

# Türkiye'de Yaygın Olarak Kullanılan Bazı Yeni Antibiyotiklerin Klinik Materyallerden Soyutlanan Gram Negatif Basillere Etkisi

Hasan ÇOLAK

Yurdanur AKGÜN

Salih ÇAPRAK

EFFECTS OF SOME NEW ANTIBIOTICS ON GRAM-NEGATIVE RODS  
ISOLATED FROM CLINICAL MATERIALS

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları •  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalları, ESKİŞEHİR

Geliş Tarihi: 22 Temmuz 1987

## ÖZET

*Klinik materyallerden soyutlanan E.coli, Proteus, Klebsiella ve P.aeruginosa suşlarının amikacin, cefoperazone, cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime ve mezlocillin'e duyarlılıkları araştırılmıştır. Yöntem olarak Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği uygulanmıştır. Amikacin test edilen tüm bakteri türlerine en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur. Test edilen III. kuşak sefalosporinlerden ceftriaxone E.coli, Proteus ve Klebsiella için en etkili antibiyotik olarak saptanmıştır. Sırasıyla % 93.4, % 87.1 ve % 92.2 oranında duyarlılık bulunmuştur. Cefuroxime ise Proteus ve Klebsiella için % 92 oranında etkili bulunmuştur. Pseudomonas'a en etkili sefalosporin ise % 85.7 ile cefoperazone olmuştur. Mezlocillin % 67.8 oranında P.aeruginosa'ya etkili bulunmuştur. En fazla zoniçi üreme cefoperazone'da olmuştur. Orta derecede duyarlılık ise en çok cefotaxime'de görülmüştür.*

**Aruhlar kelimeler:** Antibiyotikler, disk difüzyon yöntemi, gram-negatif basiller, zoniçi üreme

T Kİ Tıp Bil Aras Dergisi C.6, S.6, 1988, 429-433

## SUMMARY

*Susceptibility tests were performed with amikacin, cefoperazone, cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime and mezlocillin for E.coli, Proteus, Pseudomonas and Klebsiella isolated from clinical materials. Kirby-Bauer disc diffusion method was used. Amikacin was found the most effective antibiotic against all of the tested bacterial species. Ceftriaxone was found the most effective antibiotic among the third generation cephalosporins for E.coli, Proteus and Klebsiella species. Susceptibility rates were respectively 93.4%, 87.1% and 92.2%. Proteus and Klebsiella species were susceptible 92 percent for cefuroxime. Cefoperazone was seen the most effective cephalosporin among the tested cephalosporins for P.aeruginosa. P.aeruginosa was susceptible 67.8 percent for mezlocillin. The most interzone bacterial growth was found in cefoperazone discs. The most intermediate susceptibility was found in cefotaxime discs.*

**Key word\*:** Antibiotics, disc diffusion method, gram-negative rods, interzone bacterial growth

T J Research Med Sel V.6, N.3,1988, 429-433

Son birkaç yıl içinde ülkemizde bazı antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu antibiyotiklerin doğru kullanımı ancak laboratuvar çalışmalarının rehberliğinde mümkün olmaktadır. Hem hastanemizde bu antibiyotiklerin seçimini daha doğru yapmak, hem de ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırma yapmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Test ettiğimiz 6 antibiyotikten 5'i beta-laktam antibiyotiği, biri de bunlarla çok iyi sinerjik etki gösteren aminoglikoziddir.

Cefuroxime daha çok pulmoner gram-negatif basıl infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan II. kuşak bir sefalosporindir. III. kuşak sefalosporinler ise hastane kökenli Enterobacteriaceae infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (1, 2). Beyin-omurilik sıvısına ve seröz kavitelere I. ve II. kuşak sefalosporinlerden daha iyi geçmesi kullanım alanını artırmaktadır (3). E.coli, Klebsiella ve Proteus'a oldukça yüksek oranlarda etkili olmalarına karşın Pseudomonas'a fazla etkili değildirler. Pseudomonaslar için en etkili olanı cefoperazone, en az etkili olanı ise cefotaxime'dir (1, 4).

