

Yeni Bir Antibiyotik "Cephalothin,, ile Hassasiyet Deneyleri

Sensitivity Tests With a New Antibiotic "Cephalothin,,

Kurtulus TÖRECI *

Antibiyotiklere mukavim bakterilerin ortaya çıkması, yeni antibiyotiklerin bulunması veya sentez edilmesi hususundaki çalışmalarını arttırmıştır (1, 2). Bu çalışmaların sonucu her sene yeni birçok antimikrobik madde bulunmakta, bunlardan insan için toksik etkisi olmayan veya az olan ve in vivo da etkili olanlar klinik tatbikata sunulmaktadır. Bunlardan biri olan sefalotin «cephalothin», Gram pozitif bakterilere ve bir kısım Gram negatif bakterilere etkili, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.

Bakterilerde antibiyotiklere mukavim suş oranının değişmesi, her memlekette izole edilen suşların antibiyotik hassasiyet deneylerinin muayyen aralarla yapılmasını ve yeni antibiyotiklerin o memlekette izole edilen suşlara karşı denenmesini faydalı kılmaktadır. Nitekim memleketimizde bu çalışmalar muntazaman yapılmaktadır (3-9). Bu çalışmada da muayene maddelerinden en sık izole edilen dört cins bakteriye karşı sefalotin'in etkisi, bu bakteri infeksiyonlarında çok kullanılan diğer antibiyotiklerle mukayeseli olarak bildirilecektir.

M A T E R Y E L V E M E T O D

Deneylerde muayene maddelerinden etken olarak izole edilmiş olan *Staphylococcus aureus*, *escherichia*, *proteus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerinden 25'er suş kullanılmıştır. Sefalotine hassasiyetlerinde belirli bir fark görülmediği için, *escherichia* ve *proteus* cinslerinde muhtelif tipler birlikte mütalâa edilmiştir.

Hassasiyet deneyleri disk metodu ile yapılmıştır [**] Penisilin, eritromisin, neo-

* Mikrobiyoloji ve Sağınlar Bilgisi Kürsüsü, Tıp Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

** 30 µg sefalotin ihtiva eden diskler Eli Lilly and Company - U.S.A. den temin edilmiştir.

misin, framisetin, novobiosin, kanamisin, kloramfenikol, streptomisin, tetrasiklin, demetilkortetrasiklin, polimiksin B ihtiva eden diskler evvelce tarif edildiği şekilde laboratuvarımızda hazırlanmıştır (3, 8). Suşların 24 saatlik buyyon kültürleri fizyolojik tuzlu suda 1000 defa sulandırılmış ve buıdan Petri kutularındaki Mueller-Hinton besiyeri (B, B. L.)'ne ikişer damla (takriben 0.05 ml) yayılmıştır. Kurumasını mütaakip her Petri kutusuna 4-5 disk konulmuş ve 37°C de 18 saat beklettikten sonra her diskin etrafında bakterinin üremediği inhibisyon zonu ölçülmüştür (3, 8). Jelozda kolay difüze olan sefalotin, penicilin, eritromisin, novobisin, kanamisin, kloramfenikol, streptomisin, tetrasiklin ve demetilkortetrasiklin için inhibisyon zonu 0-2 mm olması mukavemet, 3-7 mm olması az hassasiyet, daha fazla olması hassasiyet işareti olarak, jelozda az difüze olan neomisin, framisetin ve polimiksin. B için inhibisyon zonu olmaması mukavemet, 1-2 mm olması az hassasiyet, daha fazla olması hassasiyet işareti olarak kabul edilmiştir.

B U L G U L A R

Deneylerde kullanılan 25 *Staphylococcus aureus* suşunun hepsi sefalotin'e hassas bulunmuştur. *Staphylococcus aureus* suşları denendiğinde sefalotin diskleri etrafında çok geniş inhibisyon zonları ölçülmüş ve bu zon 10-22 mm arasında değişmiştir. Kanamisin'e bu 25 suşun 18 i hassas, 7 si az hassas bulunmuştur. 1 suş novobiosin'e, 2 suş eritromisin'e, 4 suş kloramfenikol'e, 9 suş demetilkortetrasiklin'e, 17 suş penisilin'e mukavim. diğer suşlar bu antibiyotiklere az hassas veya hassas bulunmuştur.

Escherichia suşlarının 7 si sefalotin'e hassas, 11 i az hassas, 7 si mukavim bulunmuştur. Kanamisin ve polimiksin B'ye mukavim suş sayısı sefalotin'e olandan az, kloramfenikol, demetilkortetrasiklin, streptomisin, tetrasiklin ve novobiosin'e mukavim suş sayısı ise sefalotin'e olandan fazla bulunmuştur.

