

# ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLERİN PSEUDOMONAS AERUGINOSA, ESCHERICHIA COLI VE PROTEUS SUŞLARINA İN VİTRO ETKİSİ

Gülşen OKAN, Tuncay BATUR

## ÖZET

Muayene maddelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Proteus* suşlarının 3. kuşak sefalosporinlere duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmaya 3. kuşak sefalosporinlerden seftazidim, sefotaksim, sefoperazon, seftizoksim ve seftriakson dahil edilmiştir.

*E.coli* suşlarında seftazidim ve seftriaksona % 80, *Proteus* suşlarında seftazidime % 76, *P.aeruginosa* suşlarında seftazidime % 86 oranında duyarlılık bulunmuştur.

## SUMMARY

*In vitro* activity of third generation cephalosporins on *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Proteus* strains.

The susceptibility of clinical *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Proteus* isolates to third generation cephalosporins were determined by disk diffusion method. Ceftazidime, cefotaxime, cefoperazone, ceftizoxime and ceftriaxone were included in the study.

Eighty percent of *E.coli* strains was found to be susceptible to ceftazidime and ceftriaxone. 76 % of *Proteus* strains and 86 % of *P.aeruginosa* strains were sensitive to ceftazidime.

## GİRİŞ

İlk kez 1945'te Sardunya'da kanalizasyonların açıldığı yerdeki deniz suyunda *Cephalosporium acremonium*'dan antibakteriyel özellik taşıyan üç antibiyotik izole edilmiştir. Bunlar sefalosporin N, sefalosporin P ve sefalosporin C idi. Bugün elimizdeki yüzlerce sefalosporin

türevi sefalosporin C'den türetilmiştir (7, 13). Temel yapı penisilin benzeridir. Altılı dihidrotiazin halkası ile beta laktam halkası içeren 7-aminosefalosporinik asit çekirdeği sefam adını alır. Bu çekirdeğin 3. ve 7. karbon atomlarına bağlı yan dallarının değiştirilmesiyle çok sayıda sefalosporin elde edilmiştir (11). Bu sefam çekirdeğinin 3. karbon atomuna eklenen yan zincirler daha çok etki spektrumu, etki derecesi, beta laktamazlara direnç gibi antibakteriyel aktivite üzerinde değişiklik oluşturur (4). İşte bu noktada farklı yan zincirlerin eklenmesiyle yüzlerce sefalosporin elde edilmiştir.

Çalışmamızda 3. kuşak sefalosporinlerden seftriakson, seftizoksim, sefoperazon, sefotaksim ve seftazidimin değişik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa*, *Proteus* ve *E.coli* suşlarına duyarlılığı bildirilecektir.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Değişik muayene maddelerinden izole edilen 50 *P.aeruginosa*, 50 *E.coli* ve 50 *Proteus* suşunun 3. kuşak sefalosporinlere duyarlılığı disk difüzyon (Kirby-Bauer) yöntemi ile araştırılmıştır. Seftazidim, seftriakson, sefotaksim ve seftizoksimin 30 µg, sefoperazonun 75 µg antibiyotik içeren diskleri kullanılmıştır. Sonuçlar tablo 1'e göre değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotiklerin kuru disk inhibisyon zon çaplarının değerlendirilme ölçümleri (mm).

Antibiyotik	Dirençli	Orta duyarlı	Duyarlı
Seftriakson	13	14 - 20	21
Seftazidim	14	15 - 17	18
Sefoperazon	15	16 - 20	21
Sefotaksim	14	15 - 22	23
Seftizoksim	14	15 - 19	20
<i>P.aeruginosa</i> idrar izolatlarında seftizoksim	10	-	11

### BULGULAR

Kullanılan suşların 3. kuşak sefalosporinlere duyarlılık sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir. *P.aeruginosa* suşlarına en etkili antibiyotiğin seftazidim olduğu, suşların 43'ünün (% 86) duyarlı veya orta duyarlı sonuç verdiği saptanmıştır. *P.aeruginosa* suşlarına etkinlikte seftazidimi izleyen antibiyotiklerin, duyarlı veya orta duyarlı 24 (% 48) suş ile sefoperazon, 16 (% 32) suş ile sefotaksim, 15 (% 30) suş ile seftriakson ve 10 (% 20) suş ile seftizoksim olduğu anlaşılmıştır.

