

28218

**SİLVER SÜLFADİYAZİN VE CEPHALOSPORİNLERİN
Pseudomonas aeruginosa ÜREMESİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

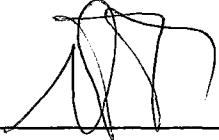
Uğur Sıdal

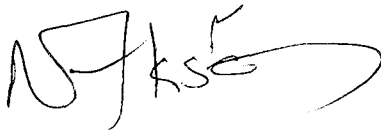
**Hacettepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliği'nin
Biyoloji Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

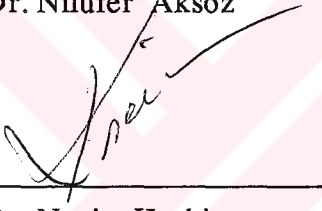
**Ankara
Şubat, 1993**

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

İşbu çalışma, jürimiz tarafından BİYOLOJİ Anabilim Dalı'nda
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : 
Prof. Dr. Nazif Kolankaya

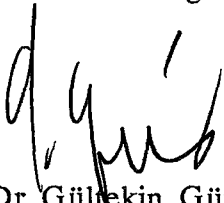
Üye : 
Doç. Dr. Nilüfer Aksöz

Üye : 
Doç. Dr. Nevin Keskin

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu
onaylarım.

/ /


Prof. Dr. Gültekin Günay
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Sevgili eşim,

Figen Sıdal'a

ÖZET

Yanık vak'alarında enfeksiyon istenmeyen bir komplikasyondur. Yanık yaradan en sık izole edilen mikroorganizma *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu mikroorganizma iyileşmeyi engellediği gibi sepsis kaynağı da olabilir.

Bu çalışmada *P. aeruginosa*'nın in vitro olarak çeşitli cephalosporin antibiyotikler ve silver sülfadiyazin ile üremesinin engellenmesi amaçlandı.

Denenen cephalosporin grubu antibiyotiklerden III. kuşağa ait Ceftazidime, Ceftriaxone, Ceftizoxime ve Cefotaxime'in *P. aeruginosa*'ya karşı aynı değerlerde etkili antibiyotikler olduğu saptandı.

Etkili topikal antimikrobiyal ajan olarak kullanılan silver sülfadiyazinin *P. aeruginosa* için Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIC) 40 µg / ml olarak ölçüldü.

SUMMARY

Infection of burn wounds is an unwanted complication. *P. aeruginosa*' is the most common microorganism isolated from burn wounds. This microorganism not only prevents healing up the wounds but also may cause sepsis.

This study was performed to investigate the in vitro inhibition of *P. aeruginosa* with various cephalosporin antibiotics and silver sulphadiazine.

The same extent of inhibition against *P. aeruginosa* was caused by Ceftazidime, Ceftriaxone, Ceftizoxime and Cefotaxime, belonging to the third generation of cephalosporins.

Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of silver sulphadiazine which is an effective topical antimicrobial agent was found to be 40 µg / ml against *P. aeruginosa*.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve gerçekleştirilmesinde öneri ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Sayın Nazif Kolankaya'ya teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca antibiyotikler konusunda değerli önerilerinden yararlandığım Doç. Dr. Sayın Afife İzbirak'a, mikrobiyoloji ile ilgili konularda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Doç. Dr. Sayın Nilüfer Aksöz'e, deneysel çalışmalarda alet ve laboratuvarların kullanımında yardım ve izinlerinden dolayı Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Sayın Erol Aksöz'e, tezimin yazımında göstermiş olduğu çabalarından dolayı değerli arkadaşım Arş. Gör. Sayın Aysun Ergene'ye, beni maddi manevi her konuda her zaman destekleyen sevgili eşim Arş. Gör. Sayın Figen Sıdal'a teşekkür etmeyi kaçınılmaz bir görev sayarım.



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	1
1.1 Giriş	1
1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Hakkında Genel Bilgi	5
1.3. Topikal Antimikrobiyal Ajan : Silver sülfadiyazin	6
1.3.1. Silver sülfadiyazin'in etki mekanizması	6
1.4. Cephalosporin Grubu Antibiyotikler	7
1.4.1. β - Lactam antibiyotiklerin (Cephalosporinler) etki mekanizmaları	8
1.4.2. Cephalosporinlerin sınıflandırılması	9
2. LABORATUVAR ÇALIŞMALARI VE YÖNTEMLER	12
2.1. Kullanılan Mikroorganizma	12
2.2. Kullanılan Ortamlar	12
2.3. Kullanılan Antibiyogram Diskleri	12
2.4. Kullanılan Silver sülfadiyazin ve Hazırlanışı	12
2.5. Ortamlara Ekim ve Üremenin Ölçülmesi	12
2.6. Üremenin Ölçülmesinde Uygun Dalga Boyunun Saptanması	13
2.7. <i>P. aeruginosa</i> 'nın Üreme Eğrisinin Çıkarılması	13
2.8. I. II. ve III. Kuşak Cephalosporinlerin <i>P. aeruginosa</i> Üremesine Etkisinin Plak-Difüzyon Testi İle Saptanması	13
2.9. Silver sülfadiyazinin <i>P. aeruginosa</i> Üremesine Etkisinin Seri-Sulandırım Testi ile Saptanması (MIC : Minimum Inhibitör Konsantrasyonu)	14

İÇİNDEKİLER DİZİNİ (Devam Ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3. BULGULAR	16
3.1. Üremenin Ölçülmesinde Uygun Dalga Boyunun Saptanması	16
3.2. <i>P. aeruginosa</i> 'nın Üreme Eğrisinin Çıkarılması	17
3.3. I. Kuşak Cephalosporinlerin <i>P. aeruginosa</i> Üremesine Etkisinin Plak-Difüzyon Testi İle Saptanması	17
3.4. II. Kuşak Cephalosporinlerin <i>P. aeruginosa</i> Üremesine Etkisinin Plak-Difüzyon Testi İle Saptanması	18
3.5. III. Kuşak Cephalosporinlerin <i>P. aeruginosa</i> Üremesine Etkisinin Plak-Difüzyon Testi İle Saptanması	18
3.6. Silver sülfadiyazinin <i>P. aeruginosa</i> Üremesine Etkisinin Seri-Sulandırım Testi İle Saptanması (MIC : Minimum İnhibitör Konsantrasyonu)	19
4. TARTIŞMA	20
DEĞİNİLEN BELGELER DİZİNİ	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Silver sülfadiyazin'in kimyasal yapısı	6
Şekil 1.2. Cephalosporinlerin'in kimyasal yapısı	8
Şekil 1.3. I. Kuşak Cephalosporinler'den (a) : Cephalotin, (b) : Cephalexin, (c) : Cephadrine, (d) : Cefazolin, (e) : Cefadroxil'in kimyasal yapıları	10
Şekil 1.4. II. Kuşak Cephalosporinler'den (a) : Cefuroxime, (b) : Cefaclor'un kimyasal yapıları	10
Şekil 1.5. III. Kuşak Cephalosporinler'den (a) : Cefotaxime, (b) : Ceftriaxone, (c) : Ceftizoxime, (d) : Cefoperazone, (e) : Ceftazidime'in kimyasal yapıları	11
Şekil 3.1. Uygun dalga boyunun saptanması	16
Şekil 3.2. <i>P. aeruginosa</i> 'nın üreme eğrisi	17

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1. Yanık yara yüzeyinden izole edilen mikroorganizmaların insidansı	3
Çizelge 2.1. <i>P. aeruginosa</i> için verilmiş standart tablo değerleri	14
Çizelge 3.1. III. Kuşak Cephalosporinlerin <i>P. aeruginosa</i> üremesine etkisi	18
Çizelge 3.2. Silver sülfadiyazın'ın <i>P. aeruginosa</i> üremesine etkisi	19



1. GİRİŞ VE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

1.1. Giriş

Yanık vak'alarında enfeksiyon, istenmeyen fakat oldukça sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Yanık yara bakteriyal üreme için mükemmel bir yüzey oluşturur. Yanığı takiben gelişen hipovolemik yanık şoku çeşitli tedavi yöntemleri ile önlenmektedir. Buna karşın yanık yaranın enfekte olması ve hatta buna bağlı olarak sepsis gelişmesi her zaman önlenememekte ve hasta ölümlerine neden olabilmektedir (Sawhney ve ark., 1989; Kocabeyoğlu ve ark., 1989). Epidermin harabiyetiyle karakterize birinci dereceden yanıklar, ayakta tedavi edilen hafif yanıklar kapsamında yer almakta ve tüm yanık vak'alarının yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Yaşamsal bir tehlike yaratmadıkları gibi, yoğun bir tedavi de gerektirmezler.

