174	64 (37)	63 (36)	47 (27)
<i>Shigella</i>	76	63 (83)	12 (16)	1 (1)
<i>E. coli</i>	242	179 (74)	36 (15)	27 (11)
<i>K. pneumoniae</i>	228	107 (47)	43 (19)	78 (34)
<i>Enterobacter</i>	141	82 (58)	20 (14)	39 (28)
<i>P. mirabilis</i>	182	122 (67)	7 (4)	53 (29)
Toplam	1219	721 (59)	213 (18)	285 (23)

trasyonları (MIC) genelde 2. ve 3. kuşak sefalosporinlerinkinden yüksek olması nedeniyle daha çok Gram pozitif bakteri infeksiyonlarında kullanılırlar. 2. jenerasyon sefalosporinler ise *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakterilere ilk jenerasyondakilerden daha düşük konsantrasyonda etkilidirler. Bu etki spektrumu artışı çok defa Gram pozitif bakterilere etkinlikten belirli bir kayıpla beraberdir. *Enterobacteriaceae* ailesinden başka *Pseudomonas*'ları ve anerop bakterileri de etki spektrumu içine alan sefalosporinler ise 3. jenerasyon olarak tanımlanırlar (12). Seftazidim 3. kuşak sefalosporinler arasında *P. aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas*'lara en etkili olanlarından biridir.

Sefalosporin grubundan bir antibiyotiğin etkili olması (a) Gram negatif bakterilerin hücre duvarının dış membranından geçerek bakteriye girme kabiliyetine, (b) periplasmik mesafede bakteri beta-laktamazlarının hidroliz etkisine gösterdiği direnç ve (c) bakteri yaşamı için gerekli olan ve antibiyotiğin hedef aldığı proteinlere bağlanarak onları inhibe etmesine bağlıdır (1). Bu koşullardan ilki olan penetrasyon kabiliyeti bir antibiyotiğin normal hücre duvarına sahip bir bakteri ile bu bakterinin antibiyotiğin penetrasyonuna hiç direnç göstermeyen hücre duvarına sahip permeabilite mutanları için MIC'lerinin mukayesesi ile anlaşılır. Penetrasyon kabiliyeti yüksek olan antibiyotikler ana suş ve permeabilite mutanları için yakın MIC değerleri veririrken, zor penetre olan antibiyotikler mutan için düşük fakat ana suş için yüksek MIC değeri verirler. Bir *E. coli* ve bir *P. aeruginosa* suşu ve bunların permeabilite mutantları ile yapılan bir çalışmada *E. coli* suşu ve permeabilite mutanları için seftazidim ve sefaloridin aynı MIC değerleri veririrken, metisilin, karbenisilin, sefuroksim ana suş için 2-60 kat yüksek MIC değeri vermiştir. *P. aeruginosa* suşu ve bunun permeabilite mutanları arasındaki MIC değerleri oranı ise seftazidim için 4 kat olarak bulunurken metisilin, karbenisilin, sefaloridin ve sefuroksim için 200 kat fazla bulunmuştur (1). Bu sonuç seftazidimin hücre duvarından penetrasyon kabiliyetinin çok yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada seftazidimin denendiği 14 beta-laktamaz enziminden PSE-2 dışındakilerle hidrolize çok dirençli

olduğu ve *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da hedef protein olarak PBP (penisilin bağlayan protein) 3, Ib ve Ia'ya yüksek derecede bağlanabildiği de gösterilmiştir.