Sefalotin'e *proteus* suşlarının 11 i hassas, 8 i az hassas, 6 sı mukavimdir. Diğer antibiyotiklere mukavim *proteus* suşu sayısı kanamisin için 5, kloramfenikol için 16, streptomisin ve novobiosin için 19, demetilkortetrasiklin için 21, tetrasiklin için 22 olmuştur. Kanamisin'e mukavim *proteus* suşu sayısı sefalotin'e olandan az olmakla beraber geri kalan suşların çoğu sefalotin'e hassas, kanamisin'e ise az hassastır.

Pseudomonas aeruginosa suşlarının hepsi sefalotin'e mukavim bulunmuştur. Polimiksin B'ye 3 suş hassas, polimiksin B'ye 21, demetilkortetrasiklin'e 6, tetrasiklin'e 4, streptomisin'e 3, kanamisin'e 2 suş az hassas, diğer suşlar mukavim bulunmuştur.

Hassasiyet deneylerinin sonuçları Tablo 1 de özetlenmiştir.

Antibiyotik	<i>Staphylococcus aureus</i> (25 sus)			<i>Escherichia coli</i> (25 sus)			<i>Proteus</i> (25 sus)			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (25 sus)		
	H	A	M	H	A	M	H	A	M	H	A	M
	Sefalotin	25	—	—	7	11	7	11	8	6	—	—
Penisilin	4	4	17									
Streptomisin				5	5	15	3	3	19	—	3	22
Kloramfenikol	8	13	4	4	11	10	3	6	16			
Tetrasiklin				1	7	17	—	3	22	—	4	21
Demetilkloret- rasiklin	15	1	9	8	2	15	1	3	21	—	6	19
Eritromisin	10	13	2									
Novobiosin	20	4	1	1	2	22	—	6	19			
Polimiksın B				11	11	3				3	21	1
Kanamisin	18	7	—	11	13	1	5	15	5	—	2	23

Tablo 1: *Staphylococcus aureus*, *escherichia*, *proteus* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının sefalotin'e hassasiyetlerinin çok kullanılan bazı antibiyotiklerle mukayesesi (H=hassas, A=az hassas, M=mukavim).

M Ü N A K A Ş A

Cephalosporium'dan elde edilen sefalosporanik asitin yarı sentetik bir türevidir. Sefalotin 1962 yılında elde edilmiştir (10). Yapılan deneylerin sonuçlarına göre sefalotin'e en hassas bakteri *Staphylococcus aureus* görülmektedir. Muhtelif araştırmacılar, inceledikleri suşlar arasında ya bu antibiyotiğe mukavim suşa rastlamamışlar (11, 12) veya diğer bütün antibiyotiklerde rastlanılandan çok düşük oranda mukavim suş tespit etmişlerdir (13, 14). Penisilin'e mukavim olan ve penisilinaz teşkil eden suşların da sefalotin'e hassas bulunması böyle *Staphylococcus aureus* suşları ile olan infeksiyonların tedavisinde çok önemlidir. Penisilinaz enziminin sefalotin üzerine hemen hiç etkisi yoktur (15). Fakat bazı bakteriler sefalotin üzerine etkili, penisilin üzerine ise az etkili bir enzim olan sefalosporinaz teşkil ederler (15, 16).

Sefalotin beta hemolitik streptokoklar, viridans streptokokları, pnömokoklar, *Corynebacterium diphtheriae* gibi diğer Gram pozitif bakterilere de çok etkili bulunmuştur (17-20). Gram pozitif bakteriler içinde enterokoklar bu antibiyotiğe hemen % 20 oranda mukavim olabilmektedirler (12, 14).

Gram pozitif bakterilerin sefalotin'e hassasiyetleri klinik çalışmalarla da meydana konmuş ve bu antibiyotikle, çocuk ve erişkinlerde Gram pozitif bakterilerle olan septisemi, pnömoni, ampiyem, menenjit, osteomyelit gibi infeksiyonlar başarılı bir şekilde tedavi edilebilmiştir (11, 13, 17, 21, 24). Viridans grubu streptokoklarla olan endokardit vakalarının tedavisinde sefalotin ile streptomisin kombinasyonu, penisilin ve streptomisin kombinasyonundan daha iyi sonuç alınmıştır (25).