Hafif yanık tanımı, Amerikan Yanık Birliği (American Burn Association) tarafından yanığın derecesi, tüm vücut yüzeyine oranı, yeri, yanığa neden olan madde, hastanın yaşı ve bazı diğer tıbbi noktalar göz önüne alınarak tanımlanmıştır. Buna göre :

- a) Tüm vücut yüzeyinin, erişkinlerde %15, çocuklarda %10'unu geçmeyen kısmi yanıklar;
- b) Erişkinlerde tüm vücut yüzeyinin %2'sini geçmeyen pandermal yanıklar;
hafif yanıklar kapsamı içine alınmıştır.

Dermis ve bağ dokunun harabiyetiyle karakterize ikinci ve üçüncü dereceden yanıklar ise yaşamsal tehlike arz ettiklerinden, ağır yanıklar kapsamında yer almakta ve en kısa zamanda bir uzman tarafından tedavi gerektirmektedir.

Amerikan Yanık Birliği ağır yanıkları 6 (altı) gruba ayırmıştır. Buna göre;

- a) Tüm vücut yüzeyinin erişkinlerde %25'ini, çocuklarda %20'sini kaplayan ikinci derece yanıklar;
- b) Tüm vücut yüzeyinin en az %10'unu kaplayan üçüncü derece yanıklar;
- c) El, yüz, kulak, ayak ya da perine yanıkları;
- d) İnhalasyon yanıkları;

e) Kırık ya da başka travmalar ile komplike olmuş yanıklar;

f) Daha önceden varolan nedenler, baş yaralanmaları, serebrovasküler olaylar, psikiyatrik bozukluklar ya da dahili yaralanmalar sonucu risk altındaki hastalardaki yanıklar;

ağır yanıklar kapsamı içine alınmıştır. Derin ikinci derece bir yanık yarası, enfeksiyon gelişmesi sonucu kolayca üçüncü derece yanık haline gelebilmekte, hasta septisemi ve pulmoner komplikasyonlarla kaybedilmektedir (Numanoğlu, 1978).

Yanık yarasında görülen başlıca enfeksiyon etkenleri :

I- Gram pozitif bakteriler,

a- *Staphylococcus aureus*

b- *Streptococcus pyogenes*

c- *Clostridium* türleri

II- Gram negatif bakteriler,

a- *Pseudomonas aeruginosa*

b- *Escherichia coli*

c- *Proteus* türleri

III- Viruslar,

Herpes simplex type I

IV- Funguslar,

Candida albicans

Beş yıl boyunca tekrarlanan, yanık yara yüzeyinden bakteri izolasyon çalışmalarının sonuçları Çizelge 1.1.'de gösterilmiştir (Sawhney ve ark., 1989).

Yanık yara enfeksiyonlarında büyük yüzdeleri *P. aeruginosa* ve *S. aureus* oluşturmaktadır. Lawrence (1985)'de yapmış olduğu klinik çalışmalar sonucu yanıkların tedavisini zorlaştıran bu iki mikroorganizmaya dikkatleri çekmiştir.

Gram negatif grup üyesi *Pseudomonas*'ların ve *Klebsiella* türlerinin yanık yaralarda kolonizasyonlarının her yıl artış gösterdiği, bu olayında tedavide büyük problemlere yol açtığı bir çok yanık tedavi merkezince rapor edilmiştir (Nasilowski ve ark., 1975; Fernando, 1978; Pruitt, 1984).

Çizelge 1.1. Yanık yara yüzeyinden izole edilen mikroorganizmaların insidansı
(Sawhney ve ark., 1989).

Mikroorganizmalar	İzole Edilen Bakteri Say.					Toplam	
	1. Hafta		2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	Sayı	%
	0-3	4-7 Gün					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	15	53	129	58	283	38.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	49	65	116	31	14	275	37
<i>Klebsiella</i>	0	3	10	23	13	49	6.7
<i>Proteus</i>	0	2	8	9	13	31	4.2
β - hemolitik <i>Streptococ</i>	10	13	0	6	7	36	4.9
<i>Streptococcus faecalis</i>	0	4	4	1	11	20	2.7
<i>Escherichia coli</i>	0	2	1	6	14	23	3.1
<i>Acinetobacter anitratum</i>	0	0	0	0	20	20	2.7
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0	0	0	0	5	5	0.6
Total	69	104	192	205	155		

İstatistiklere göre her yıl yaklaşık 3 milyon kişiye acı çektiren çeşitli dereceden yanıklar, enfeksiyon ya da eskar (kabuk oluşumu) olmadığı takdirde epitelizasyon ve kontraksiyon (büzülme) ile iyileşebilmektedir (Cruse and Daniels, 1989). Eskar, yanık yarasında sanıldığı gibi aksine koruyucu değil, içerdiği fazla sayıda bakteri ile sepsis kaynağıdır (Haberal, 1979). Yanıklarda enfeksiyon oluşumu ise en önemli komplikasyonlardan biridir.

Yanıklarda gelişen enfeksiyonlarda sepsis ve septik şokta mortalite oranı artarak %90 ve hatta %100'e ulaşabilir. Yanık yarada tedaviye erken başlanmamışsa bakteriler süratle üreyerek, 24 saat sonra her eskar parçasının 1 gramındaki bakteri sayısı 10^8 'e ulaşır. Yanık yarası enfeksiyonundan sepsis gelişebilmesi için, dokudaki gram bakteri sayısının 10^6 olması gerekir. Yanıklardan sıklıkla *P. aeruginosa* ve *S. aureus* izole edilmektedir. *P. aeruginosa* salgıladığı ekzotoksin ile ökaryotik hücrelerdeki protein sentezini inhibe eder (Numanoğlu, 1978; Ketchum, 1984; Nicas, 1984). Böylece yanık dokularda oluşan *P. aeruginosa* enfeksiyonu normal gelişmeyi önler. *S. aureus* ise toksin ve enzimleri ile lokal olarak ürettiği dokuya zarar verir. Düşük molekül ağırlıklı ve glikoprotein

yapısındaki toksinleri ise toksik şok sendromuna neden olur (Frame ve ark., 1985).

Yanık vak'alarında hasta ölümlerine neden olabilen enfeksiyonlar ve enfeksiyonlarla ilgili komplikasyonların engellenmesi kaçınılmaz bir zorunluluktur. Yanığın meydana getirdiği hasar, derinin mekanik bariyer özelliğinin kaybına neden olur. Bu da hastaların enfeksiyonlara karşı hassas olmasına yardım eder (Feller ve ark., 1979; Ninneman, 1983).

Etkili topikal antimikrobiyal ajanların kullanımı, 1950'li yılların sonlarında yanık ölümlerini azaltmıştır. Bununla birlikte bir çok topikal antimikrobiyal ajan istenmeyen özelliklere sahiptir. Örneğin, silver nitrat yanık yara ve komşu dokulardan elektrolit kaybına neden olur. Ayrıca yanık yaraya nüfuz etmesi de sınırlıdır. Mafenid asetat uygulamada rahatsızlık verici olup (ağrılı), geniş yanık yüzeyi olan hastalarda hiperventilasyon ve metabolik asidozis meydana getirebilir (White and Asch, 1971; Harrisson ve ark., 1975). Fakat mafenid asetat'ın yaraya nüfuz etmesi mükemmeldir. Silver sülfadiyazin (AgSD) ise uygulamada ağrı ve acıyı ortadan kaldırması nedeni ile popülerdir (Peterson, 1987). Bir çok antimikrobik bileşikte olduğu gibi silver sülfadiyazine de dirençli olan bakterilerin varlığı rapor edilmiştir (Mc Manus ve ark., 1983; Modak ve ark., 1983).

Yanık yaranın korunmasında kullanılan topikal antimikrobiyal ajanlar, enfeksiyonların kökünden çözümü için yeterli değildir. Her ne kadar pek çok merkezde müdahale vaktinde yapılmaktaysa da yanık yara için etkili topikal ajanların geliştirilmesi son derece önemlidir (Miller ve ark., 1990).

1.2. *Pseudomonas aeruginosa* Hakkında Genel Bilgi

Pseudomonas genusu, 0.5 - 1.0 µm yada 1.5 - 5.0 µm uzunluğunda düzgün yada hafif kıvrımlı basilleri içerir. Bir yada bir kaç polar flagella ile hareket edebilir ve prosthecae yada sheaths bulundurmazlar (Prescott ve ark., 1990).

Gram negatif, hareketli, besiyerleri içine sızan ve suda eriyen pigmentler yapan bu basiller toprakta, suda, lağımlarda ve havada bol olarak bulunurlar. *P. aeruginosa* az sayıda olarak normal barsak florasında da bulunur. Ayrıca insan derisi üzerinde de saprofit olarak bulunabilir.

Pseudomonas genusu üyeleri, kültür besiyerlerinde kolayca üreyerek, düzgün, yuvarlak, floresan yeşilimsi bir rengi olan koloniler oluştururlar. Bazı suşlar kanlı agarda hemoliz yapar. Kolonilerdeki mavi - yeşil pigment agar içine yayılır. *P. aeruginosa*'nın pigmenti kloroform ve suda eriyen antimikrobik etki gösterebilen mavimsi renkli pyocyanin ve yalnız suda eriyen yeşilimsi, floresan bir madde olan fluorescein'den oluşmuştur.