Seftazidimin in vitro antibakteriyel aktivitesi gerek yabancı, gerek yerli pek çok çalışmada ele alınmıştır. Bir çalışmada Klietmann ve arkadaşları (8) mikrodilüsyon yöntemi ile 2698 Gram negatif bakteriye seftazidimin etkisini çeşitli sefalosporin, penisilin grubu antibiyotikler ve bazı beta-laktam olmayan antibiyotiklerle karşılaştırarak denemişler, yalnız *Enterobacter cloacae* ve *Alcaligenes faecalis* suşlarında %8 oranında direnç saptamışlar, diğer bakteri türlerinde direnç saptamamışlardır. Bu çalışmada seftazidimin *Enterobacter cloacae* dışında bütün bakteri türlerine (*Paeruginosa* da dahil) karşılaştırıldığı antibiyotiklerden daha fazla veya en az onlar kadar etkili bulunmuştur. Hastane kaynaklı suşlarla yapılan bir çalışmada da 26 cins veya türden bakterinin seftazidime duyarlığı incelenmiş, *Streptococcus faecalis* ile anaerop bakteriler ve *Paeruginosa* olmayan *Pseudomonas* suşları dışında 21 bakteri cinsinde veya türünde direnç oranı % 0-6.2 arasında bulunmuştur (7). Bu çalışmada *E.coli*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* cinslerinde dirençli suşa rastlanmamış, *Paeruginosa* suşlarının sadece % 2.8'inin seftazidime dirençli olduğu bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda birçok diğer antibiyotiklerle beraber seftazidimin çeşitli bakterilere duyarlığı da denenmiştir. Bunlardan birinde Akalın ve arkadaşları (2) 545 Gram negatif bakteri suşunun % 91.2'sinin seftazidime, % 84.8'inin seftriaksona, % 83.5'inin seftotaksime ve % 61.8'inin seftoperazona duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada *Paeruginosa* suşlarına bu 4 sefalosporin içinde en etkili olanın (% 82.4) seftazidim, *E.coli* suşları için ise en etkili olanların seftazidim ve seftotaksim olduğu görülmüştür. Bakteri cinsleri ele alınarak şimdiki çalışmamızla karşılaştırıldığında araştırmacıların *E.coli*, *Enterobacter*, *Proteus* ve *Paeruginosa* suşlarını seftazidime bizim sonuçlarımızdan da daha etkili buldukları görülmektedir. Gür ve arkadaşları (6) hastane infeksiyonu etkeni olarak izole ettikleri *Serratia* suşlarının % 88'ini, *Acinetobacter* suşlarının ise % 26'sını seftazidime duyarlı bulmuşlar, bu iki duyarlı suş oranı seftoperazon, seftotaksim, seftizoksim ve seftriaksona duyarlı suş oranlarından daha yüksek olmuştur. Swenson ve arkadaşları (11) Hacettepe Tıp Fakültesinde hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen çeşitli Gram negatif çomaklarda seftazidim duyarlığını % 74 olarak bildirmişlerdir.

Laboratuvarımızda daha önce yapılmış bir çalışmada ise seftazidim, denenen 10 sefalosporin içinde *Paeruginosa* suşlarına büyük farkla en etkili sefalosporin olarak bulunmuştur (5). Şimdiki çalışmada sırasıyla % 59, % 18 ve % 23 olarak bulunan duyarlı, orta duyarlı ve dirençli suş oranı sözü edilen önceki çalışmada % 51, % 20 ve % 29 olarak bulunmuştur. Önceki çalışmada % 12 bulunan *E.coli* direnci bu çalışmada % 11, % 41 bulunan *K.pneumoniae* direnci bu çalışmada % 34, % 25 bulunan *Enterobacter* direnci bu çalışmada % 28 olarak, yani oldukça yakın bulunmuştur. Önceki çalışmada seftazidime dirençli *Styphimurium* suşları % 8 oranında iken bu çalışmada % 27, seftazidime dirençli *P.mirabilis* suşları % 16 iken bu çalışmada % 29 bulunması, zaman içinde duyarlık değişmesinden çok suşların pek çoğunun hastane kaynaklı olması ve belirli toplumlarda yaygınlaşan suşların zaman içinde değişimi ile açıklanabilir.