Sefalotin çeşitli Gram negatif bakterilere de etkili bulunmuştur. Gram negatif bakteriler için minimal inhibitör konsantrasyon, Gram pozitif bakteriler için olandan daha yüksektir. *Neisseria* grubu bakteriler hassas bulunmuş (13) ve bunların infeksiyonlarının tedavisinde sefalotin ile iyi sonuç alınmıştır (21). *Escherichia* grubundan suşların bazı araştırmacılar tarafından 3/4 ü veya fazlası (13,26), bazılarınca 1/3 kadarı (12, 27) ve hattâ ancak % 5 i (14) sefalotin'e hassas bulunmuştur. *Proteus* grubundan bakterilerde bildirilen hasas suş oranı 2/3-3/4 arasında değişmiştir (12-14, 26). *Pseudomonas aeruginosa* ve *herella* suşları sefalotin'e hemen tamamen mukavim bulunmuştur (12, 20, 26). *Salmonella* ve *shigella* grubundan bakterilerde hassas suş oranı % 80 in üstündedir (20, 26, 27). *Klebsiella-Aerobacter* grubundan bakterilerin de 1/3-2/3 oranında hassas oldukları tespit edilmiş ve Gram negatif bakterilerle meydana gelen infeksiyonların tedavisinde sefalotinle güzel sonuçlar alınmıştır (11-14, 17, 21-23, 28, 29).

Sefalotin'in tedavi alanındaki kıymetini geniş spektrumlu bir antibiyotik olmasının yanında, penisilinaz etkisine mukavim olması, penisilin'e allerjik olan hastalarda herhangi bir reaksiyon yapmaması (17, 19, 21, 23, 24), yan tesirlerinin az olması arttırmaktadır. Sefalotin tatbik edilen hastalarda sıringa yerinde ağrı ve nadiren ürtiker tarzında dökmele görülebilir (17, 18, 21, 28). Sefalotin tatbikine bağlı nötropeni vakaları görüldüğü, fakat antibiyotığın kesilmesi ile kan tablosunun çabuk olarak normale döndüğü bildirilmiştir (30). İnsanlarda ve hayvanlarda sefalotin'in karaciğer, dalak, böbrek, hematopoetik sistem üzerine toksik tesiri görülmemiş (17, 18, 31), böbrek bozukluğu bulunan hastalarda da emniyetle kullanılabilmiştir (14). Ağız yolundan pek az absorbe edildiği için damar içi veya kas içi yoldan tatbik edilir (17, 24). İlâcın büyük bir kısmı idrarla itrah edilir ve bu itrah çabuk olduğundan günlük doz dört defaya taksim edilerek verilir (24). Günlük doz 4-12 gr. arasında olabilir (19). Sefalotin'in halen kullanılan antibiyotiklerle çapraz mukavemet göstermediği tesbit edilmiş (17, 29) ve in vitro deneylerle hassas suşlarda

mukavemeti artışı elde edilmiştir. Mukavim suşlar Gram negatif bakterilerde, Gram pozitiflerden daha kolay elde edilmektedir (32).

Deneylerimizin sonuçları, muayene maddelerinden en sık izole edilen patojen bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *escherichia* ve *proteus'a* karşı sefalotin'in çok etkili bir antibiyotik olduğunu teyit etmektedir. Sefalotin, suşların hepsinin hassas bulunması ve inhibisyon zonlarının çok geniş olması ile, deneydeki stafilokok suşlarına kanamisin, novobiosin, eritromisin, kloramfenikol, demetilkortetrasiklin ve penisilinden çok daha etkili bulunmuştur. *Escherichia* suşlarına ise kanamisin ve polimiksin B'den az etkili fakat kloramfenikol, demetilkortetrasiklin, streptomisin, tetrasiklin ve novobiosinden daha etkili bulunmuştur. *Proteus* suşları için kanamisin ve sefalotin'in birbirine kati bir üstünlüğü görülmemiştir. Kanamisin'e 5, sefalotin'e 6 suş mukavim olmasına karşılık kanamisin'e hassas suş sayısı 5, az hassas suş sayısı 15, sefalotin'e hassas suş sayısı 11, az hassas suş sayısı 8 dir. Bu iki antibiyotiğin *proteus* suşlarına etkili olma oranı kloramfenikol, streptomisin, novobiosin, demetilkortetrasiklin ve tetrasiklinden çok fazladır.

Sefalotin'in deneylerimizde kullanılan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına etkisiz olduğu görülmüştür.

Sefalotin deneylerimizde mukayese edildiği antibiyotiklerle herhangi bir çapraz mukavemet göstermemiştir.

Ö Z E T

Geniş spektrumlu yeni bir antibiyotik olan sefalotin'in muayene maddelerinden en sık izole edilen 4 cins bakteriye karşı in vitro hassasiyeti, sık kullanılan bazı antibiyotiklerle mukayeseli olarak, incelenmiştir. Sefalotin *Staphylococcus aureus* suşlarına kanamisin, novobiosin, eritromisin, kloramfenikol, demetilkortetrasiklin ve penisilinden çok daha etkili bulunmuştur. *Escheria* suşlarına etkisi kloramfenikol, demetilkortetrasiklin, streptomisin, tetrasiklin ve novobiosinden fazla, kanamisin ve polimiksin B'den azdır. *Proteus* suşlarına etkisi hemen kanamisin kadar ve kloramfenikol, streptomisin, novobiosin, demetilkortetrasiklin ve tetrasiklinden fazladır. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına sefalotin tamamen etkisiz bulunmuştur.