P. aeruginosa, ancak normal direnci kaybolmuş olan vücut bölgelerine yerleştiği yada diğer bazı etkenlerle birlikte bulunduğu zaman patojendir. Yaralarda mavi yeşil renkli bir irin yapar. Bel ponksiyonları ile BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) içine sokulursa menenjit yapabilir. Kataterlerle, araçlar yada sıvılarla idrar yollarına sokulursa, idrar yolu enfeksiyonlarının etkeni olur.

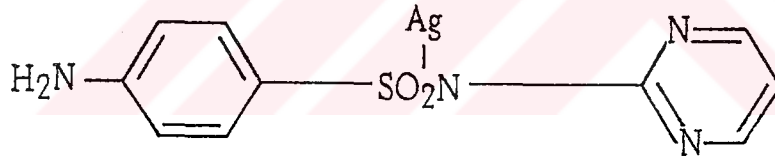
Solunum yollarında bulunabilir ve solunum araçları ile bulaşmasından sonra genellikle nekrotizan pnömoni meydana gelir. Dış kulak yolu iltihaplarında da çoğu kez bulunur. Genellikle yaralanmalardan ve cerrahi işlemlerden sonra *P. aeruginosa* göz bulbus'unun hızla tahribine neden olan göz enfeksiyonları oluşturabilir.

P. aeruginosa, antimikrobik ilaçların çoğuna dirençlidir; kuvvetli β - laktamaz yaparlar. Bu yüzden daha duyarlı olan normal flora bakterilerinin üremeleri engellenirse, sayılarını hızla arttırarak çok önemli tedavi sorunları yaratırlar. Vücutları zayıf düşmüş kişilerde yada bebeklerde kan dolaşımını istila ederek öldürücü sepsisler yapabilirler. Bu durum genellikle nitrojen mustard (lenfoid dokudan gelişen malign tümörlerin tedavisinde kullanılan sitotoksik bir ilaç) yada ışınlama gibi ur tedavileri uygulanmış olan lösemi yada lenfoma vak'alarında görülür.

Pseudomonas sepsislerinde, yaralarda, yanıklarda veya idrarda ultraviyole ile floresans verebilen verdoglobinin (hemoglobinin yıkım ürünü) pigmenti aranabilir. Epidemiyolojik araştırmalar için suşlar, bakteriyofajlarla veya pyocinler ile tiplendirilebilir. Bu şekilde *P. aeruginosa*'nın en az 7 antijenik tipi belirlenmiştir. Antijenik özgülük polisakkaritlerinde taşınır. Bu tiplerden hazırlanan aşılar yanık vak'alarındaki hastalara verildiğinde *Pseudomonas* sepsislerine karşı on gün koruyucu olabilir (Ernest ve ark., 1980).

1.3. Topikal Antimikrobiyal Ajan : Silver sülfadiyazin

Silver sülfadiyazin Fox tarafından 1968'de topikal yanık tedavisi için takdim edildi. Pek çok araştırıcı, silver sülfadiyazinin yanık yaralarda *P. aeruginosa*, *C. albicans* ve diğer bakteriyel enfeksiyonları engellemede ve kontrolünde etkili olduğunu göstermiştir. %1'lik Silver sülfadiyazin krem 1972'den beri uygulamada topikal ajan olarak kullanılmaktadır (Koo ve ark., 1989; Aoyama ve ark., 1990; Gerding ve ark., 1990). Silver sülfadiyazin'in moleköl ağırılığı 357.13 olup, yapısal formölü aşağıdaki gibidir.



şekil 1.1. Silver sülfadiyazin'in kimyasal yapıısı (Aoyama ve ark., 1990)

1.3.1. Silver sülfadiyazin'in etki mekanizması

Radyoaktif mikronize Silver sülfadiyazin kullanılarak yapılan araştırmalarda, elektron mikroskop ve titiz biyokimyasal teknikler yardımı ile Silver sülfadiyazin'in etki mekanizmasının silver nitrat ve sodyum sülfadiyazinden farklı olduğu gösterilmiştir. Silver sülfadiyazin, silver nitrat gibi klorür ve proteinlerle hızla reaksiyona girmez. Bu özellik silver nitratın antimikrobik etkinliğini azaltmaktadır. Silver sülfadiyazin yapısal olarak para - aminobenzoik aside (PABA) benzerlik gösterip, bakteriyel sentezleri kompetatif olarak inhibe eder (Rode ve ark., 1981; Fox, 1983; Monafó and Freedman, 1987). Ayrıca, silver

nitrat ve sodyum sülfadiyazin ile yarışarak sülfonamidleri inhibe ettiği bilinen PABA Silver sülfadiyazin'in etkinliğini azaltmaz.

Silver sülfadiyazin'in bakterisit özelliği, hücre zarı ve hücre duvarı üzerindeki etkisine bağlıdır. Çok sayıdaki araştırmalarla gösterildiği gibi bakteriye yalnız gümüş bağlanmakta, sülfadiyazin bağlanmamaktadır. Yıkanmış *Pseudomonas* hücreleri ve DNA, Silver sülfadiyazin kompleksini parçalamakta ve gümüşü bağlayarak sülfadiyazini ortamda serbest bırakmaktadır (Fox and Modak, 1974).

Silver sülfadiyazin'in etki mekanizmasını araştırmak amacıyla yürütülen çalışmaların bazılarında Silver sülfadiyazin'in in vitro koşullarda bağlandığı DNA'ya in vivo koşullarda bağlanmadığı, ilacın etkisini gösterdiği asıl hedefin hücre zarı olduğu ileri sürülmüştür (Coward ve ark., 1973; Coward and Rosenkranz, 1975). DNA metabolizması, hücre zarı ile bağlantılı olduğundan bu olgu ilacın bakterisit etkisini açıklayabilir (Wysor, 1983).

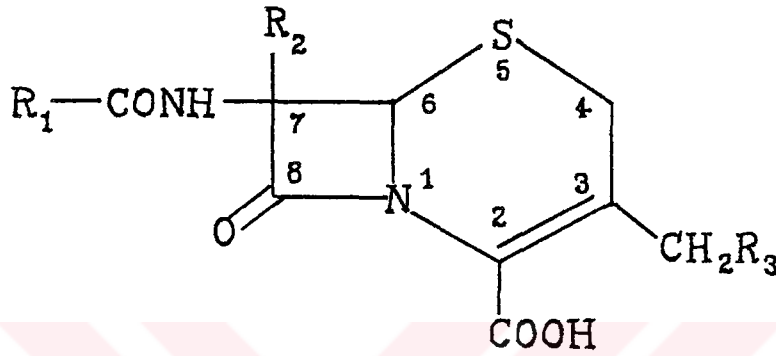
Başka araştırmalarda ise Silver sülfadiyazin'in in vivo hedefinin DNA olduğu iddia edilmiş ve gümüşün, sülfonamid'den selektif olarak ayrıldıktan sonra, geride bir sülfonamid çözeltisi bırakarak DNA'ya ulaştığı düşünülmüştür. Bu gözlemler işaretlenmiş Silver sülfadiyazin'le yapılmış ve gümüşün bakterinin nükleik asidine bağlanırken, sülfonamid'in hücre zarında kaldığı saptanmıştır (Modak and Fox, 1973; Fox and Modak, 1974; Wysor, 1983).

Başka bir çalışmada ise hücre zarında başlangıçta ortaya çıkan bir lezyonun, ilacın hücre içine sızmasıyla sonuçlandığı ve daha önce geçirgen olmayan hücre zarının bu durumda silver sülfadiyazin'e karşı geçirgenlik kazandığı belirtilmiştir. Bunun sonucunda da gümüş iyonları nükleik asitlere bağlanmaktadır (Wysor, 1983).

1.4. Cephalosporin Grubu Antibiyotikler

Cephalosporinler ilk kez 1948'de Brotzu tarafından izole edilip, tanımlandı. Günümüzde β - lactam grubu antibiyotikler sınıfı içinde sunulmaktadır. Gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmaların her ikisine karşı da oldukça yüksek aktiviteye sahiptirler (Scandola ve ark., 1989). Yapıları, asidik ortamda genellikle stabil olup, iskeletlerindeki kondense olmuş dihidrotiazol halkası ile karakterizedirler (Flynn, 1972; Goodman and Gilman, 1985).

Temel yapı penisiline benzer, antibakteriyal etkide rol oynayan β - lactam halkasıdır. Yalnız penisilindeki beşli thiazolidine halkası altılı dihydrothiazine halkası ile yer değiştirmiştir (Mandell, 1985). Bu temel yapıya cephem çekirdeği denir. Cephem çekirdeğinden, farklı grupların eklenmesi ile çok değişik özellikte cephalosporinler elde edilir (Yüce, 1988).