Sefalosporinler bakterisidal etkilidirler. Peptidoglikan oluşumunu engelleyerek bakterinin duvar yapımını önler. III. kuşak sefalosporinlerde bulunan methoxyimino-aminothiazolyl kökü hem kromozomal hem de plazmidlere bağlı beta laktamaza daha dirençlidir. İkisi dışında tüm sefalosporinler sefalosporin C'den türetilmiştir (1).

Mezlocillin acylureido penicillindir ve ampicillinden türetilmiştir. Bakterilerin periplazmik proteinlerine bağlanarak duvar yapımını engeller. Pseudomonocidal penicillin olarak kullanılır (5).

Amikacin gram (-) bakterilere etkili bir antibiyotiktir. Kanamycin Anın semi-sentetik bir türevidir. Enterobacteriaceae ve P aeruginosa'ya en etkili aminoglikoziddir. Gentamicin, netilmicin ve tobramycin arasında bulunan çapraz dirençlilik amikacin de yoktur. Serum yarı ömrünün uzun olması nedeniyle uygulama aralıkları uzundur. 30 S ve 50 S bakteriel ribozom alt birimlerine etki ederek bakterisidal aktivite gösterir. Beta-laktam antibiyotikleri ile iyi sinerjik etki gösterir (6).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Anadolu Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi kliniklerinden Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen idrar, dışkı, kan ve diğer klinik materyallerden üretilen E.coli, Proteus, Pseudomonas ve Klebsiella'lar test edilmiştir. Test edilen bakteri suşlarının sayıları ve test edildikleri antibiyotikler Tablo-I'de gösterilmiştir.

Tablo - 1

Test Edilen Bakteriler, Suş Sayıları ve Test Edildikleri Antibiyotikler

Antibiyotik	B. fi. K 1 E R İ L E R				
	E.coli	Proteus	Pseudomonas	Klebsiella	Toplam
Ceftriaxone	90	39	28	77	234
Cefoperazone	90	39	28	77	234
Cefotaxime	82	37	26	75	220
Cefuroxime	82	39	28	76	225
Mezlocillin	85	36	28	75	224
Amikacin	90	38	28	77	233
TOPLAM	519	228	166	457	1370

Teknik olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Standart test bakterileri olarak P.aeruginosa ATCC 27853, E.coli ATCC 25922, S.aureus ATCC 25923 suşları kullanılmıştır (7, 8).

Kullanılan antibiyotik diskleri ticari olarak bulunan standart disklerdir. Disklerdeki antibiyotik miktarları, duyarlılık, orta derecede duyarlılık (intermediate) ve dirençlilik zon çapları Tablo-H'de gösterilmiştir.

Tablo - II

Test Edilen Antibiyotiklerin Etkin Madde İçerikleri ve Zon Çapları

Antibiyotik	Miktarı	Dirençli	Intermediate	Duyarlı
	µg/disk	mm	mm	mm
Ceftriaxone	30	14>	15-17	18<
Cefoperazone	75	14>	15-17	18<
Cefotaxime	30	14>	15 - 22	23<
Cefuroxime	30	14>	15-17	18<
Mezlocillin	75	12 >	13 - 15	16<
Amikacin	30	14>	15 - 16	17<

Ekim yapılan ve disklerin yerleştirildiği plaklar 35-37 C'ta bir gece aşımı inkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