S U M M A R Y

In vitro sensitivities of 4 species of bacteria, most frequently isolated from specimens, to cephalothin were compared with the sensitivities to the commonly used antibiotics. Cephalothin was found to be more active against *Staphylococcus aureus* strains than all antibiotics tested, namely kanamycin, novobiocin, erythromycin, chloramphenicol, demethylchlortetracycline and penicillin. It is more active against *eschericia* strains than chloramphenicol, demethylchlortetracycline, streptomycin, tetracycline and novobiocin, but less active than kanamycin and polymyxin B. For *proteus* strains, its activity is almost equal to that of kanamycin, but is superior than those of chloramphenicol, streptomycin, novobiocin, demethylchlortetracycline and tetracycline. Cephalothin was found to be entirely inactive against *Pseudomonas aeruginosa* strains.

L I T E R A T Ü R

1. Cetin, E. T., *Türk Biyoloji Derg.*, **10**, 49 (1960).
2. Cetin, E. T., *Yeni Tıp Alemi*, **12**, 53 (1963).
3. Cetin, E. T., Anđ, Ö., Töreci, K., *İst. Tıp Fak. Mec.*, **23**, 143 (1960).
4. Cetin, E. T., Anđ, Ö., Önöz, E., Töreci, K., *Ibid.*, **23**, 411 (1960).
5. Anđ, Ö., Töreci, K., *ibid.*, **23**, 849 (1960).
6. Töreci, K., *ibid.*, **24**, 561 (1961).
7. Cetin, E. T., Anđ, Ö., *Brit Med. J.*, **2**, 51 (1962).
8. Cetin, E. T., Anđ, Ö., Kasimođlu, Ö., Ersoy, M., Gence, H., *Path. Microbiol.*, **27**, 54 (1964).
9. Cetin E. T., Anđ, Ö., Töreci, K., Gence, H., Kadısoyu, N., *İst. Tıp Fak. Mec.*, **27**, 254 (1964).
10. Chauvette, R. R., Flynn, E. H., Jackson, B. G., Lavagnino, E. R., Morin, R. B., Mueller, R. A., Pioch, R. P., Roeske, R. W., Ryan, C. W., Spencer, J. L., Heyning, E. V., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 687 (1962).
11. Riley, H. D. Jr., Bracken, E. C., Flux, M., *ibid.*, 716 (1962).
12. Philson, J. R., Clancy, C. F., Alexander, J. D., *ibid.*, 267 (1963).
13. Flux, M., Riley, H. D. Jr., Bracken, E. C., *ibid.*, 254 (1963).
14. Holloway, W. J., Scott, E. G., *ibid.*, 215 (1964).
15. Chang, T., Weinstein, L., *ibid.*, 278 (1963).
16. Bowman, F. W., Knoll, E. W., White, M., *ibid.*, 334 (1964).
17. Walters, E. W., Romansky, M. J., Johnson, A. C., *ibid.*, 706 (1962).
18. Herrell, W. E., Balows, A., Becker, J., *Clin. Pharm. Ther.*, **4**, 709 (1963).
19. Weinstein, L., Kaplan, K., Chang, T., *J. A. M. A.*, **189**, 829 (1964).
20. Chang, T., Weinstein, L., *J. Bact.*, **85**, 1022 (1963).

21. Walters, E. W., Romansky, M. J., Johnson, A. C., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 247 (1963).
22. Heitler, M. S., Isenberg, H. D., Karelitz, S., Acs, H., Driller, M., *ibid.*, 261 (1963).
23. Kirby, W. M. M., *ibid.*, 274 (1964).
24. Griffith, R. S., Black, H. R., *J. A. M. A.*, 189, 823 (1964).
25. Herrell, W. E., Balows, A., Becker, J., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 350 (1964).
26. Boniece, W. S., Witek, W. E., Holmes, D. H., Redman, C. E., *J. Bact.*, 84, 1292 (1962).
27. Olarte, J., Galindo, E., Joachin, A., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 787 (1962).
28. Anderson, K. N., Petersdorf, R. G., *ibid.*, 724 (1962).
29. Herrell, W. E., Balows, A., Becker, J., *Arch. Intern. Med.*, 114, 329 (1964).
30. Davis, A., Seligman, S. J., Hewitt, W. L., Finegold, S. M., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 272 (1963).
31. Lee, C. C., Herr, E. B. Jr., Anderson, R. C., *Clin. Med.*, 70, 1123 (1963).
32. Godzeski, C. W., Brier, G., Pavvey, D. E., *App. Microbiol.*, 11, 122 (1963).

(Redaksiyona verildiği tarih: 14 Ekim 1965)