

Sefpodoksimin Gram Negatif Çomaklar Üzerine İn-Vitro Etkisi*

In-Vitro Effects of Cefpodoxime on Gram-Negative Rods

Mustafa ALTINDIŞ, Orhan Cem AKTEPE, Birol ŞAFAK

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR

ÖZET: Sefpodoksim yakın zamanda ülkemizde kullanıma girecek olan ve oral formu da bulunan 3.kuşak sefalosporindir. Çalışmada sefpodoksimin kullanıma girmeden önce hastane infeksiyonlarının sık karşılaşılan etkenlerinden olan enterik çomaklar ve diğer nonfermenter nozokomial patojenler üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sefpodoksimin hastanemizden izole edilen enterik ve nonfermenter çomaklardan; 45 *Escherichia coli*, 32 *Klebsiella*, 10 *Proteus*, 9 *Morganella*, 14 *Enterobacter*, 4 *Providenciae*, 7 *Serratiae* ve 15 *Acinetobacter* üzerine etkinliği CLSI standartlarına göre (21 mm üzeri zon çapları duyarlı) in-vitro disk (10 µg, Sankyo Co, Japan) difüzyon yöntemi ile araştırılmış ve sonuçlar diğer antibiyotiklerle karşılaştırılmıştır. Kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 (23-28 mm) kullanılmıştır.

Sefpodoksimin enterik çomak ve nonfermenterlere in-vitro etkisi gözden geçirildiğinde; *E.coli*'de %78, *Klebsiella*'da %63, *Proteus*'da %70, *Morganella*'da %56, *Enterobacter*'de %79, *Providenciae*'de %100, *Serratia*'da %86 ve *Acinetobacter*'de %27 oranında duyarlılık saptanmıştır. Sefpodoksimin test edilen diğer sefalosporinlerden seftazidim, seftriakson, sefoperazon, sefepim, sefaklor, sefiksime göre suşların tamamına yakınında benzer etkili olduğu gözlenmiştir.

Sonuçlarımıza göre sefpodoksim, oral formunun da olması ile tercih edilebilecek bir seçenek gibi durmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Enterik çomaklar, nonfermenter çomaklar, sefpodoksim

ABSTRACT: Cefpodoxime is a 3rd generation cephalosporin which is anticipated to enter the market in our country very soon and also is oral form. The aim of this study is to investigate its effects on most common nosocomial infectious agents such as Gram-negative rods and other nosocomial non-fermentatives before its entering to daily usage.

Effects of cefpodoxime on various nosocomial isolates of enteric and non-fermentative rods (45 *E.coli*, 32 *Klebsiella*, 10 *Proteus*, 9 *Morganella*, 14 *Enterobacter*, 4 *Providenciae*, 7 *Serratiae* and 15 *Acinetobacter*) are investigated by in-vitro discs (10 µg, Sankyo Co, Japan) method in accordance with CLSI standards (over 21mm zone-diameters to be sensitive). Results are compared with data of other antibiotics. *E.coli* ATCC 25922 (23-28 mm) species is used to be control agents.

When in-vitro effects of cefpodoxime on enteric rods and non-fermentatives, the following ratios are yielded: 78% for *E.coli* 63% for *Klebsiella*, 70% for *Proteus*, 56% for *Morganella*, 79% for *Enterobacter*, 100% for *Providenciae*, 86% for *Serratia* and 27% for *Acinetobacter*. Cefpodoxime are detected similar effective other cephalosporins such as ceftazidime, ceftriaxone, cephoperazon, cefepime, cefaklor and cefixime against almost all species tested.

Our conclusion is that cefpodoxime would be a preferable option in the light of our data and with its oral form of advantage.

Key Words: Enteric rods, non-fermentative rods, Cefpodoxime.

GİRİŞ

Sefpodoksim, geniş antibakteriyel aktiviteye sahip olan ve oral formu da bulunan 3.kuşak bir sefalosporindir. Bu antibiyotik birçok yaygın Gram pozitif ve negatif mikroorganizmanın yol açtığı pediatrik enfeksiyonlarda etkilidir ve ampirik ve profilaktik tedavide de kullanılabilir (1).

Peptidoglikan sentezini azaltarak hücre duvar hasarı yapar. Beta-Laktamaz ile hidrolize edilmeye yüksek derecede stabilite gösterir. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae*'ya düşük MİK değerlerinde etkilidir. *E.coli* ve *Klebsiella* ya da etkindir. Ancak *Pseudomonas* ve *Bacteroides fragilis*'e çok etkili değildir. Etki spektrumu seftriakson ile benzerlik gösterir (2, 3). Genellikle iyi tolere edilebilmesi ve özellikle çocukların başta alt - üst solunum yolu olmak üzere çeşitli enfeksiyonlarında mükemmel klinik etkinlik gösteriyor olması bu antibiyotiği ön plana çıkarmıştır (1).