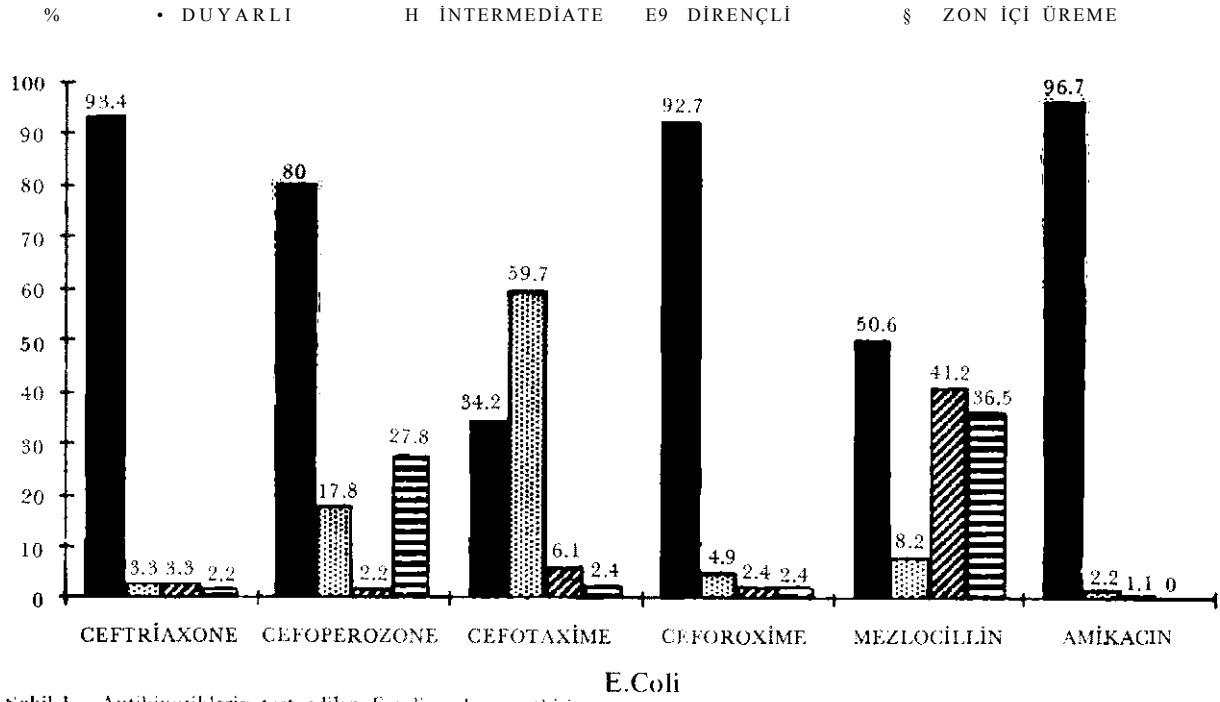
Toplam olarak 6 antibiyotiğe Tablo-I'de gösterilen bakteriler test edilmişlerdir.

III. kuşak sefalosporinlerden ceftriaxone E coliye % 93.4, Proteus'a % 87.1, Klebsiella'ya % 92.2 oranında etkili bulunmuştur. Bu değerler diğer III. kuşak sefalosporinlerinkinden daha yüksektir. Cefuroxime E.coli'ye % 92.7, Proteus'a % 92.3, Pseudomonas aeruginosa'ya % 78.6, Klebsiella'ya % 93.4 oranında etkili bulunmuştur. P.aeruginosa'ya en etkili sefalosporin % 85.7 ile cefoperazone'dur.

