

Staphylococcus aureus, Escherichia, Proteus ve Pseudomonas aeruginosa Suşlarının Cefaloridine'e Hassasiyetleri

Özdem ANG (*)

Penisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının gittikçe çoğalması üzerine bunlara etkili yeni antibiyotikler bulmak gayesiyle devamlı çalışmalar yapılmıştır. Özellikle, birçok antibiyotiğe dirençli *Staphylococcus aureus* suşları ile hastane infeksiyonlarının sık görülmesi bu yönde yapılan çalışmaların devamlı olmasını gerektirmiştir. Bu araştırmalar sonucunda bulunan antibiyotiklerden bir tanesi de sefaloridin (cephaloridine) dir. Gram pozitif koklar dışında bir kısım Gram negatif bakterilere de etkili olabilmesi klinikte sefaloridin ile alınan başarılı sonuçları arttırmıştır.

Bu çalışmamızda, muayene maddelerinden etken olarak izole ettiğimiz bazı bakterilerin sefaloridin'e karşı hassasiyetlerini araştırmak üzere yapılan deneylerin sonuçları bildirilecek ve bulgularımız diğer antibiyotiklere ait olanlarla karşılaştırılacaktır.

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

Deneylerimizde çeşitli infeksiyonlarda etken olan 100 *Staphylococcus aureus*, 100 *Escherichia*, 100 *Proteus* ve 100 *Pseudomonas*

(*) İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji, Tropikal Hastalıklar ve Parazitoloji Kürsüsü Doçenti.

aeruginosa suşunun sefaloridin, penisilin, eritromisin, kanamisin, kloramfenikol, demetilkortetrasiklin ve streptomisine hassasiyetleri araştırılmış, bu gaye ile disk metodu kullanılmıştır. Suşların 24 saatlik buyyon kültürlerinden 0,5 cm³ yavrulu tüple Petri kutusundaki jeloz besiyerinin yüzeyine yayılmıştır. Jelozun yüzeyi kuruduktan sonra 15 µg sefaloridin, 2 Ü penisilin, 10 ar µg eritromisin, kanamisin, kloramfenikol ve demetilkortetrasiklin ile 50 µg streptomisin ihtiva eden hassasiyet diskleri steril penslerle besiyerine konmuştur. 37° C lik etüvde 24 saat bekletilen besiyerlerinde disklerin kenarından inhibisyon zonunun kenarına kadar olan uzaklık ölçülerek suşların hassasiyetleri değerlendirilmiştir. Kanamisin dışında kalan antibiyotiklerde 0-2 mm lik değerlerin direnci, 3-6 mm nin az hassasiyeti, 7 mm den fazla olan değerlerin de hassasiyeti gösterdiği kabul edilmiştir. Kanamisinde ise inhibisyon zonu bulunmayan suşlar dirençli, 1-2 mm lik zon verenler az hassas, 3 mm ve daha fazla olanlar hassas olarak değerlendirilmiştir.

B U L G U L A R

100 Staphylococcus aureus suşunun hiçbirinin sefaloridine dirençli olmadığı tespit edilmiştir. Bunlardan 41 tanesi hassas, 59 u ise az hassastır. Bu 100 suşdan penisiline hassas ve az hassas olanların oranı sadece % 17 dir. Stafilokok suşlarının eritromisine % 63 ü hasas ve % 23 ü az hassastır. Kanamisine bu suşlardan % 5 inin dirençli olduğu tespit edilmiştir. Kloramfenikole dirençli suşlar % 15, demetilkortetrasikline dirençli olanlar % 30, streptomisine dirençli olanlar % 40 oranındadır (Tablo 1).

Escherichia suşlarının % 34 ü sefaloridine dirençlidir. 3 suşun hassas ve 63 suşun az hassas olduğu tespit edilmiştir. Bu suşların % 98 ine penisilin ve eritromisin etkisizdir. Kanamisin ise escherichiaların % 96 sına etkilidir. Demetilkortetrasikline 2 suş hassas 18 i az hassas ve 80 i de dirençlidir. Kloramfenikole dirençli escherichia suşları % 52 oranındadır. Bu antibiyotiğe 33 suş hassas, 15 i de az hassastır. Streptomisin suşların % 57 sine etkisiz bulunmuştur.

Proteus suşlarına sefaloridin çoğunlukla etkisizdir. Sadece 15 suşun antibiyotiğe az hassas olduğu görülmüştür. Bu suşlardan penisiline dirençli olanlar % 94, eritromisine dirençli olanlar % 98 oranındadır. Kanamisin proteus suşlarının % 97 sine etkilidir. Sadece 3 suş bu antibiyotiğe dirençlidir. Demetilkortetrasiklin

proteusların % 98 ine etkisizdir. Kloramfenikole 31 suş hassas, 21 i az hassas, 48 i dirençlidir. Streptomisine hassas olan proteuslar % 13, az hassaslar % 18 oranındadır.