Yazışma ve tıpkı basım için; Doç. Dr. Mustafa ALTINDIŞ
Dumlupınar Mah. Alimoglu Apt. No:25 03200, AFYONKARAHİSAR
Tel-Fax : 0272-214 29 49 (e-mail : maltindis@hotmail.com)

*21.ANKEM (4-8 Haziran 2006, Antalya) kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Bu çalışmada sefpodoksimin ülkemizde kullanımına girmeden önce en sık hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlara neden olan enterik çomaklar ve diğer nozokomiyal patojenler üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, Ocak - Aralık 2005 tarihleri arasında çoğunluğu yatan hastalardan olmak üzere yatarak ve ayakta tedavi gören hastalardan izole edilen 136 Gram negatif bakteri izolatında yapılmıştır. Toplam 136 suşun 86'sı yatan hastalardan; 56'sı idrar, 33'ü yara yeri, 29'u kan kültürü, 18'i trakeal aspirat ve diğer solunumsal örneklerden izole edilmiştir. İzolatların 49'u yoğun bakım, 24'ü enfeksiyon hastalıkları, 13'ü dahiliye, 11'i ortopedi, 8'i Beyin cerrahi kliniklerinden, diğerleri ise farklı polikliniklerden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerden soyutlanmıştır. Klinik örneklerden uygun besiyerlerine yapılan ekimler ve inkübasyon sonucunda üreyen bakteriler klasik bakteriyolojik yöntemlerle tanımlandı. Sefpodoksimin etkinliği CLSI standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. İzolatların Mueller Hinton Agara yapılan pasajları sonrasında sefpodoksim (10 µg, Sankyo Co, Japan) ve karşılaştırmak amacı ile amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim, sefaklor, gentamisin, eritromisin, ofloksasin ve teikoplanin diskleri besiyerine bırakılmış, 35 °C'de 18-24 saat inkübe edilerek duyarlılık zonları ölçülüp değerlendirilmiştir. Sefpodoksim zon çapı ≥ 21 mm olan suşlar duyarlı kabul edilmiştir. Kontrol suşları olarak *E. coli* ATCC 25922 (23-28 mm) kullanılmıştır. Çalışmanın tüm aşamaları Class II tipi güvenlik kabini içinde gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 136 suşun 45'i *Escherichia coli*, 32'si *Klebsiella*, 10'u *Proteus*, 9'u *Morganella*, 14'ü *Enterobacter*, 4'ü *Providenciae*, 7'si *Serratia* ve 15'i *Acinetobacter* türleri olarak tanımlandı. Sefpodoksimin enterik çomak ve nonfermenterlere in-vitro etkisi gözden geçirildiğinde; *E. coli*'de %78, *Klebsiella*'da %63, *Proteus*'da %70, *Morganella*'da %56, *Enterobacter*'de %79, *Providenciae*'de %100, *Serratia*'da %86 ve *Acinetobacter*'de %27 oranında duyarlılık saptanmıştır. Sefpodoksimin test edilen diğer sefolosporinlerden seftazidim, seftriakson, sefoperazon, sefepim, sefaklor ve sefiksime göre suşların tamamına yakınında benzer etkili olduğu gözlenmiştir (Tablo 1). Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen izolatların direnç oranları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır.

TARTIŞMA

Sefpodoksim geniş spektrumlu bir antibakteriyel aktiviteye sahip olup birçok ülkede gram negatif - pozitif patojenle ilgili muhtemel enfeksiyon profilaksisinde ve empirik tedavide iyi bir seçenek olarak kullanılmaktadır. *E.coli*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi *Enterobacteriaceae* üyelerine genellikle iyi etkinlik göstermekle birlikte sefalotin-dirençli *K.pneumoniae* izolatlarına bir çalışmada direnç gösterilmiştir (4). Başka bir çalışmada ise *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri üzerine sefaklor ve sefuroksimden daha iyi bir etkinliğe sahipken seftazidim ve sefepimle benzer in-vitro aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (3, 5). Düşük miktarda izolatla yapılan bir çalışmada ise *Enterobacter* spp suşlarına karşı daha zayıf bir etkinlik gösterdiği saptanmıştır (5). Ne yazık ki hızla gözlenen in-vitro duyarlılıkta azalma ve artan direnç sorunu bu antibiyotikğin gelecekteki kullanımına bazı kısıtlamalar getirecekmiş gibi durmaktadır (2, 6).

