

ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİN VE AMİNOGLİKOZİT GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN ESCHERICHIA COLI KÖKENLERİNE İN-VİTRO ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sercan ULUSOY, Kemal YÜCE

ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden soyulanan 100 *Escherichia coli* kökenine karşı sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftizoksım gibi üçüncü kuşak sefalosporinler ve gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin gibi aminoglikozitlerin in vitro etkinlikleri agar dilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin etkinliklerinin eşit ve çok iyi olduğu saptanmıştır.

En etkili aminoglikozit antibiyotiğin amikasin olduğu belirlenirken, netilmisin ve tobramisin arasında belirgin bir fark olmadığı, bu üç antibiyotiğin gentamisinden daha etkin oldukları saptanmıştır.

SUMMARY

Investigation of in-vitro activities of third generation cephalosporins and aminoglycosides against Escherichia coli strains.

In this study, in-vitro activities of third generation cephalosporins such as cefoperazone, cefotaxime, ceftriaxone, ceftizoxime, and aminoglycosides such as gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin against *E.coli* strains isolated from various clinical specimens were investigated by agar dilution method.

The activities of third generation cephalosporins were excellent. There was no difference between their activities.

Amikacin was found to be the most active aminoglycoside antibiotic. There was no significant difference between tobramycin and netilmicin. All of these aminoglycoside antibiotics were more active than gentamicin.

GİRİŞ

Sefalosporinlerin temel yapısı bir beta-laktam halkasına bağlı dihidrotiazin zincirinden oluşur (11, 29). Temel yapının üçüncü pozisyonuna acyl yan zinciri ve çeşitli yan zincirler bağlanabilir. Bu değişiklikler antibakteriyel etkinlikte değişikliklere neden olur. Çeşitli yan zincirlerin eklenmesi ile yeni sefalosporinlerde etki alanı genişlemiş, aynı zamanda beta-laktamazlara karşı direnç artmıştır (11, 21, 22).

Sefalosporinler, hücre duvarı yapımını engelleyerek etkilerini gösterirler (1, 21). Bu antibiyotiklere karşı oluşan bakteriyel direncin en başta gelen nedeni beta-laktamaz üretimidir (21). Üçüncü kuşak sefalosporinler beta-laktamazlara karşı daha dayanıklıdır. Ayrıca, bakteri hücre duvarı geçirgenliğinin azalması ve penisilin bağlayan proteinlerin değişikliğe uğraması bu antibiyotiklere karşı oluşan bakteriyel direncin diğer nedenleridir (1, 21, 23).

Sefalosporinler kimyasal yapılarına, farmakolojik özelliklerine, beta-laktamazlara olan dirençlerine ve etki alanlarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır. Günümüzde etki alanlarına göre yapılan sınıflama en geçerli olanıdır. Buna göre sefalosporinler; birinci, ikinci ve üçüncü kuşak olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır (10, 28, 29). Üçüncü kuşak sefalosporinler Gram negatif çomaklara karşı en etkin olan gruptur. Buna karşılık Gram pozitif koklara diğer sefalosporinlerden daha az etkindir (1, 8, 10, 28).

Aminoglikozitler, bir aminosiklitol halkası ve buna bağlı iki veya daha fazla aminoşekerden oluşan antibiyotiklerdir (29). Bakterisidal etkili olan aminoglikozitler protein sentezini inhibe etmek yoluyla etkili olurlar. Bu antibiyotiklere duyarlı olan hemen tüm bakterilerde direnç saptanabilir (26, 29).

Direnç oluşumu; antibiyotığın bağlandığı ribozomlarda değişiklikler oluşması, antibiyotığın bakteri sitoplazmasına geçişinin engellenmesi veya antibiyotığın enzimatik yollarla inaktive edilmesi şeklinde olabilir. Enzimatik inaktivasyon direnç oluşumundaki en önemli mekanizmadır (17, 26, 29).