*E.coli* suşlarının seftazidim ve seftriakson 40'ına (% 80), seftotaksim 38'ine (% 76), seftizoksim 37'sine (% 74), sefoperazon 31'ine (% 62) etkili olmuştur.

*Proteus* suşlarının ise 38'i (% 76) seftazidime, 34'ü (% 68) seftriakson ve seftotaksime, 32'si (% 64) seftizoksim, 24'ü (% 48) sefoperazona duyarlı bulunmuştur.

Tablo 2. *P.aeruginosa*, *E.coli* ve *Proteus* suşlarının 3. kuşak sefalosporinlere duyarlılığı.

Antibiyotik	<i>P.aeruginosa</i> (n= 50)			<i>E.coli</i> (n= 50)			<i>Proteus</i> (n= 50)		
	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di
Seftriakson	11	4	35	32	8	10	26	8	16
Sefoperazon	20	4	26	20	11	19	14	10	26
Seftazidim	35	8	7	30	10	10	30	8	12
Sefotaksim	10	6	34	30	8	12	26	8	16
Seftizoksim	6	2	18	29	8	13	20	12	18
Seftizoksim ( <i>P.aeruginosa</i> idrar izolatları)	2	0	22	-	-	-	-	-	-

D= duyarlı, O= orta duyarlı, Di= dirençli.

## TARTIŞMA

Sefalosporinler bilindiği gibi antibakteriyel etkilerini bakterinin hücre çeperi sentezini önleme yolu ile gösterirler. Bu etki bakteri hücresi çeperindeki temel madde peptidoglikanın oluşumunda rol oynayan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerinin işlevlerinin bloke edilmesi esasına dayanır (2). Hücre çeperi sentezi yalnız genç ve üremekte olan bakterilerde olageldiğinden, sefalosporinlerin etkisi de yalnız aktif üreme dönemi boyunca olur. Bu etki ile hücre çeperinin sentezi durur, çeper eriyebilir.

Ağızdan da kullanılabilme özelliği olan 1. kuşak sefalosporinler özellikle Gram pozitif bakterilere çok düşük konsantrasyonlarda etkili olmaları, buna karşılık Gram negatif bakterilere çok daha yüksek konsantrasyonlarda etkili olmaları nedeniyle Gram pozitif bakteri infeksiyonlarında daha endikedir. 2. kuşak sefalosporinler ise Gram negatif bakterilere daha etkili olmakla beraber 1. kuşağa göre Gram pozitiflere etkisi daha düşüktür (13). 3. kuşak sefalosporinler ise tüm *Enterobacteriaceae* familyasına ve ayrıca anaeroblara ve *P.aeruginosa* suşlarına çok etkilidir (11).

Sefalosporin grubundan bir antibiyotiğe direnç üç yoldan kazanılır:

1- Enzimatik inaktivasyon: *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae* dışında hemen bütün bakteriler, beta laktamları hidrolize eden enzimler sentez ederler. Bunlara beta laktamazlar denir. Beta laktamazlar kromozomal veya plasmid kaynaklı olabilir. *Enterobacteriaceae* familyası içinde en yaygın olanı TEM-1'dir. Hemen tüm patojen barsak bakterilerinde bulunur. Plasmid kaynaklı olanları konjugasyonla, kromozomal olanlar ise transdüksiyonla ve transpozonlarla plasmidlere geçip yine konjugasyonla iletilmektedir. Bakteriler arasında antibiyotiklere direnç kazanılması en çok enzimatik inaktivasyonla olur.

2- Penisilin bağlayan proteinler (PBP)'deki değişikliğe bağlı direnç pek yaygın değildir. Bazen *P.aeruginosa* suşlarında bu yolla direnç oluşabilir.

3- Antibiyotiğin hücre içine girememesi ve hedefe ulaşamaması yoluyla ortaya çıkan direnç daha çok *P.aeruginosa* suşlarında görülür ve pek yaygın değildir.

Çalışmada görüldüğü gibi genelde seftazidime karşı bakteriler % 80.7 oranında duyarlılık göstermiştir ve bu diğerlerine göre oldukça yüksek bir orandır. Bu, seftazidimin hücre duvarından penetrasyon kabiliyetinin yüksekliği, beta laktamaz enzimlerine karşı çok dirençli olması, PBP ile daha yüksek derecede bağlanabilme özelliği nedeniyle.

Daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılınca seftazidimin özellikle *P.aeruginosa* suşlarına en etkili antibiyotik olduğu söylenebilir. Seftazidime duyarlı, orta duyarlı ve dirençli *P.aeruginosa* suşlarının oranı Çetin ve arkadaşlarının 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada (3) sırasıyla % 51, % 20, % 29; 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada (4) ise % 59, % 18 ve % 23 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu oranlar % 70, % 16, % 14 olarak bulunmuştur. Swenson ve arkadaşları (10) yaptıkları çalışmada hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Gram negatif çomaklarda seftazidime duyarlılığı % 74 olarak bulmuşlardır. Bizde ise bu oran % 80.7'dir. Aradaki fark hastane infeksiyonlarının daha dirençli suşlarca oluşturulması ile açıklanabilir.

*E.coli* suşlarında ise daha önceki çalışmalarda % 12 ve % 11 olarak bulunan seftazidime direnç bizde % 10 olarak bulunmuştur (3, 4).

*Proteus* suşlarında seftazidime direnç oranı daha önce % 16 ve % 29 olarak bulunmuş (3, 4), bizde ise % 12 olarak tespit edilmiştir. Bunlarda sefoperazon duyarlılığı önceki çalışmalarla uyumlu olarak düşük tespit edilmiştir (% 48).

*E.coli* suşlarında daha önce yapılan çalışmalarda seftotaksim ile seftazidim (9) ve seftriakson ile seftazidim (6) duyarlılıkları hemen

yakın oranlarda tespit edilmiştir. *E.coli*'de ayrıca çalışmamızla uyumlu olarak sefoperazona karşı yüksek oranda direnç izlenmiştir (% 38) (12).

*P.aeruginosa* suşlarında yüksek oranda seftizoksim direnci saptanmıştır (5). Bu da bizim çalışmamızla uyumludur (% 80). Seftizoksime olduğu gibi sefoperazona da dirençli suş oranı çalışmamızda oldukça yüksek bulunmuştur (% 52).

Yapılan çalışmalar ve literatür bilgilerinin ışığında Gram negatif çomaklara ve özellikle *P.aeruginosa* suşlarına en etkili 3. kuşak sefalosporinin seftazidim olduğu söylenebilir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Bertram G, Katzung: *Basic and Clinical Pharmacology*, 3. baskı, s.524 Prentice Internat Inc (1987).
- 2- Bilgehan H: *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi*, s.216, İzmir (1987).
- 3- Çetin E T, Töreci K, Badur S, Erdeniz H: Muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin bazı aminoglikozid, sefalosporin, penisilin grubu antibiyotiklere, beta-laktamaz inhibitörü ile birlikte kullanılan penisilinlere ve ofloksasine duyarlılıkları, *ANKEM Derg 1: 423* (1987).
- 4- Çetin E T, Töreci K, Erdeniz H, Derbentli Ş: Seftazidimin *P.aeruginosa* ve diğer Gram negatif çomaklara in vitro etkisi, *ANKEM Derg 3: 1* (1989).
- 5- Harris A M, Plested S J, Harper P B: A comparison of the in vitro properties of ceftazidime with those of new broad-spectrum cephalosporins and gentamicin, *J Antimicrob Chemother 8 (Suppl B): 43* (1981).
- 6- Ling J, Chau P Y, Leung Y K, Ng W S: Susceptibility of blood isolates to various antibiotics, in particular to cephalosporins, *J Antimicrob Chemother 11: 473* (1983).
- 7- Mandell G L: Cephalosporins, "G L Mandell, R G Douglas, J E Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2. baskı" kitabında s.180, John Willey and Sons, New York (1985).
- 8- Muytjens H L, van der Ros-van de Repe J: Comparative activities of 13 beta-lactam antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother 21: 857* (1982).
- 9- Salhi A, Hadibi E, Labeeuw B, Wuatelet C: C M 40874, a new cephalosporin, with enhanced activity against Enterobacteriaceae, *13th International Congress of Chemotherapy*, Proceedings part 56: 26, Vienna, 28 Aug-2 Sept (1983).
- 10- 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).
- 11- Töreci K: Sefalosporinler: 1. Tarihçe, yapı, etki mekanizması, gruplandırma ve direnç mekanizmaları, *ANKEM Derg 1: 90* (1987).
- 12- Verbist L: Comparison of in vitro activities of eight beta-lactamase-stable cephalosporins against beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli, *Antimicrob Agents Chemother 19: 407* (1981).
- 13- Yüce K: *Antibiyotikler ve Enfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Prensipleri*, Bilgehan Basımevi, İzmir (1988).