Şekil 1.2. Cephalosporin'lerin kimyasal yapısı (Scandola ve ark., 1989).

1.4.1. β - Lactam antibiyotiklerin (cephalosporinler) etki mekanizmaları

β - lactam grubu antibiyotikler bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederek, peptidoglikan (murein) tabakasının oluşmasını önlerler.

Bakteri hücre duvarı, bakteriyi dış etkilerden koruyan, ona şeklini veren yarı geçirgen bir kılıftır. Gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalarda yapı biraz değişmekle beraber her ikisinde de ortak olan peptidoglikan tabakası, bakteriyi ozmotik basınç değişikliklerinden koruyan oldukça önemli bir yapıdır (Lorian, 1971). Peptidoglikan veya murein de denilen bu tabaka, N - asetilglukoz amin (NAGA) ve N - asetilmuramik asit (NAMA) diye bilinen iki amino şekerin alternatif olarak yer aldığı iplikçiklerden oluşmuştur.

Gram pozitif bakteri hücre duvarı oldukça basit olup, sitoplazmik membran üzerinde 15 - 20 nm kalınlığında yer alan bir yapıdır. Kovalent olarak birbirine bağlı iki bileşenden oluşmuştur. Bu bileşenler, peptidoglikan ve ona bağlı olarak bulunan teikoik asittir. Bu yapı oldukça aralıklıdır ve aralarından 100.000 Dalton büyüklüğündeki moleküller geçebilir. β - Lactam molekülleri ise 700 Dalton ağırlığında olduklarından bu tabakayı kolayca geçerler (Neu, 1985).

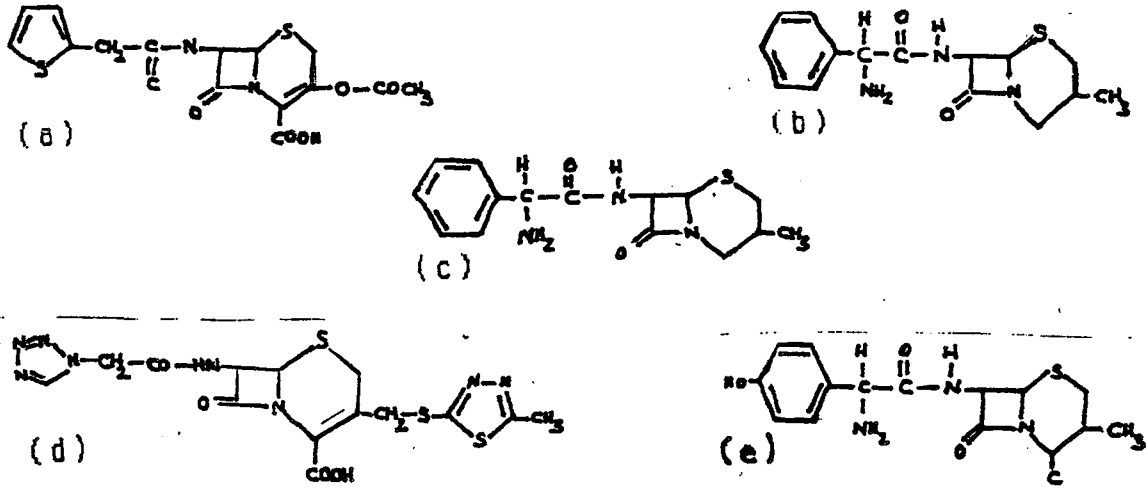
Gram negatif hücre duvarı ise daha karmaşık yapıdadır. Sitoplazmik membranın hemen üzerinde periplazmik aralık denen bir bölge vardır. Bu bölgede çeşitli soluble enzimler yer alır. Periplazmik aralığın üzerine ise yaklaşık 2 nm kalınlığında peptidoglikan yerleşmiştir. Peptidoglikan gram pozitiflerden çok daha az ve incedir. Peptidoglikan sitoplazmik zar gibi çift katlı lipitten oluşmuş, lipopolisakkarit tabakası ile örtülmüştür. Bu dış zar üzerinde, etrafları porin adı verilen proteinlerle kaplanmış su ve küçük molekülleri geçirebilen porlar vardır (Prescott ve ark., 1990).

Gram negatiflerde β - Lactam molekülleri önce dıştaki lipopolisakkarit tabakasını geçmek zorundadır. Bu tabaka üzerindeki porlardan geçme hızı antibakteriyal etkinin oluşmasında önemlidir. Porlardan hızla ve fazlaca geçen antibiyotik, diğer tabakalarda geçebilir. Az miktarda ve yavaş geçerse bir kısmı porin proteinlerine bağlanır, geri kalanıda periplazmik aralıkta inaktive olur (Yüce, 1988).

1.4.2. Cephalosporinlerin sınıflandırılması

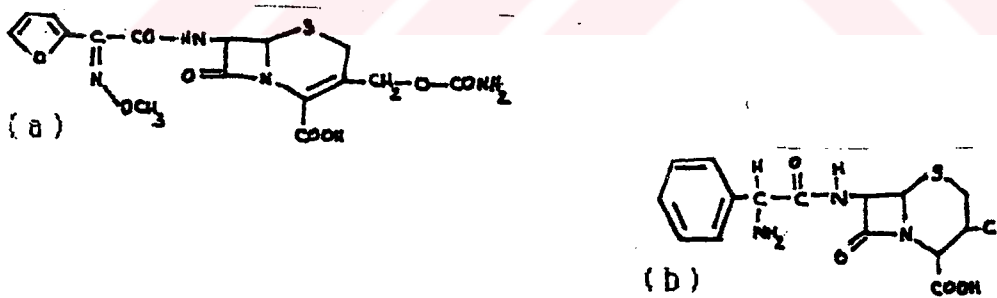
Cephalosporinler çok çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilirler. Bu kriterler, farmakolojik özellikler, antibakteriyal spektrum, β - Laktamazlara direnç veya kimyasal özellikleri olabilir. Bugün daha çok antibakteriyal spektrum temeline dayanan sınıflama geçerli olup, tanımlanmış üç kuşak cephalosporin vardır (Remington and Crook, 1983) :

I. Kuşak Cephalosporinler : Hem oral hem de parenteral verilen antibiyotikler vardır. Antibakteriyal etki sahasına gram pozitif bakterilerden Streptococ'lar, Staphylococ'lar, aerobik basiller girer. Gram negatiflerden ise E. coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella grubu bakteriler I. kuşak cephalosporinlere duyarlıdır. Ülkemizde lisanslı olan I. kuşak cephalosporinler, **Cefazolin**, **Cephadrine**, **Cephalotin**, **Cefadroxil** ve **Cephalexin**'dir.



Şekil 1.3. I. Kuşak Cephalosporinler'den (a): Cephalotin, (b): Cephalexin, (c): Cephadrine, (d): Cefazolin, (e): Cefadroxil'in kimyasal yapıları (Yüce, 1988).

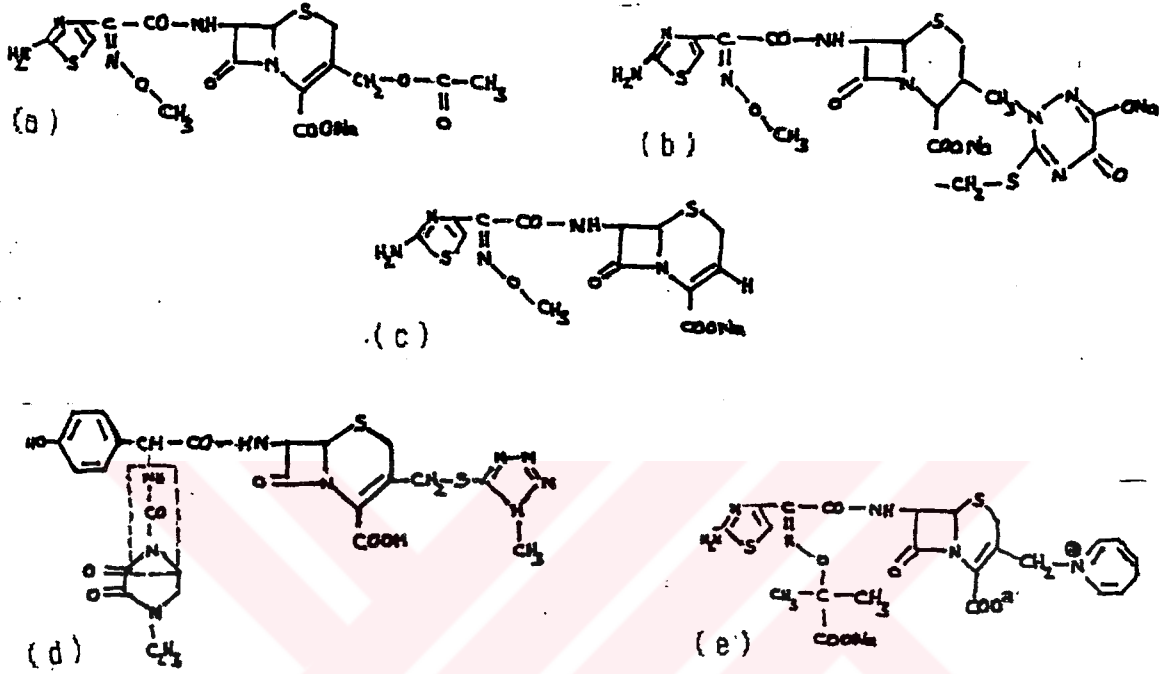
II. Kuşak Cephalosporinler: Bu grup antibiyotikler, gram pozitif bakterilere I. kuşaktan daha etkilidir ve β - laktamazlara dayanıklıdır. Ülkemizde lisanslı olan II. kuşak cephalosporinler, **Cefactor** ve **Cefuroxime**'dir.