Seftazidimin yan etkilerinin az olduğu, döküntü, ekzantem, ürtiker ve pruritis gibi deri belirtilerine hastaların % 2 kadarında rastlandığı, disulfiram-benzeri reaksiyona neden olmadığı, çok az tübülötoksik ve glomerül filtrasyonunda hafif azaltma etkisinin bulunduğu, safra ile barsağa atılıp *Clostridium difficile* diyaresine neden olmadığı bildirilmiştir (10). Çeşitli klinik çalışmalar seftazidimin *Enterobacteriaceae* ve *Paeruginosa* infeksiyonlarında etkinliğini (9), ciddi *Paeruginosa* infeksiyonlarında bile tek antibakteriyel ilaç olarak kullanılabileceğini (4) ortaya koymuştur. 3. jenerasyon sefalosporinlerin antibakteriyel aktiviteleri, farmakokinetiği, ciddi yan etkileri, tedavinin günlük maliyeti ve stabilitesi dikkate alınarak yapılan bir değerlendirmede 6 sefalosporin içinde seftazidim ilk sırayı almıştır (3).

Literatür verileri ve muayene maddelerinden sık olarak izole edilen Gram negatif çomak şeklindeki bakterilere ve özellikle *Paeruginosa* suşlarına bu çalışmamızda da saptanan etkinlik düzeyi seftazidimin 3. jenerasyon sefalosporinler arasında seçkin bir yerinin olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Acred P: The antibacterial characteristics of ceftazidime, "Ceftazidime: A Clinical Perspective, Proceedings of a Satellite Symposium of the Fourth Mediterranean Congress of Chemotherapy" de s. 3, Excerpta Med, Amsterdam (1985).
2. Akalın H E, Köksal İ, Kardeş T, Baykal M: Çeşitli antibiyotiklerin Gram negatif bakterilere in-vitro aktiviteleri, *ANKEM Derg 1:79* (1987).
3. Cano S B, Fujita N K: Formulary evaluation of third-generation cephalosporins using decision analysis, *Am J Hosp Pharm 45: 566* (1988).
4. Clumeck N, Gordts B, Dab I, Jaspak N, Van Laethem Y, Butzler J P: Ceftazidime as a single agent in the treatment of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections, *J Antimicrob Chemother 12 (Suppl A): 207* (1983).
5. Çetin E T, Töreci K, Badur S, Erdeniz H: Muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin bazı aminoglikozid, sefalosporin, penisilin grubu antibiyotiklere, beta-laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılan penisilinlere ve ofloksasine duyarlılıkları, *ANKEM Derg 1: 423* (1987).
6. Gür D, Akalın H E, Baykal M, Kardeş T: Hastane infeksiyonlarından izole edilen *Serratia* ve *Acinetobacter*'lerin antibiyotik duyarlılıkları (özet), *ANKEM Derg 2: 133* (1988).
7. Kedzia W, Zawieja M, Mirska I: Sensitivity of cefuroxime and ceftazidime of hospital strains isolated in Poland, *Chemioterapia 6 (Suppl 2): 79* (1987).
8. Klietmann W, Pocht J, Nösner K: A comparative study of antimicrobial activity of ceftazidime in vitro against clinical isolates, "Ceftazidime: A Clinical Perspective, Proceedings of a Satellite Symposium of the Fourth Mediterranean Congress of Chemotherapy" de s. 11, Excerpta Med, Amsterdam (1985).
9. Maslow M J, Rosenberg A, Pollock A A, Press R A, Silverman D, El-Sadr W, Richmond A S, Simberkoff M S, Rahal J J Jr: Ceftazidime therapy of infections caused by *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*, *J Antimicrob Chemother 12 (Suppl A): 213* (1983).
10. Norrby S R: Side effects of cephalosporins, *Drugs 34 (Suppl 2): 105* (1987).
11. Swenson A S, Yalçın H, Baykal M, Akalın H E: Hastane infeksiyonlarına neden olan Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları (özet), *ANKEM Derg 2: 135* (1988).
12. Töreci K: Sefalosporinler. I. Tarihçe, yapı, etki mekanizması, gruplandırma ve direnç mekanizmaları, *ANKEM Derg 1: 90* (1987).