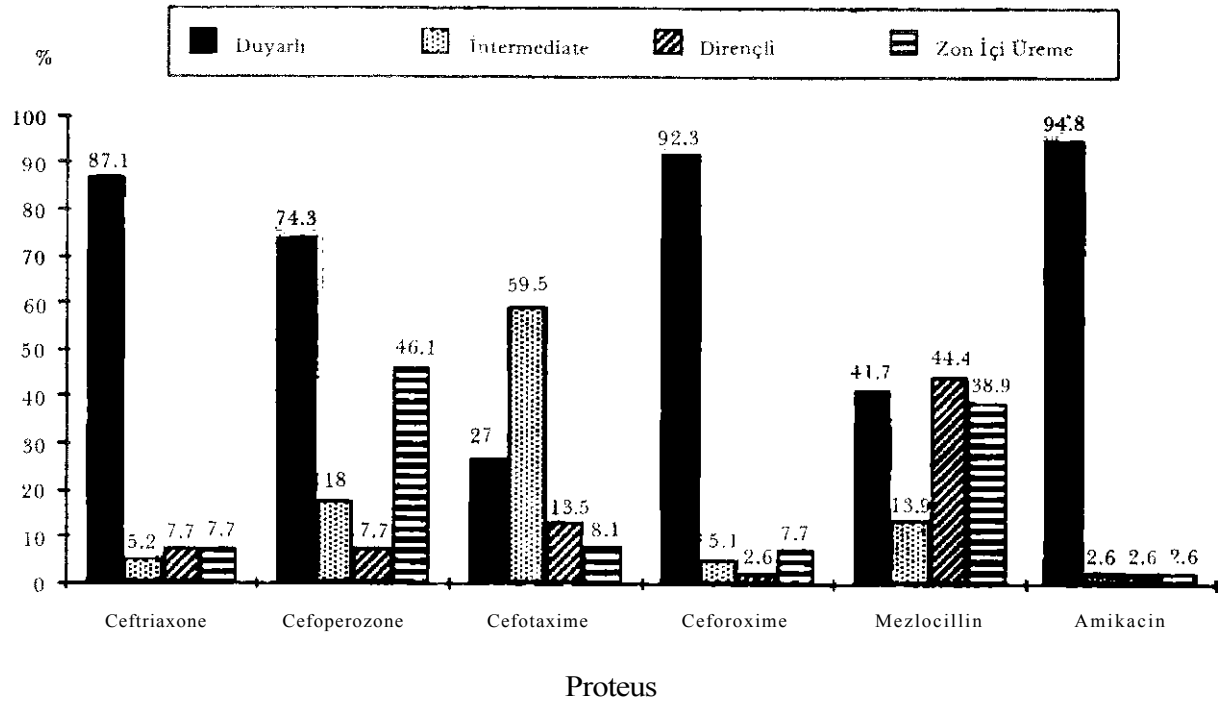
Amikacin test edilen tüm bakterilere en yüksek oranda etkili olan antibiyotiktir. Toplam duyarlılık oranı % 96.1 olarak bulunmuştur.

Tüm antibiyotiklere en yüksek oranda dirençlilik % 26.9 ile P.aeruginosa'da görülmüştür. P.aeruginosa en yüksek oranda direnci % 84.6 oranında cefotaxime gösterdi. En düşük oranda direnci ise % 3.6 oranında cefoperazone'a gösterdi. Tüm antibiyotikler arasında en düşük dirençlilik % 2.6 ile amikacin'de bulundu. Sefalosporinler arasında test edilen bakterilere en yüksek dirençlilik oranı % 17.8 ile cefotaxime'de bulunmuştur. Bu değeri etkileyen en önemli bakteri P aeruginosa'dır. Tüm bakterilerin en yüksek oranda direnç gösterdiği antibiyotik olarak mezlocillin saptanmıştır (% 40.2). Ayrıntılı bilgi Şekil-1, 2, 3 ve 4'te verilmiştir.

Orta derecede duyarlılık (intermediate) en fazla cefotaxime de görülmüştür. Cefotaxime de orta derecede duyarlı suşlar da dikkate alındığında duyarlılık oranları E.coli için % 93.9, Proteus için % 86.5, P.aeruginosa için % 15.4 ve Klebsiella için % 90.7'ye yükselmektedir. Olay bakteriler açısından değerlendirildiğinde ise en çok orta derecede duyarlılık % 17.1 oranıyla Proteus'ta görülmüştür.



Şekil-1. Antibiyotiklerin test edilen E.coli suşlarına etkisi.