Şekil 1.4. II. Kuşak Cephalosporinler'den (a): Cefuroxime ve (b): Cefactor'un kimyasal yapıları (Yüce, 1988).

III. Kuşak Cephalosporinler: Bu grup antibiyotiklerin etki sahasına *Pseudomonas*'lar ve anaeroblar da girmiştir. Bu etkiler, grubu oluşturan antibiyotikler arasında eşit düzeyde değildir. Bazıları, gram pozitiflere daha aktif iken diğer bir kısmında anti - *Pseudomonas* etki daha yüksektir. Bir kısmı ise anaeroblara daha aktiftir. Ülkemizde lisanslı olan III. kuşak cephalosporin'ler;

Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftizoxime, Cefoperazone ve Ceftazidime'dir. Bu grup üyelerinin hepsi parenteral uygulanır.



Şekil 1.5. III. Kuşak Cephalosporinler'den (a): Cefotaxime, (b): Ceftriaxone, (c): Ceftizoxime, (d): Cefoperazone, (e): Ceftazidime'in kimyasal yapıları (Yüce, 1988).

2. LABORATUVAR ÇALIŞMALARI VE YÖNTEMLER

2.1. Kullanılan Mikroorganizma

Çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalar boğaz ve yaradan izole edilip, *Pseudomonas aeruginosa* olduğu tanımlanmış suşlardır. Bu suşlar Merkez Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nden temin edildi. Nutrient Agar'da 37°C'de yaklaşık 24 saat süreyle üretilerek elde edilen stok kültürler daha sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere + 4°C'de saklandı. Stok kültürler 15 günde bir pasaj edilerek yenilendi.

2.2. Kullanılan Ortamlar

Pseudomonas aeruginosa'nın üretimi için, çalışmanın özelliğine göre, Nutrient Broth ve Nutrient Agar besi ortamları kullanıldı. pH'ları 7'ye ayarlanan üretim ortamları 120°C'de 1 atm. basınç altında otoklavda steril edildi.

2.3. Kullanılan Antibiyogram Diskleri

I. Kuşak cefalosporinlerden Cephazolin, Cefadroxil ve Cephradine'den 30 µg emdirilmiş standart diskler; II. Kuşak cefalosporin olan Cefuroxime'den 30 µg emdirilmiş standart disk ve III. Kuşak cefalosporinlerden, Ceftriaxone, Ceftizoxime, Cefotaxime ve Ceftazidime'den 30 µg, Cefixime'den ise 5 µg emdirilmiş, steril standart antibiyogram diskleri kullanıldı.

2.4. Kullanılan Silver sülfadiyazin ve Hazırlanışı

Saf Silver sülfadiyazin, kristalize halde Eczacıbaşı İlaç Sanayi A.Ş.'den temin edildi. Çözünürlüğü oldukça düşük olan Silver sülfadiyazin, Nitrat tamponunda (0,1 M, pH: 2.0; Nitrik asit - Potasyum nitrat) 100 mg/25 ml olacak şekilde hazırlandı (Nesbitt and Sandman, 1977). Hazırlanan bu stok çözelti milipor filtreden süzülerek steril edildi.

2.5. Ortamlara Ekim ve Üremenin Ölçülmesi

Steril üretim ortamlarına, 37°C'de, 20 saat, çalkalamalı (150 r.p.m.) olarak üretilen ve 420 nm'de absorbans değeri 0.72 olan stok kültürlerden 0.1'er ml

ekim yapıldı. 37°C'de çalışmanın özelliğine göre çalkalamalı yada statik üretime bırakıldı.

Sıvı ortamdaki üreme, üremeye bağlı olarak oluşan bulanıklığın optik yoğunluğunun saptanmasıyla ölçüldü. Optik yoğunluktaki değişimler 420 nm dalga boyuna ayarlanmış spektrofotometrede (Coleman, Junior II model) steril üreme ortamına karşı yapılan ölçümlerle saptandı. Katı ortamlardaki üreme ise canlı hücre sayısının saptanmasıyla ölçüldü.

2.6. Üremenin Ölçülmesinde Uygun Dalga Boyunun Saptanması

Üremenin maksimum absorbans verdiği dalga boyunu saptamak amacıyla 37°C'de, çalkalamalı (150 r.p.m.) olarak bir gece boyunca üretime bırakılmış *P. aeruginosa* kültürünün verdiği absorbans değerleri farklı dalga boylarına ayarlanmış spektrofotometrede steril üretim ortamına karşı ölçüldü.

2.7. *P. aeruginosa*'nın Üreme Eğrisinin Çıkarılması

Bu amaçla, steril üretim ortamlarına (Nutrient Broth - 50 ml) stok kültürlerden ekim yapılmasından sonra, 37°C'de çalkalamalı olarak üretime bırakılan ortamlardan saat başı alınan örneklerin 420 nm'deki absorbans değerleri ölçüldü.

2.8. I, II. ve III. Kuşak Cephalosporinlerin *P. aeruginosa* Üremesine

Etkisinin Plak - Difüzyon Testi İle Saptanması

Yaklaşık olarak 20 ml Nutrient Agar içeren petri plaklarına standart Mc Farland 2 (%1'lik H₂SO₄ çözeltisinden 9.8 ml alınıp, %1'lik BaCl₂ çözeltisinden 0.2 ml ile karıştırılır) bulanıklık tüpüne eş değer bulanıklığa sahip stok kültürlerden 0.1 ml ekim yapıp, üniform olarak agara yayılması sağlandı (Çetin, 1973). Test edilecek antibiyotiklerin standart antibiyogram diskleri agar üzerine yerleştirildikten sonra 37°C'de bir günlük inkübasyona tabii tutuldu. İnkübasyon sonrası disklerin çevresinde oluşan zonların çapları milimetrik bir cetvelle ölçüldü (Zahner and Werner, 1972; Gilfillan ve ark., 1988). Bulunan değerler, Uluslararası Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi'nin *Pseudomonas aeruginosa* için vermiş olduğu standart tablo değerleri ile karşılaştırıldı. Standart tablo değerleri Çizelge 2.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. *Pseudomonas aeruginosa* için verilmiş standart tablo değerleri

ANTİBİYOTİK	Zon çapları (mm)		
	Dirençli	Orta	Hassas
Cephalotin	-	-	-
Cephalexin	-	-	-
Cephradine	-	-	-
Cephazolin	-	-	-
Cefadroxil	-	-	-
Cefaclor	-	-	-
Cefuroxime	-	-	-
Cefotaxime	≤ 18	19 - 21	22 ≥
Ceftriaxone	≤ 17	18 - 22	23 ≥
Ceftizoxime	≤ 12	13 - 16	17 ≥
Cefoperazone	-	-	-
Ceftazidime	≤ 22	23 - 28	29 ≥
Cefixime	-	-	-

2.9. Silver sülfadiyazın'ın *P. aeruginosa* Üremesine Etkisinin Seri Sulandırım Testi İle Saptanması (MIC : Minimum Inhibitör Konsantrasyonu)

Bu çalışmada, Silver sülfadiyazın'ın on farklı konsantrasyonunun (5 µgr/ml, 10 µgr/ml, 15 µgr/ml, 20 µgr/ml, 25 µgr/ml, 30 µgr/ml, 35 µgr/ml, 40 µgr/ml, 45 µgr/ml, 50 µgr/ml) *P. aeruginosa* üremesine etkisi araştırıldı.

Bu amaçla iki kontrol tüpü, on konsantrasyon tüpü hazırlandı :

Birinci kontrol tüpü sadece 10 ml Nutrient Broth besi ortamı ile hazırlandı. Silver sülfadiyazınin çözücüsü olarak kullanılan Nitrat tamponunun üremeyi engelleyici bir etkisinin olup olmadığını belirlemek amacıyla, ikinci kontrol tüpü 9 ml Nutrient Broth + 1 ml Nitrat tamponu (0.1 M, pH: 2) ile hazırlandı. Konsantrasyon tüpleri ise 9 ml Nutrient Broth ve 1 ml, Silver sülfadiyazınin farklı konsantrasyonlarını içeren Nitrat tamponu ile hazırlandı.