Kullanım alanına en son giren aminoglikozitler olan gentamisin, tobramisin, netilmisin ve amikasin Gram negatif enterik çomaklar ve *Pseudomonas* türlerine çok etkili antibiyotiklerdir. Genel olarak tüm aerobik Gram negatif çomaklara etkili olan aminoglikozitlerin, Gram pozitif bakterilerden stafilokoklara ve enterokoklara karşı da antibakteriyel etkileri vardır (17, 29).

Bu çalışmada, Gram negatif bakteri infeksiyonlarında en sık kullanılan antibiyotikler olan üçüncü kuşak sefalosporinler ve aminoglikozitlerin çeşitli infeksiyonlarda en sık soyutlanan Gram negatif çomak olması nedeniyle *E.coli* kökenlerine karşı in-vitro duyarlıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 100 *E.coli* kökeni incelemeye alınmıştır.

Müller-Hinton Agar besiyerinde, standart agar dilüsyon yöntemiyle (18) sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, gentamisin, tobramisin, netilmisin ve amikasinin *E.coli* kökenlerine karşı minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK) ayrı ayrı belirlenerek MİK₉₀ değerleri saptanmıştır. *E.coli* ATCC 25922 kökeni kontrol olarak kullanılmıştır.

Sefotaksim, seftriakson, seftizoksim için MİK değerleri 8 mg/l veya daha düşük olan kökenler duyarlı, 16-32 mg/l olanlar orta duyarlı, 32 mg/l'den yüksek olanlar dirençli olarak değerlendirilirken, sefoperazon için 16 mg/l veya daha düşük olan kökenler duyarlı, 32 mg/l olanlar orta duyarlı, 32 mg/l'den yüksek olanlar dirençli olarak kabul edilirler (18, 19).

Aminoglikozitlerden gentamisin ve tobramisin için MİK değerleri 4 mg/l ve daha düşük olan kökenler duyarlı, 8 mg/l olanlar orta duyarlı, 16 mg/l veya üzerindeki dirençli olarak kabul edilirken, netilmisin için MİK değeri 8 mg/l ve altındakiler duyarlı, 16 mg/l olanlar orta duyarlı, 32 mg/l ve üzerindeki dirençli olarak değerlendirilirler. Amikasin için 16 mg/l ve altındaki MİK değerleri duyarlı, 32 mg/l orta duyarlı, 64 mg/l ve üzerindeki değerler dirençli olarak kabul edilirler(25).

BULGULAR

Çalışmada kullanılan tüm antibiyotiklerin 100 *E.coli* kökenine karşı saptanan MİK₉₀ değerleri, bulunan en düşük ve en yüksek minimal inhibisyon konsantrasyonları ve etkinlik oranları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotiklerin MİK₉₀ değerleri, MİK aralıkları ve etkinlik oranları.

| Antibiyotik | MİK ₉₀ (mg/l) | MİK aralığı (mg/l) | Etkinlik (%) |
|-------------|--------------------------|--------------------|--------------|
| Sefoperazon | 1.56 | 0.10-100 | 98 |
| Sefotaksim | 0.20 | 0.05-25 | 100 |
| Seftriakson | 0.20 | 0.05-25 | 100 |
| Seftizoksım | 0.20 | 0.05-25 | 100 |
| Gentamisin | 6.25 | 0.20-50 | 86 |
| Tobramisin | 3.12 | 0.10-50 | 95 |
| Netilmisin | 6.25 | 0.10-50 | 96 |
| Amikasin | 6.25 | 0.10-50 | 100 |

TARTIŞMA

Çalışmada, *E.coli* infeksiyonlarının sağaltımında en sık kullanılan antibiyotiklerin başında gelen üçüncü kuşak sefalosporinler ve aminoglikozitlerin bu bakteriye karşı MİK₉₀ değerleri in-vitro olarak saptanmış ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Sefoperazon için saptanan MİK₉₀ değeri, 1.56 mg/l, sefotaksim, seftriakson ve seftizoksım için saptanan MİK₉₀ değerleri ise 0.20 mg/l'dir. İncelenen 100 *E.coli* kökeninden 98'inin üremesi sefoperazonun 32 mg/l ve altındaki konsantrasyonlarında inhibe olmuştur.