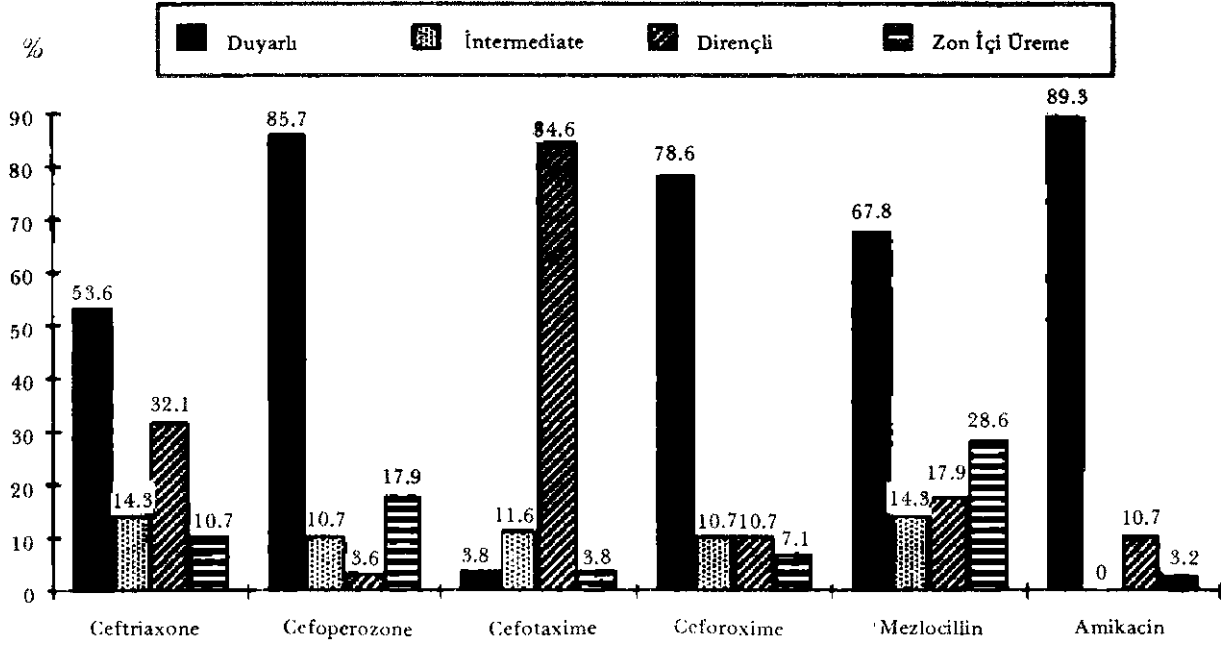


Şekil-2. Antibiyotiklerin test edilen Proteus suşlarına etkisi.

İnhibisyon zonu içindeki bakteri üremeleri mezlocillin'de % 35.3, cefoperazone da % 27.3 oranında saptanmıştır. En çok zoniçi üreme gösteren bakteri ise % 18.4 ile Proteus olmuştur.