Sefaloridin, penisilin ve eritromisin *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına etkisizdir. Demetilklortetrasikline sadece 3, kloramfenikole 1 suş az hassas diğerleri dirençli bulunmuştur. Kanamisin'in etkili olduğu suşlar % 40, streptomisinin etkili oldukları % 24 oranındadır. Bütün bu bulgularımız Tablo 1 de gösterilmiştir.

TABLO 1. Denenen antibiyotiklere hassas (H), az hassas (AH) ve dirençli (D) suşların yüzde oranları.

Antibiyotikler	Staphylococcus aureus			Escherichia			Proteus			Pseudomonas aeruginosa		
	H	AH	D	H	AH	D	H	AH	D	H	AH	D
Sefaloridin	41	59	—	3	63	34	—	15	85	—	—	100
Penisilin	13	4	83	2	—	98	—	6	94	—	—	100
Eritromisin	63	23	14	—	2	98	—	4	96	—	—	100
Demetilklortetrasiklin	48	22	30	2	18	80	—	4	96	—	3	97
Kloramfenikol	69	16	15	33	15	52	31	21	48	—	1	99
Kanamisin	89	6	5	94	2	4	90	7	3	19	21	60
Streptomisin	28	32	40	19	24	57	13	18	69	12	12	76

T A R T I Ş M A

Sefaloridin sefalosporinler (cephalosporin) adı verilen antibiyotiklerden birisidir. Bu gruptan bir antibiyotik ilk defa 1948 de Brotzu tarafından İtalya'da cephalosporium cinsinden bir mantardan (*Cephalosporium brotzu*) izole edilmiş ve Oxford'da yapılan incelemeler sonucunda yapı benzerliği dolayısıyla penisilin N olarak isimlendirilmiştir (1). Daha sonra, incelenmiş olan maddenin bir karışım olduğu anlaşılmış ve karışımındaki antibakteriyel etki gösteren maddelerden birisinin yeni bir antibiyotik olduğu tespit edilerek buna cephalosporin C ismi verilmiştir. Kimyasal olarak penisilinlere yakın olan sefalosporin C nin *S. aureus* ve *B. cereus*'dan elde edilen penisilinazelere dirençli olduğu bulunmuştur. (2).

Sefalosporinlerin de penisilinler gibi üreme devrinde olmayan bakterilere etkisiz oldukları ve üremekte olan bakterileri ise hücre duvarının yapımını önleyerek öldürdükleri müşahade edilmiştir (3, 4).

Sefalosporin C nin kimyasal yapısında yapılan değişikliklerle daha etkili antibiyotik maddeler elde edilmiştir (5). Bunlardan sefalotin (cephalotin) in kimyasal değişimi ile elde edilen sefaloridin klinikte denendiğinde sefalotinden daha başarılı sonuçlar verdiği gibi farmakolojik özellikleri de daha üstün bulunmuştur (6, 7)

Sefaloridin geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, çeşitli incelemelerde in vitro ve in vivo olarak birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere bakterisid etkili olduğu görülmüştür (8, 9). Özellikle stafilokok, streptokok ve pnömokoklar bu antibiyotiğe hassastırlar (10). Deneylerimizde kullanılan Staphylococcus aureus suşlarından bu antibiyotiğe dirençli olan yoktur. Halbuki bu suşlar penisiline % 83, streptomisine % 40, demetilklortetrasikline % 30, kloramfenikole % 15, eritromisine % 14 ve kanamisine de % 5 oranında direnç göstermişlerdir. Sefaloridin β - laktamaze yapan Gram negatif çomaklara örneğin Pseudomonas aeruginosa ve Proteus vulgaris'e etkisizdir (6, 11, 12). Nitekim denediğimiz 100 Pseudomonas aeruginosa suşunun hepsi penisilin ve eritromisine olduğu gibi sefaloridine de dirençli bulunmuştur. Proteus suşlarının da % 85 i bu antibiyotiğe dirençlidir. Diğer taraftan, escherichia suşlarının % 3 ünün hassas ve % 63 ünün az hassas olduğunu tespit etmiş bulunuyoruz. Ayrıca Candida albicans dahil mantarlar sefaloridin'e dirençlidirler (9).

Sefaloridin'in laboratuvar hayvanları için toksik olmadığı tespit edilmiştir (13). Yapılan deneyler sonucunda fındık faresindeki Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes ve Klebsiella pneumoniae infeksiyonunda deri altı yolundan tatbik edildiğinde tedavi etkisi olduğu görülmüştür (14).