Kökenlerin tamamının sefotaksim, seftriakson ve seftizoksımın 32 mg/l ve altındaki konsantrasyonlarında üremeleri inhibe olmuştur. Bu bulgulara göre sefotaksim, seftriakson ve seftizoksımın *E.coli*'ye etkinliği % 100, sefoperazonun etkinliği ise % 98 olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlardan üçüncü kuşak sefalosporinlerin *E.coli* kökenlerine karşı etkinliklerinin çok iyi olduğu gözlenmektedir. Çeşitli çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir (4, 5, 10, 20). Bazı yayınlarda sefoperazonun *E.coli*'ye etkinliğinin diğer üçüncü kuşak sefalosporinlere göre daha az olduğu bildirilmektedir (6, 27). Cunha (6), üçüncü kuşak sefalosporinlerin *E.coli*'ye karşı etkinlik sırasını seftizoksım, sefotaksim, seftriakson, sefoperazon olarak saptamıştır. *E.coli*'ye en etkili üçüncü kuşak sefalosporinin seftizoksım olduğunu bildiren yayımlar vardır (9, 14, 24). Buna karşılık Jones ve ark. (12) sefotaksim ve seftriaksonu *E.coli*'ye en etkili üçüncü kuşak sefalosporinler olarak bildirmişlerdir.

Gentamisin, tobramisin, netilmisin ve amikasin için saptanan minimal inhibisyon konsantrasyonları sırasıyla 6.25 mg/l, 3.12 mg/l, 6.25 mg/l, 6.25 mg/l'dir. Gentamisin kökenlerin % 86'sına etkili bulunurken, tobramisin % 95'ine, netilmisin % 96'sına, amikasin % 100'üne etkili bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, amikasin en etkili aminoglikozit antibiyotik olarak bulunurken, netilmisin ve tobramisin hemen hemen aynı etkinlikte bulunmuş, gentamisin ise son sırada yer almıştır.

Burger ve ark. (3) gentamisin ve tobramisinin *E.coli* kökenlerine karşı etkinliklerinin eşit olduğunu bildirmişlerdir. Levison ve ark. (16) tobramisinin gentamisinden daha etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Aminoglikozitler arasında etkinlik açısından belirgin fark olmadığını bildiren yayımlar vardır (2, 7, 15).

Kelly ve Matsen (13), yaptıkları çalışmada amikasinin *E.coli*'ye etkinliğini % 100 olarak saptamışlardır.

Çalışmada, üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftizoksım, sefotaksim ve seftriaksona dirençli köken bulunmamıştır. Sefoperazonun etkinliği de % 98 gibi