Tablo 1. Gram negatif basillerin Sefpodoksim ve Diğer Antibiyotiklere Duyarlılıkları (%).

Etkenler (n)	CPOD	CAZ	CRO	CEP	FEP	CEC	CFM	CIP	CN	IMP
<i>E.coli</i> (45)	78	88	86	66	88	66	78	86	78	93
<i>Klebsiella</i> (32)	63	71	63	63	81	63	68	71	63	81
<i>Proteus</i> (10)	70	90	80	60	90	60	80	90	80	90
<i>Morganella</i> (9)	56	67	78	78	67	44	56	67	78	100
<i>Enterobacter</i> (14)	79	72	72	50	72	57	64	72	72	93
<i>Providenciae</i> (4)	100	100	75	75	100	75	75	75	75	100
<i>Serratia</i> (7)	86	86	86	86	100	57	86	86	86	100
<i>Acinetobacter</i> (15)	27	33	33	33	40	27	40	67	60	93

CPOD: sefpodoksim CAZ: seftazidim, CRO: seftriakson, CEP: sefoperazon, FEP: sefepim, CEC: sefaklor, CFM: sefiksime CIP: siprofloksasin, CN: gentamisin ve IMP: imipenem

Sefpodoksimin in-vitro etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Metisilin Duyarlı *S.aureus*, *Sreptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*'ye karşı oldukça yüksek, *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*'ya karşı ise daha düşük in-vitro etkinlik saptandığı bildirilmiştir (2). Silvia ve ark. çalışmasında ise *E.coli*'ye %6, *S.pneumoniae*'ya da %10 oranında direnç gösterilmiş, solunum ve üriner sistem infeksiyonunda iyi bir alternatif olabileceği belirtilmiştir (7). Kumamoto ve ark.nın yaptığı çalışmada ise sefpodoksimin Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizmalara genel olarak etkili bulunduğu bildirilmiştir (8). Farklı çalışmalarda da üriner infeksiyon ve üst - alt solunum yolu infeksiyonlarında %90'ların üzerinde etkinlik saptanmıştır (6, 9, 10). Bu çalışmada elde edilen duyarlılık yüzdeleri de benzerlik göstermektedir.

Çalışmada, sefpodoksimin enterik çomak ve nonfermenterlere in-vitro etkisi gözden geçirildiğinde; *E.coli*'de %78, *Klebsiella*'da %63, *Proteus*'da %100, *Morganella*'da %100, *Enterobacter*'de %80, *Providenciae*'de %100, *Serratia*'da %67 ve *Acinetobacter*'de %60 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Sefpodoksिम plazma kökenli beta laktamazlara karşı çoğunlukla stabildir. Bu enzimlerin başında TEM-1, TEM-2, SHV-1, OXA-1 ve OXA-4 gelmektedir. TEM-1 bilindiği üzere daha çok *Hemophilus influenzae* tarafından üretilir. Bununla beraber Sefpodoksım *E. coli*'nin ürettiği SHV-2 tarafında kolaylıkla hidrolize edilebilir ve MIC değerinde 16 katlık bir artışa sebep olabilmektedir (11, 12). Sefpodoksım *Pseudomonas aeruginosa* ve çeşitli *Enterobacteriaceae* izolatlarının (*Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter* ve *Enterobacter spp*) ürettiği kromozomal kökenli beta laktamazlarla daha kolay hidrolize olacaktığı gibi görünmektedir. Özellikle *Moraxella catarrhalis*'in salgıladığı kromozomal BRO-1 beta laktamaz enzimine karşı oldukça duyarlıdır (13). Buna rağmen sefpodoksım bu etkenlere karşı sefaklor ve amoksisilinden in-vitro etkinliği daha fazladır ama tedavide başarı ile kullanılabilir kadar ciddi bir etkinlik değildir (2,7,10). Kayser ve ark.(4) yaptıkları çalışmada solunum yolu infeksiyonlarına neden olan bakterilere (*S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.agalactiae*, serogrupları C ve G streptokokları, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ve *P.mirabilis*) karşı sefpodoksimin in-vitro etkinliğinin diğer oral beta-laktam antibiyotiklerle (sefaklor, sefiksım, sefuroksım, sefprozil ve amoksisilin+Klavulanik

asit) karşılaştırmışlar, ayrıca 3.kuşak bir sefolosporin olan sefotaksimi de çalışmaya ilave etmişlerdir. MIC değerleri agar dilusyon metoduna göre yapılmıştır. Çalışma sonunda beta laktamaz pozitif ve negatif solunumsal patojen bakterilere karşı sefpodoksimin eşit oranda etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada penisilin dirençli pnömokoklara karşı sefpodoksım ve diğer tüm beta laktam antibiyotikler düşük etkinlikte bulunmuştur (4).