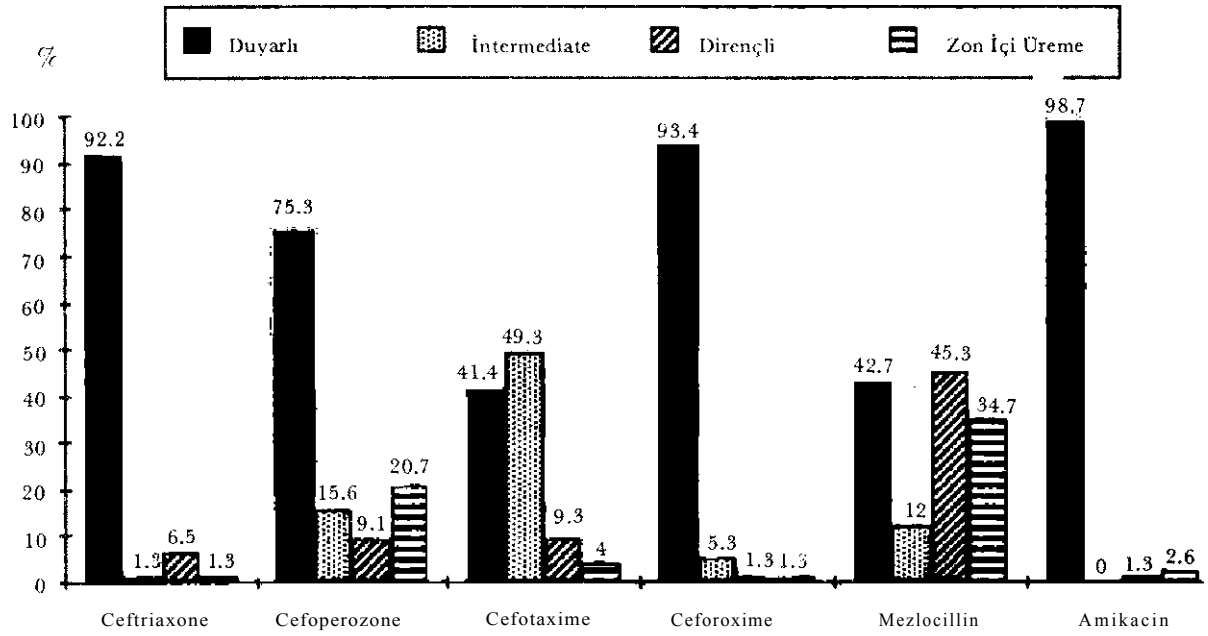
#### TARTIŞMA

Son birkaç yıl içinde-Türkiye'de III. kuşak sefalosporinler, pseudomonocidal penicillinler ve amino-



### Pseudomonas

Şekil-3. Antibiyotiklerin test edilen P.aeruginosa suşlarına etkisi.



### Klebsiella

Şekil-4. Antibiyotiklerin test edilen Klebsiella suşlarına etkisi.

glikozidler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar son derecede pahalı olan antibiyotiklerdir ve hekime gereğinden fazla güven duygusu vermeleri bakımından kullanımları artmaktadır. Bu güven bazan hekimleri yanlış uygulamalara itmektir. Önemli

olan uygun antibiyotiğin uygun alanda kullanılmasıdır. Ampirik tedavi uygulamalarında daha önceden o sağlık kurumunda üretilen bakterilerin hangi antibiyotiklere duyarlı ya da dirençli olduğunun bilinmesi önemlidir.

Yaptığımız çalışmada amikacin E.coli, Proteus, P.aeruginosa ve Klebsiella suşlarına en etkili antibiyotik olarak saptanmıştır. Birçok çalışmada da bu yönde sonuçlar alınmıştır (9, 10, 11). İlacın yan etkilerinin az olması, organizmada dağılımının iyi olması, netilmicin, gentamicin ve tobramycin ile aralarında çapraz dirençliliğin olmaması kullanım alanının ve güven sınırlarını genişletmektedir (12,13).

III. kuşak sefalosporinlerden ceftriaxone E.coli, Proteus ve Klebsiella için en etkili olarak bulunmuştur. İstanbul ve Ankara'da yapılan çalışmalarda da yakın sonuçlar elde edilmiştir (10, 11, 14). P.aeruginosa için ise en etkili cefoperazone olarak saptanmıştır (85.7). Bu oldukça iyi bir değerdir ve cefoperazone pseudomonocidal bir antibiyotik olarak kabul edilebilir.

Cefuroxime II. kuşak bir sefalosporindir ve test ettiğimiz tüm bakterilere % 70'in üzerinde etkili olarak bulunmuştur. Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisi için uygun bir antibiyotik olarak kabul

edilebilir. BOS. periton ve plevral boşluklara iyi penetre olamayan bir antibiyotik olması bu alanların infeksiyonlarında kullanılması için bir handikap oluşturmaktadır (3).