37°C'de 20 saat çalkantılı üretime bırakılmış (150 r.p.m.) 420 nm dalga boyunda absorbans değeri 0.73 olan stok kültürden bütün tüplere 0.1 ml ekim yapıldı. Bu tüpler yine 37°C'de 20 saat inkübasyona bırakıldı. Bütün tüpler seri sulandırma ile, en uygun sayımın yapılabileceği oranda seyreltilerek Nutrient Agar plaklarına yayıldı. 24 saat 37°C'de inkübasyona bırakılan plaklarda oluşan koloniler sayılarak, canlı hücre sayısı saptandı.

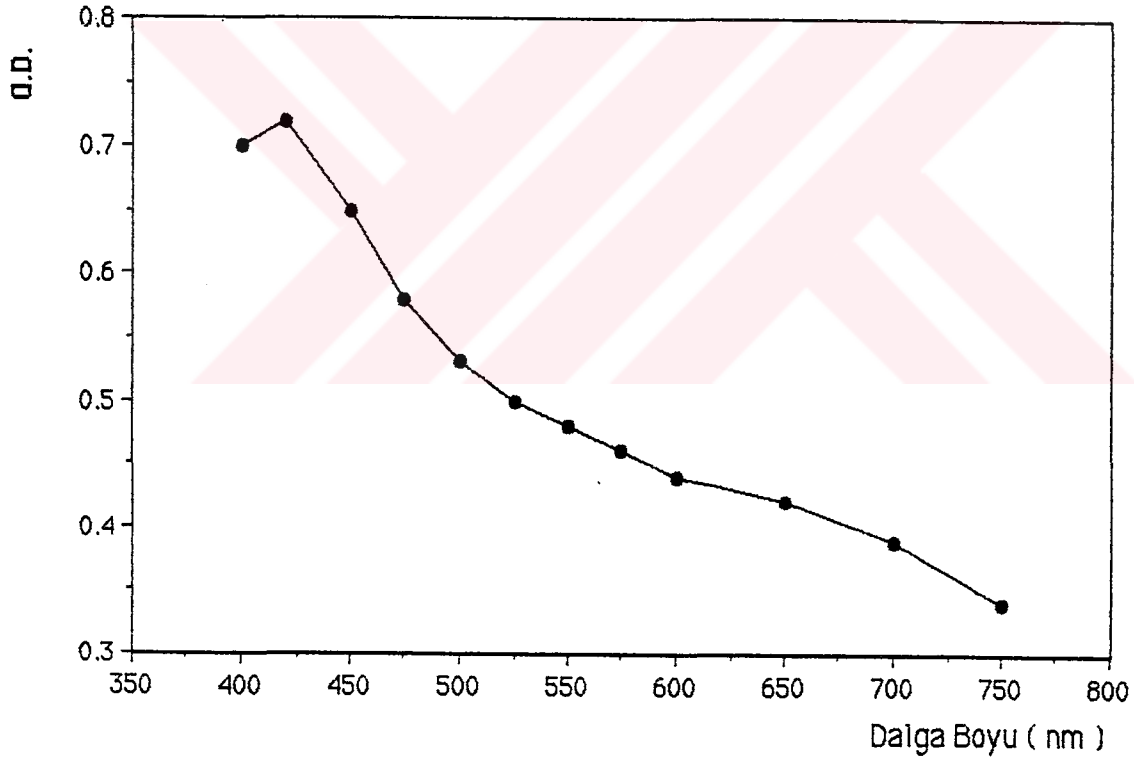
$$1 \text{ ml'deki canlı hücre sayısı} : \frac{\text{koloni sayısı} \times \text{Sulandırma faktörü}}{0.1}$$



3. BULGULAR

3.1. Üremenin Ölçülmesinde Uygun Dalga Boyunun Saptanması

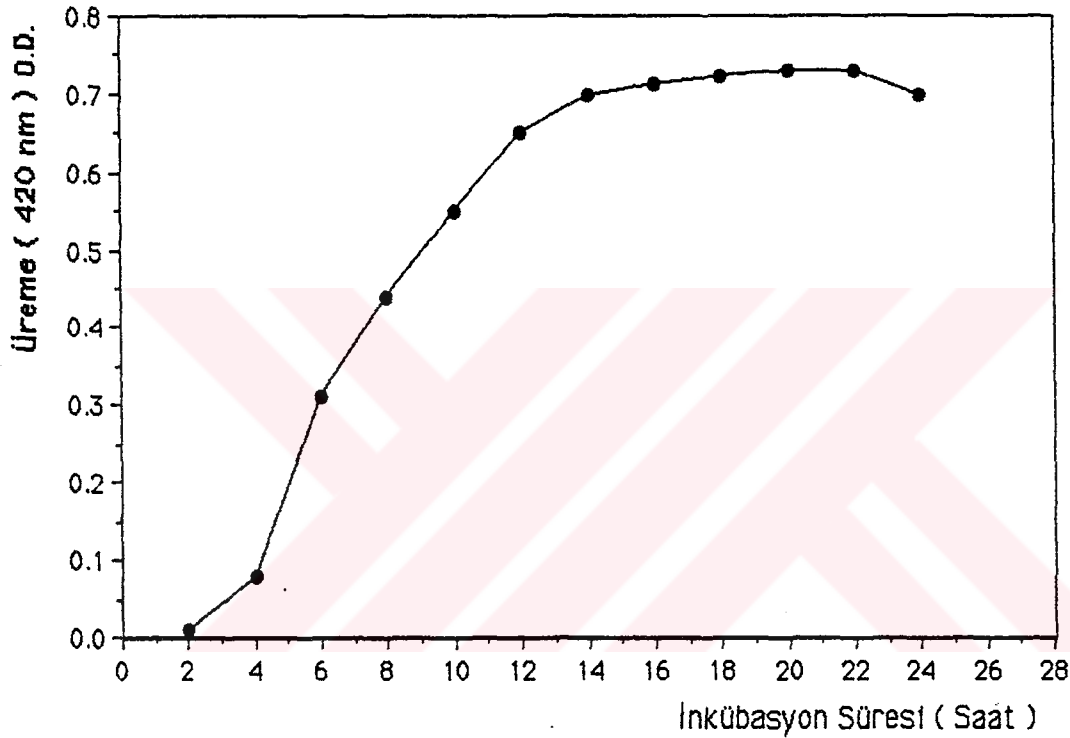
Uygun dalga boyunu saptamak amacıyla absorpsiyon spekturumunun çıkarıldığı bu çalışmada, 420 - 750 nm dalga boylarında yapılan ölçümler sonucu, dalga boyu arttırıldıkça absorblanan ışık miktarlarının azaldığı gözlemlendi. Maksimum absorbansın 0.72 olarak ölçüldüğü 420 nm dalga boyu en uygun dalga boyu olarak seçildi (Şekil. 3.1.).



Şekil 3.1. Uygun dalga boyunun saptanması (değerler 3 örnekle yapılan ölçümlerin ortalamasıdır).

3.2. *P. aeruginosa*'nın Üreme Eğrisinin Çıkarılması

Çalkalamalı olarak 37°C'de üretime bırakılmış kültürlerden bir saat aralıklarla yapılan ölçümler sonucu, 20'inci saatte maksimum üreme 0.73 O.D. olarak ölçüldü. Üremenin 22'nci saatinden sonra absorbans değerlerinde düşüş gözlemlendi (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. *P. aeruginosa*'nın üreme eğrisi (değerler 3 örnekle yapılan ölçümlerin ortalamasıdır).

3.3. I. Kuşak Cephalosporinlerin *P. aeruginosa* Üremesine Etkisinin Plak - Difüzyon Testi İle Saptanması

I. kuşak cephalosporinlerden Cephazolin, Cefadroxil ve Cephradine'in boğaz ve yaradan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarına etkilerini araştırdığımız bu çalışmada, antibiyogram disklerinin etrafında zon oluşmadığından, zon çapı ölçülemedi. Testler her antibiyotik için 6 kez uygulandı.

3.4. II. Kuşak Cephalosporinlerin *P. aeruginosa* Üremesine Etkisinin Plak - Difüzyon Testi İle Saptanması

Ülkemizde lisanslı olan II. kuşak cephalosporinlerden Cefuroxime'in *P.aeruginosa* suşlarının üremesine etkili olmadığı plak - difüzyon testleri ile saptandı. Bu çalışmada da zon çapı ölçülemedi. Testler her antibiyotik için 6 kez uygulandı.