Sefaloridin ile elde edilen kan seviyelerinin sefalotin ile elde edilenin en az iki katı olduğu bildirilmiştir (15). Klinik vak'alar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarla sefaloridin'in tedavi değeri araştırıldığında akut bronşit, lobar pnömoni ve bronkopnömoni gibi akut göğüs hastalıklarının tedavisinde etkili olduğu tespit edilmiş (16) ve stafilokok pnömonisi, ampiyem, piyopnömotoraks, vak'alarında dahi olumlu sonuç alınmıştır (17). Geniş spektrumlu olduğundan sefaloridin bakteri pnömonilerinin her cinsinin tedavisinde başarı sağlamıştır (18). Penisiline dirençli Staphylococcus aureus veya Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin birlikte etken oldukları infeksiyonlarda kas içine ya da damar içine 8 saatte bir şırınga edilen 1 gr ile iyi sonuçlar alınmıştır (18). Ağır vak'alarda 2x2 gr'a kadar çıkılabilir (19). Akut idrar yolu infek-

siyonlarında piyelonefritlerde, apse ve cerahatlenmelerde yine günde 2 gr sefaloridin yeterlidir (19). Hayvan deneylerinde sefaloridin'in böbrek üzerine toksik etkisi bulunmadığı görülmekle beraber (13, 20) böbrek fonksiyonları yarıya kadar inmiş olanlarda mutad dozun azaltılması uygundur (21). İdrar yolu infeksiyonlarında tedaviden sonra nadiren nüküsler müşahade edilmiştir (22). Dirençli vak'alarda metisillin ile birlikte kullanılması fayda sağlar (23).

Sefaloridin, *Ps. aeruginosa*'nın etken oldukları dışında, yeni doğanlardaki meninjit vak'alarında etkilidir (24). Ancak *H. influenzae* meninjitini tedavi edemediği bildirilmiştir (25). Kadın ve doğum kliniklerinde tedavide olduğu kadar koruyucu olarak da değerli olan sefaloridin'in (26, 27) penisilin'e duyarlı kimselerde sifiliz tedavisinde kullanılabileceği tespit edilmiştir (28). Fakat gonokoksik ve non-gonokoksik üretritlerde faydalı olup olmadığı tartışma konusudur (29-31).

Ö Z E T

100 er *Staphylococcus aureus*, *escherichia*, *proteus* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşunun sefaloridin'e ve diğer bazı antibiyotiklere hassasiyetleri disk metodu ile tayin edilmiştir. Bütün *Staphylococcus aureus* suşları sefaloridin'e hassas bulunmuştur. *Escherichia* suşlarının % 34 ü sefaloridine dirençli, *proteus* suşlarından da sadece 15 i antibiyotiğe az hassastır. 100 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun hepsi sefaloridine dirençlidir.

Sonuçlar denenen diğer antibiyotiklere ait olanlarla karşılaştırıldığında, sefaloridin'in *Staphylococcus aureus* suşlarına en fazla etkili olan antibiyotik olduğu görülmektedir. Denediğimiz Gram negatif bakteriler ise, bazı *escherichia* suşları dışında, sefaloridine genellikle dirençlidirler.

S U M M A R Y

The susceptibilities of 100 strains each of *Staphylococcus aureus*, *escherichia*, *proteus* and *Pseudomonas aeruginosa* to cephaloridine and to some other antibiotics were determined by the disc method. It was found that all the *Staphylococcus aureus* strains were susceptible to cephaloridine, 34 % of the *escherichia* strains were resistant to cephaloridine, whereas only 15 *proteus* strains were mildly susceptible to this antibiotic. All of the 100 *Pseudomonas aeruginosa* strains were resistant to cephaloridine.