Bir başka çalışmada ise 2000 - 2004 yılları arasında izole edilen solunumsal ve üriner sistem infeksiyon etkeni patojenlere (toplam 331 *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *S.aureus* ve *S.pyogenes*) karşı sefpodoksimin etkinliği diğer antibiyotiklerle MIC olarak karşılaştırılmıştır. *S.pneumoniae*'ların %11'i penisiline ve sefuroksime %10'u ise sefpodoksime dirençli, tüm *H.influenzae* suçları sefpodoksimine duyarlı, %4 *H.influenzae* izolatu ampiciline dirençli bulunmuştur. *E.coli*'lerin %6'sı sefpodoksime, %9'u sefuroksime, %11'i sefadroksile ve %50'si ampicilin ve trimetoprim/sulfametoksazole dirençli bildirilmiştir. Bu çalışmada sefpodoksım *S.pyogenes*'e en etkin antibiyotik bulunmuştur (7).

Sonuç olarak bu çalışmada da sefpodoksimin özellikle *Enterobacteriaceae* ailesi üzerine test edilen diğer sefolosporinlerden seftazidim, seftriakson, sefoperazon, sefepim, sefaklor ve sefiksime göre suçların tamamına yakınında benzer yada daha etkili olduğu gözlenmiştir. Sefpodoksimin, günde iki defa rahat kullanımlı farmokokinetik aktivitesi ve oral formunun da bulunması ile tedavide iyi bir alternatif olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Fulton B, Perry CM. Cefpodoxime proxitel. A review of its use in the management of bacterial infections in paediatric patients. *Pediatric Drugs* 2001; 3(2): 137-158.
2. Abe T, Koga T, Sato Y, Ito K, Tochikawa Y. Surveillance of susceptibility of clinical isolates to cefpodoxime between 2000 and 2003 *Jpn J Antibiot*. 2005; 58(3): 259-82.
3. Raymond N, Lang S. Activity of Cefpodoxime, an oral 3rd generations' cephalosporin (letter) *NZ med J*.1993; 10(949): 106:44.
4. Kayser FH. In vitro activity of Cefpodoxime in comparison with other oral beta laktam antibiotics. *Infection* 1994; 22(5): 370-5.

5. Liu YC, Huang WK, Cheng DL. Antibacterial activity of Cefpodoxime in vitro. *Chemotherapy* 1997; 43(1): 21-6.
6. Sengupta J, Mondal AK, Jain P, Garg RD, Mathur NC, Moharana AK. Comparative evaluation of cefpodoxime versus cefixime in children with lower respiratory tract infections. *Indian J Pediatr.* 2004; 71(6): 517-21.
7. Silvia F, Duran C, Ulloa MT, Prado V. Activity of cefpodoxime against pathogens causing respiratory, urinary or soft tissue infections, *Rev Med Chil.*, 2005; 133(8): 903-10.
8. Kumamoto Y, Tsukamoto T, Matsukawa M et al. Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients with urinary tract infections (2003). III. Secular changes in susceptibility, *Jpn J Antibiot.*, 2005; 58(6): 557-654.
9. Aleksic M, Ilic M, Kapetanovic V. Adsorptive properties of cefpodoxime proxetil as a tool for a new method of its determination in urine/ *J Pharm Biomed Anal*, 2004; 36(4): 899-903.
10. Polonovski JM and El Mellah M. Treatment of acute maxillary sinusitis in adults. Comparison of cefpodoxime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid. *Presse Med.* 2006; 35(1): 33-8.
11. Gibb AP, Crichton M. Cefpodoxime screening of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. by Vitek for detection of organisms producing extended-spectrum beta-lactamases. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000; 38(4): 255-7.
12. Oliver A, Weigel LM, Rasheed JK, McGowan Jr JE Jr, Raney P, Tenover FC. Mechanisms of Decreased Susceptibility to Cefpodoxime in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(12): 3829-36.
13. Navon-Venezia S, Hammer-Munz O, Schwartz D, Turner D, Kuzmenko B, Carmeli Y. Occurrence and Phenotypic Characteristics of Extended-Spectrum beta-Lactamases among Members of the Family Enterobacteriaceae at the Tel-Aviv Medical Center (Israel) and Evaluation of Diagnostic Tests. *J Clin Microbiol* 2003; 41(1): 155-8.