Mezlocillin kullandığımız antibiyotikler arasında en az etkili olanıdır. Bununla birlikte P.aeruginosa % 67.8 oranında duyarlı bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda % 25'e inen duyarlılıklar bulunmuştur (15).

Orta derecede duyarlı sonuçlar test edilen tüm bakterilerde cefotaxime'de görülmüştür. % 59.5'a varan değerler elde edilmiştir. Bu durum antibiyotiğin güven sınırını daraltmaktadır.

Zoniçi üremeler dirençli mutantları veya tam olarak inhibe edilmemiş bakteriel kolonizasyonu gösterir. En fazla zoniçi üreme cefoperazone da görülmüştür. Özellikle hastane infeksiyonlarının gelişmesinde bu dirençli mutantların etken olabileceğini akılda tutmakta yararlar vardır. Gelişen dirençlerin çok önemli bir kısmının R plazmidleri ile blok halinde bir bakteriden diğerine kısa sürede aktarılabilmesi olayın ciddiyetini artırmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Quintiliani R, CII Nightingale, JG Rossi, AM Ristuccia: Cephalosporins: An overview. In Antimicrobial Therapy, edited by Ristuccia AM, BA Cunha. Raven Press, New York, pp. 289, 1984.
2. Pechere JC, M Lavercier: Bacteremia and septicemia. In Infections, edited by Pechere JC Lea anil Febiger, Philadelphia, pp. 171, 1984.
3. Mandell GL: Cephalosporins, In Principles and Practice of Infectious Diseases, edited by Mandell/Douglas/Bennett. Wiley Med. Pub., New York, pp. 180, 1985.
4. Töreci K: Sefalosporinler I. Tarihçe, yapı, etki mekanizması, gruplandırma ve direnç mekanizmaları. ANKEM 1:90, 1987.
5. Parry MF, JK Pancoast: Antipseudomonal penicillins. In Antimicrobial Therapy, edited by Ristuccia AM, BA Cunha. Raven Press, New York, pp. 197, 1985.
6. Price KFJ, LD DeFuria, TA Purciana: Amikacin an aminoglycoside with marked activity against antibiotic resistant clinical isolates. J.Infect.Dis. 134:239, 1976.
7. Matsen JM: Antimicrobial susceptibility tests. In Gradwhols' Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, edited by Sonnenwirth AC. Mosby Comp., St.Louis, pp. 1937, 1980.
8. Barry AL, T Clyde: Susceptibility tests: Diffusion test procedures. In Manuel of Clinical Microbiology, edited by Lennette EH, A Balows. Am.Soc.Mic. Washington DC, pp. 978, 1985.
9. Baykal M, HE Akalın: Pseudomonas aeruginosa'nın çeşitli antibiyotiklere dirençliliği. KÜKEM 9:136, 1986.
10. Koksall I, F Tunçkanat, T Kardeş ve ark.: Kan kültürlerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. KÜKEM 9:170, 1986.
11. Akalın HE, I Koksall, T Kardeş, M Baykal: Gram-negatif bakterilerin aminoglycoside ve beta-lactam antibiyotiklere duyarlılıkları. KÜKEM 9:125, 1986.
12. Weinstein AJ, A Alains: Antibiotic side effects. In Antimicrobial Therapy, edited by Ristuccia AM, BA Cunha. Raven Press, New York, pp. 339, 1984.
13. Kawagushi II: Discovery, chemistry and activity of amikacin. J.Infect.Dis. 134:Suppl. 242, 1976.
14. Töreci K, ET Çetin, H Erdeniz ve ark.: Bazı beta-laktam ve aminoglikozid antibiyotiklerin muayene maddelerinden izole edilen bakterilere etkilerinin mukayesesi. KÜKEM 9:198, 1986.
15. Akalın HE, I Koksall, T Kardeş, M Baykal: Çeşitli antibiyotiklerin gram-negatif bakterilere in-vitro etkileri. ANKEM 1:79, 1987.