3.5. III. Kuşak Cephalosporinlerin *P. aeruginosa* Üremesine Etkisinin Plak - Difüzyon Testi İle Saptanması

III. Kuşak cephalosporinlerden olan Ceftriaxone, Cefvizoxime, Cefotaxime, Cefvizidime ve Cefixime'in etkilerini araştırdığımız bu çalışmada *P. aeruginosa* Boğaz II olarak isimlendirdiğimiz suşun, denenen bu grup antibiyotiklere dirençli olduğu gözlemlendi. III. Kuşak cephalosporinlerden Cefvizidime, Ceftriaxone, Cefvizoxime ve Cefotaxime'in *P. aeruginosa* Boğaz I ve *P. aeruginosa* Yara olarak isimlendirilen suşlara aynı derecede etkili olduğu, Cefixime'in ise *P. aeruginosa* üremesini engelleyici bir etkisinin olmadığı görüldü (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. III. Kuşak cephalosporinlerin *P. aeruginosa* üremesine etkisi (testler her antibiyotik için 6 kez uygulandı):

	III. KUŞAK CEPHALOSPORİNLER				
	Ceftriaxone	Cefvizoxime	Cefotaxime	Cefvizidime	Cefixime
Mikroorganizma	çap - mm	çap - mm	çap - mm	çap - mm	çap - mm
<i>P.aeruginosa</i> Boğaz I	18	12	16	22	-
<i>P.aeruginosa</i> Boğaz II	-	-	-	-	-
<i>P.aeruginosa</i> Yara	22	16	19	28	-

3.6. Silver Sülfadiyazinin *P. aeruginosa* Üremesine Etkisinin Seri Sulandırım Testi İle Saptanması (MIC : Minumum İnhibitör Konsantrasyonu)

Silver sülfadiyazın'ın *P. aeruginosa* üremesine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada seri sulandırım testlerinin sonucuna göre MIC 40 µg / ml olarak saptandı. Bu konsantrasyonda inhibisyon %100'dür. Silver sülfadiyazın'ın çözücüsü olarak kullanılan nitrat tamponunun (0.1 M, pH : 2.0) üremeyi engelleyici bir etkisinin olmadığı kontrol II tüpündeki canlı hücre sayısının kontrol I ile aynı olmasından anlaşıldı (Çizelge 3.2.).

Çizelge 3.2. Silver sülfadiyazın'ın *P. aeruginosa* üremesine etkisi (değerler iki örnekle yapılan ölçümlerin ortalamasıdır).

AgSD Konsantrasyonu µg/ml	Koloni sayısı	1 ml'deki canlı hücre sayısı	% İnhibisyon
Kontrol I (-)	400	4×10^9	-
Kontrol II (-)	400	4×10^9	-
5	350	3.5×10^9	12.5
12	330	3.3×10^9	17.5
15	280	2.8×10^9	30
20	190	1.9×10^9	52.5
25	95	9.5×10^8	76.25
30	60	6×10^8	85
35	25	2.5×10^8	93.75
40	-	-	100
45	-	-	100
50	-	-	100

4. TARTIŞMA

Yanık vak'alarında enfeksiyon istenmeyen fakat çok sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Yanık yara yüzeyinden en sık izole edilen patojen *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu çalışmada iyileşmeyi engelleyen ve sepsis kaynağı olabilen *P. aeruginosa*'nın çeşitli antimikrobiyal ajanlarla üremesinin engellenmesi amaçlanmıştır.

Ülkemizde lisanslı pek çok türevi olan ve geniş bir kullanım alanı bulan β - Lactam grubu antibiyotiklerden Cephalosporin'lerin *P. aeruginosa* üremesini engelleyici etkileri araştırıldı. Bu amaçla I. Kuşak Cephalosporin'lerden Cephazolin Cefadroxil ve Cephradine, II. Kuşak'tan da Cefuroxime'in *P. aeruginosa* suşlarının üremesine etkili olup olmadığı, standart antibiyogram disklerinin kullanıldığı plak - difüzyon testleri ile saptandı. Bu çalışmalarda standart antibiyotik disklerinin çevresinde zon oluşmadığı gözlemlendi. Bu bulgular I. ve II. Kuşak Cephalosporin'lerin *P. aeruginosa*'ya karşı yapılmış hassasiyet testlerinin sonuçları ile tam bir benzerlik göstermektedir (Bauer ve ark., 1966; Ericsson and Sherris, 1971).

Bu grubun en yeni üyeleri olan ve III. Kuşağı temsil eden Cephalosporin'lerden Ceftriaxone için 18 - 22 mm, Ceftizoxime için 12 - 16 mm, Cefotaxime için 16 -19 mm, Ceftazidime için de 22 - 28 mm. zon çapı ölçüldü. Aynı kuşağın üyesi olmasına rağmen Cefixime için ise zon çapı ölçülemedi.

β - Lactam grubu antibiyotikler içinde incelenen ve ortak etki mekanizmaları olan bu antibiyotiklerin (Cephalosporin'ler) *P. aeruginosa*'ya karşı etkilerinin farklı oluşları dikkat çekicidir. Aynı kuşağa ait olmalarına karşın, alınan farklı sonuçlar, bilinçsiz antibiyotik kullanımının nedenli önemli sonuçlar doğuracağına bir göstergesidir. Temelde eğitim eksikliğinden kaynaklanan, ancak toplumda geniş bir uygulama alanı bulan "geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı" alışkanlığı, ileride tamiri mümkün olmayan önemli sağlık sorunlarının temelini oluşturmaktadır. Yapılan bu çalışmada da konunun önemi kendisini çarpıcı bir şekilde göstermektedir. Şöyle ki çalışmamızda *P. aeruginosa*'ya karşı

aynı derecede etkili olduğu saptanan Ceftazidime, Ceftriaxone, Ceftizoxime ve Cefotaxime'in yanısıra diğerlerine karşı da *P. aeruginosa* Boğaz II olarak isimlendirdiğimiz suşun göstermiş olduğu direnç antibiyogramın antibiyotik kullanımındaki öneminin en çarpıcı örneğidir.

Daha önceki çalışmalarda, *P. aeruginosa* için test edilen antibiyotikler ve zon çapları şöyledir :

Ceftriaxone : 17 -23 mm; Ceftizoxime : 12 - 17 mm; Cefotaxime : 18 -22 mm; Cefprozil : 22 - 29 mm; Cefixime : (-) mm;

Yukarıdaki veriler bu çalışmadaki bulgularla paralellik göstermektedir (Bauer ve ark., 1966; Ericsson and Sherris, 1971).

Antibiyotikler kadar önemli olan bir diğer konu da yanıklardır. Yanıklar, her ne kadar tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturmayı sürdürüyorsa da, bu hastaların tedavisinde, son 20 yıl içinde önemli gelişmeler olmuştur. 1960'lı yıllarda vücudunun yaklaşık %50'sinde 2. yada 3. derece yanık olan 10 - 30 yaş arasındaki hastalarda, ortalama ölüm oranı yaklaşık %50 iken, günümüzde aynı hasta grubunda ölüm oranı %10'lara düşmüştür. Özellikle fırsatçı mikroorganizmalar için iyi bir besin ortamı oluşturan yanık yaralarına bağlı olarak gelişen sepsisler, mortalite oranını yükseltmektedir. Bu nedenle yanık ve yaraların tedavisinde 1972'den beri topikal antimikrobiyal ajan olarak %1'lik silver sülfadiyazin kullanılmaktadır (Koo ve ark., 1989; Aoyama ve ark., 1990; Gerding ve ark., 1990).

Silver sülfadiyazin ile klinik uygulamalara başlanıldığı günden bu yana yanık vak'alarının farmakolojik tedavisinde önemli aşamalar kaydedildi. Geniş bir antibakteriyel spektruma da sahip olan silver sülfadiyazin, diğer topikal ilaçların kullanımını sırasında karşılaşılan metabolik ve biyokimyasal komplikasyonlara da yol açmaz. Hem lokal hem de sistemik olarak nontoksiktir.

Antibakteriyel etki spektrumunun araştırıldığı bu çalışmada silver sülfadiyazın'ın çeşitli konsantrasyonlarının *P. aeruginosa* üremesine etkisi seri sulandırım testi ile araştırıldı. Bu testin sonuçlarına göre *P. aeruginosa* için en etkili konsantrasyon 40 µg/ml olarak saptandı. Aynı konsantrasyon için % inhibisyon oranı %100'dür. 40 µg/ml olarak saptanan ve üremeyi engelleyen bu konsantrasyon (silver sülfadiyazın) Minimum İnhibitör Konsantrasyonu olarak tanımlandı. In vitro olarak bu konsantrasyondaki silver sülfadiyazın'ın üremeyi engellemeye yeterli olduğu saptandı.

Daha önceki çalışmalarda ise *P. aeruginosa*'nın test edilen pek çok türü için silver sülfadiyazın'ın 50 µg/ml yada daha düşük konsantrasyonlarının üremeyi engellemeye yeterli olduğu gösterilmiştir. Hatta bazı türler için bu değer 12,5 µg/ml'dir (Carr ve ark., 1973).