yüksek bir düzeyde saptanmıştır. Aminoglikozitlerden amikasinine dirençli köken bulunmazken, tobramisin ve netilmisinin etkinlikleri de çok yüksek bulunmuştur. Gentamisin % 86 düzeyindeki etkinliği de küçümsenecek bir oran değildir. Bu sonuçlardan üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve aminoglikozitlerin *E.coli* infeksiyonlarının sağaltımında halen güvenle kullanılabilir olacak antibiyotiklerin başında geldikleri söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Akalın HE, Baykal M: Sefalosporin grubu antibiyotikler "H.E.Akalın (ed): *Antibiyotikler: Temel Bilgiler ve Kullanımları*" kitabında s.58, Türk Tabipler Birliği Yayınları, Ankara (1989).
2. Briedis DJ, Robson HG: Comparative activity of netilmicin, gentamicin, amikacin and tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*, *Antimicrob Agents Chemother* 10: 592 (1976).
3. Burger LM, Sanford JP, Zweighaft T: Tobramycin: Bacteriological evaluation, *Am J Med* 265: 135 (1973).
4. Chow AW, Finegold SM: In vitro activity of ceftizoxime against anaerobic bacteria and comparison with other cephalosporins, *J Antimicrob Chemother* 10 (Suppl C): 45 (1982).
5. Cleeland R, Squires E: Antimicrobial activity of ceftriaxone: A review, *Am J Med* 77: 3 (1984).
6. Cunha BA: *Third-Generation Cephalosporins*, Health Communication, New Jersey (1985).
7. Digranes A, Dibb WL, Benonisen E, Ostervold B: The in vitro activity of gentamicin, tobramycin and netilmicin against 500 clinical isolates of bacteria, *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 9: 135 (1983).
8. Donowitz GR, Mandell GL: Cephalosporins "GL Mandell, RG Douglas, JE Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s.246, Churchill Livingstone, New York (1990).
9. Fu KP, Neu HC: Antibacterial activity of ceftizoxime, a beta-lactamase stable cephalosporins, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 583 (1980).
10. Garzone P, Lyon J, Yu VL: Third-generation and investigational cephalosporins: Microbiologic review and clinical summaries, *Drug Intel Clin Pharm* 17: 615 (1983).
11. Garzone P, Lyon J, Yu VL: Third-generation and investigational cephalosporins: Structure-activity relationship and pharmacokinetic review, *Drug Intel Clin Pharm* 17: 507 (1983).
12. Jones RN, Barry AL, Thornsberry C: Ceftriaxone: A summary of in vitro antibacterial qualities including recommendations for susceptibility tests with 30 mcg disks, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1: 295 (1983).
13. Kelly MT, Matsen JM: In vitro activity, synergism and testing parameters of amikacin with comparisons to other aminoglycoside antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 9: 440 (1976).
14. Kojo H, Nishida M, Goto S, Kuwahara S: Antibacterial activity of ceftizoxime (FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria and its stability to beta-lactamase, *Antimicrob Agents Chemother* 16: 549 (1979).
15. Larson TA, Peterson LR, Gerding DN: Microdilution aminoglycoside susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*: Correlation between MIC of clinical isolates and quality control organisms, *J Clin Microbiol* 22: 819 (1985).
16. Levison M, Knight R, Kaye D: In vitro evaluation of tobramycin, a new aminoglycoside antibiotic, *Antimicrob Agents Chemother* 1: 381 (1972).
17. Moellering RC: In vitro antibacterial activity of the aminoglycoside antibiotics, *Rev Infect Dis* 5 (Suppl 2): 212 (1983).
18. NCCLS: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Document M7-A2, Villanova (1990).

19. NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Document M2-A3, Villanova (1990).
20. Neu HC: Factors that affect the in vitro activity of cephalosporin antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 10 (Suppl C): 11 (1982).
21. Neu HC: The new beta-lactamase stable cephalosporins, *Ann Intern Med* 97: 408 (1982).
22. Neu HC: Structure-activity relations of new beta-lactam compounds and in vitro activity against common bacteria, *Rev Infect Dis* 5 (Suppl 2): 329 (1983).
23. O'Callaghan CH: Antibacterial activity and pharmacokinetic properties of the cephalosporins "HP Kuemmerle (ed): *Clinical Chemotherapy*, Vol 2" kitabında s.89, Thieme Stratton Inc, New York (1983).
24. Richards DM, Heel RC: Cefprozime: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drugs* 29: 281 (1985).
25. Sahm DF, Washington JA: Antibacterial susceptibility tests. Dilution methods "A Ballows, WS Hausler, KL Herrman, HD Isenberg, HJ Shadomy (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 5. baskı" kitabında s.1105, Am Soc Microbiol, Washington (1991).
26. Shannon K, Phillips I: Mechanism of resistance to aminoglycosides in clinical isolates, *J Antimicrob Chemother* 9: 91 (1982).
27. Thornsberry C: Review of in vitro activity of third generation cephalosporins and other newer beta-lactam antibiotics against clinically important bacteria, *Am J Med* 79 (Suppl 2A): 14 (1985).
28. Weinstein AJ: The cephalosporins; activity and clinical use, *Drugs* 19: 137 (1980).
29. Yüce K: *Antibiyotikler ve Enfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Prensipleri*, Bilgehan Basımevi, İzmir (1988).