When these results were compared with those of other antibiotics, it is obvious that cephaloridine is the most effective antibiotic to *Staphylococcus aureus* strains. With the exception of some *escherichia* strains, Gram negative bacteria which we tested are generally resistant to cephaloridine.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — **Abraham, E. P.** : Cephaloridine : historical remarks, Postgrad. Med. J. Suppl., 43 : 9, 1967.
- 2 — **Newton, G.G.F., Abraham, E. P.** : Isolation of cephalosporin C, a penicillin - like antibiotic containing D- α -aminoadipic acid, Biochem. J., 62 : 651, 1956.
- 3 — **Strominger, J. L., Tipper, D. J.** : Bacterial cell wall synthesis and structure in relation to the mechanism of action of penicillins and other antibacterial agents, Amer. J. Med., 39 : 708, 1965.
- 4 — **Newton, G.G.F., Hamilton - Miller, J.M.:** : Cephaloridine : chemical and biochemical aspects, Postgrad. Med. J. Suppl., 43: 10, 1967.
- 5 — **Loder, B., Newton, G.G.F. And Abraham, E.P.** : The cephalosporin C nucleus (7-aminocephalosporanic acid) and some of its derivatives, Biochem. J., 79: 408, 1961.
- 6 — **Landes, R.R., McCormick, B.H., Graham, R.H. and Melnick, I.** : Cephaloridine : A new broad spectrum antibiotic. Effectiveness in urogenital infections, J. Urol., 97: 157, 1967.
- 7 — **Töreci, K.** : Yeni bir antibiyotik «Cephalothin» ile hassasiyet deneyleri, İstanbul Ecz. Fak. Mec., 1: 137, 1965.
- 8 — **Barber, M., Waterworth, P. M.** : Penicillinase - resistant penicillins and cephalosporins. Brit. Med. J., 2: 344, 1964.
- 9 — **Muggleton, P. W., O'Callaghan, C.H.** : The antibacterial activities of cephaloridine : laboratory investigation, Postgrad. Med. J. Suppl., 43: 17, 1967.
- 10 — **Thornton, G.F., Andriole, V.T.** : Laboratory and clinical studies of a new antibiotic, cephaloridine, in the treatment of Gram - Positive infections, Yale J. Biol. Med., 39: 9, 1966.
- 11 — **McC. Murdoch, J., Speirs, C.F., Geddes, A.M. and Wallace, E.T.** : Clinical trial of cephaloridine (ceporin), a new broad - spectrum antibiotic derived from cephalosporin C, Brit. Med. J., 2: 1238, 1964
- 12 — **Stewart, G.T., Holt, R.J.** : Laboratory and clinical results with cephaloridine, Lancet, 2 : 1305, 1964.
- 13 — **Currie, J.P.,** : Cephaloridine : pharmacology and toxicology, Postgrad. Med. J. Suppl., 43: 22, 1967.
- 14 — **Lambin, S., Bernad, J.** : Mode of action in vitro of cephaloridine against Staphylococcus aureus and Escherichia coli, Postgrad. Med. J. Suppl., 43: 42, 1967.
- 15 — **Naumann, P.,** : Bacteriological and pharmacological properties of cephalothin and cephaloridine, Postgrad. Med. J. Suppl., 43: 26, 1967.

- 16 — **Matts, S.G.F.** : Cephaloridine in acute chest diseases, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 55, 1967.
- 17 — **Merchant, S.M.** : Clinical evaluation of cephaloridine in respiratory infections of infancy and childhood, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 56, 1967.
- 18 — **Galbraith, H.J.B.** : Cephaloridine in the treatment of infections of the lung and lower respiratory tract, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 58, 1967.
- 19 — **Foord, R.D.** : A multicentre dose - response trial with cephaloridine, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 63, 1967.
- 20 — **Fleming, P.C., Jaffe, D.** : The nephrotoxic effect of cephaloridine, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 89, 1967.
- 21 — **Pryor, J.S., Joekes, A.M., Foord, R.D.** : Cephaloridine excretion in patients with normal and impaired renal function, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 82, 1967.
- 22 — **McAllister, T.A., Mack, W. S.** : Cephaloridine in refractory urinary tract infections, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 71, 1967.
- 23 — **Ohkoshi, M., Suzuki, K., Naide, Y., Kawukami, T. and Nagakubo, I.** : Laboratory and clinical studies of cephaloridine and methicillin in synergistic combination in urinary tract infections, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 76, 1967.
- 24 — **Butler, N.R.** : Neonatal and maternal infections, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 97, 1967.
- 25 — **Walker, S.H. and Collins, C.C.** : Failure of cephaloridine in *Hemophilus influenzae meningitis*, *Amer. J. Dis. Child.*, 116: 285, 1968.
- 26 — **Keay, A. J., Syme, J., Barnes, P.M.** : Cephaloridine in the treatment and prophylaxis of infection in the newborn, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 105, 1967.
- 27 — **Matthews, A.E.B., Harding, J.W. and Jouhar, A.J.** : Cephaloridine as a prophylactic against urogenital infection in patients undergoing gynaecological operations, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 115, 1967.
- 28 — **Oller, L.Z.** : Cephaloridine in early syphilis, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 124, 1967.
- 29 — **Marshall, M.J., Curtis, F.R.** : Single doses of cephaloridine in the treatment of gonococcal urethritis in males, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 121, 1967.
- 30 — **Csonka, G.W., Murray, M.** : Cephaloridine in the treatment of nongonococcal urethritis, *Postgrad. Med. J. Suppl.*, 43: 123, 1967.
- 31 — **Oller, L.Z.** : Cephaloridine in gonorrhoea and syphilis, *Brit. J. Vener. Dis.*, 43: 39, 1967.