DEĞİNİLEN BELGELER DİZİNİ

- Aoyama, H., Yokoo, K. and Fujii, K., 1990, Systemic absorption of sulphadiazine, silver sulphadiazine and sodium sulphadiazine through human burn wounds. *Burns*, 16 (3), 163 - 165.
- Bauer, A. W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C. and Turck, M., 1966, Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Pathol.* 45, 493 - 496.
- Carr, H.S., Wlodkowski, T.J. and Rosenkranz, H.S., 1973, Silver sulfadiazine : In vitro antibacterial activity. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 4, 585 - 587.
- Coward, J.E., Carr, H.S., Rosenkranz H.S., 1973, Silver sulphadiazine : Effect on the growth and ultrastructure of Staphylococci. *Chemotherapy*, 19, 348 - 353.
- Coward, J.E., Rosenkranz, H.S., 1975, Electron microscopic appearance of silver sulphadiazine treated *Enterobacter cloacae*. *Chemotherapy*, 21, 231 - 235.
- Cruse, C. W. and Daniels, S., 1989, Minor Burns : Treatment using a new drug delivery system with silver sulphadiazine. *South. Med. J.*, 82 (9), 1135 - 1137.
- Çetin, E.T., 1973; Genel ve Pratik Mikrobiyoloji, Sermet Matbaası, İstanbul, s. 390 - 391.
- Ericsson, H.M. and Sherris, J.C., 1971, Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sec. B. Suppl. 2 A*, 1 - 90.
- Ernest, J., Joseph, M.L. and Edward, A. A., 1980, Tıbbi Mikrobiyoloji : (Çev : Akman, M., Gülmezoğlu, E.), 3. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları A - 15, Ankara, s. 346 - 347.

- Feller, I., Crave, K. and Flanders, S., 1979, Baseline data on the mortality of burn patients. *QRB*, July, 4 - 8.
- Fernando, J. T., 1978, Experience with exposure method in the management of burns in a developing country. *Burns*, 5, 105.
- Flynn, E. H., 1972, *Cephalosporins and penicillins : Chemistry and Biology*. Academic Press, New York.
- Fox, C. L. and Modak, S.M., 1974, Mechanism of silver sulphadiazine action on burn wound infections. *Anti. Agent. Chem.*, 5, 582 - 588.
- Fox, C. L., 1983, Topical therapy and development of silver sulphadiazine. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 157, 82 - 88.
- Frame, J. D., Eve, M. D., Hackentt, M. E., Dowsett, E. G., Brain, A. N., Gault, D. T. and Wilmshurst, A. D., 1985, The toxic shock syndrome in burned children. *Burns*, 11 (4), 234 - 241.
- Gerding, R. L., Emerman, C. L., Efron, D., Lukens, T., Imbembo, A. L. and Fratianne, R. B., 1990, Outpatient management of partial - thickness burns : Biobrane versus 1 % silver sulphadiazine. *Annal. Emerg. Med.*, 19 (2), 121 - 124.
- Gilfillan, E. C., Pelak, B.A., Weissberger, B.A., Abruzzo, G.K., Fromtling, R. A., Bland, J. A., Hadley, S. K. and Gadebusch, H. H., 1988, L - 658, 310, A new injectable cephalosporin : III - Experimental chemotherapeutics and pharmacokinetics in laboratory animals. *J. Anti.*, XLII (5), 815 - 822.
- Goodman, Z. S. and Gilman G. A., 1985, *The pharmacological basis of therapeutics*, G. A. Gilman, Z. S. Goodman, T. W. Rall and F. Murad. (Eds.), 7th ed. Macmillan, New York.
- Haberal, M., 1979, Yanıkta fizyopatolojik değişiklikler, "Erişkinde Acil Hekimlik Kongresi". İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi 5. Kongresi., 9, 24 - 27.

- Harrison, H. N., Shuck, J. M. and Caldwell, E., 1975, Studies of the pain produced by maffenide acetate preparations in burns. *Arch. Surg.* 110, 1446.
- Ketchum, P. A., 1984, *Microbiology*, John Wiley and Sons, New York, Chichester. p. 300 - 303.
- Kocabeyoğlu, Ö., Yılmaz, E., Gün, H., Güngör, S., Mevsim, G. ve Gürü, M., 1989, Yanık enfeksiyonlarından izole edilen patojen ajanlar. *Türk Hij. Den. Biyol. Dergisi*, 46 (1), 49 - 56.
- Koo, D. S., Zhen, S., Zhen, Z. D., Shi, X. W. and Xiang, S. J., 1989, Assessment of topical therapy of the burn wound with silver sulphadiazine after its use for 15 years in a burn unit. *Burns*, 15 (31), 193 - 196.
- Lawrence, J. C., 1985, The bacteriology of burns. *J. Hosp. Infect.*, 6, (suppl. B), 3 - 17.
- Lorian, V., 1971, The mode of action of antibiotics on gram negative bacilli. *Arch. Internal. Med.* 128, 623.
- Mandell, G. L., 1985, *Cephalosporins : Principles and Practise of Diseases*, Mandell, Douglas (Eds). Second Edition, Bennett A Wiky Medical Publ. John. Wiky and Sons, New York, p. 180.
- McManus, A. T., Denton, C. L. and Mason, A. D., 1983, Mechanisms of in vitro sensitivity to sulphadiazine silver. *Arch. Surg.*, 118, 161 - 166.
- Miller, L. M., Loder, J. S., Hansbrough, J. F., Peterson, H. D., Monafu, W. W. and Jordan, M. H., 1990, Patient tolerance study of topical chlorhexidine diphosphanilate A new topical agent for burns. *Burns*, 16 (3), 217 - 220.
- Modak, S. M. and Fox, C. L., 1973, Binding of silver sulphadiazine to the cellular components of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochem. Pharmacol.*, 22, 2391 - 2404.
- Modak, S. M., Stanford, J. W., Bradshaw, W. et al., 1983, Silver sulphadiazine (AgSD) resistant *Pseudomonas* infection in experimental burn wounds.

- Panminerva Med. 25, 181 - 188.
- Monafo, W. W. and Freedman, B., 1987, Topical therapy for burns. Surg. Clin. No. Amer., 67, 133 - 145.
- Nasilowski, W., Bukowska, D., Serafinaska, D. et al., 1975, Pseudomonas aeruginosa. Infection in burns. Burns, 1, 108.
- Nesbitt, R. U. and Sandmann, B. J., 1977, Solubility studies of Silver sulfadiazine. J. Phar. Scien., (66): 4, 519 - 522.
- Neu, H. C., 1985, Relation of structural properties of beta - Lactam antibiotics to antibacterial activity. The Am. J. Med. 79 (2A), 2.
- Nicas, T. I., Iglewski, B. H., 1984, Isolation and characterization of transposom : Induced mutants of Pseudomonas aeruginosa deficient in production of exoenzyme. S. Infect. Immun. 45 (2), 470 - 474.
- Ninneman, J. L., 1983, Immune depression in burn and trauma patients : the role of circulating suppressors. In : Ninneman J. L. (ed), Traumatic Injury : Infection and other immunologic sequelae. Baltimore, Univercity Park Press. p. 33 - 35.
- Numanoğlu, İ., 1978, Yanıklar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No : 120, Ege Üniversitesi Matbaası, Bornova, İzmir.
- Peterson, H. D., 1987, Topical antibacterials. In : Boswick J. A. (ed), The Art and Science of Burn Care Rockville : Aspen, p. 181 - 187.
- Prescott, M. L., Harley, P. J. and Klein, A., 1990, Procaryotic Cell Structure and Function : Microbiology, Kane, K. (ed), Wm. C. Brown Publishers, USA. p. 49 - 51.
- Prescott, M. L., Harley, P. J. and Klein, A., 1990, The Bacteria : Microbiology, Kane, K. (ed), Wm. C. Brown Publishers, USA. p. 430 - 431.
- Pruitt, B. A., 1984, The diagnosis and treatment of infection in a burned patient. Burns, 11, 79.

- Remington, C. R. and Crook, J., 1983, Antibiotics I. New antibiotics and advances in antibiotic treatment. *Brit. Med. J.*, 286, 1732.
- Rode, H., Davies, M. R. Q; et al., 1981, An experimental evaluation of the germicidal efficacy of three topical antimicrobial agents in burns. *Prog. Pediat. Surg.*, 14, 189 - 208.
- Sawhney, C. P., Sharma, R. K., Rao, K. R. and Kaushish, R., 1989, Long - term experience with 1 per cent topical silver Sulphadiazine cream in the management of burn wounds. *Burns*, 15 (6), 403 - 406.
- Scandola, M., Tarzia, G., Gaviraghi, G., Chiarello, D. and Traldi, P., 1989, Mass spectrometric approaches in structural characterization of cephalosporins. *Bio. Env. Mas. Spect.*, 18, 851 - 854.
- White, M. G. and Asch, M, J., 1971, Acid - base effects of topical mafenide acetate in the burned patient. *New Engl. J. Med.*, 284 - 1281.
- Wysor, M. S., 1983, Modes and mechanisms of microbial growth inhibitions : Antibiotics, Hahn, F. E. (ed), vol : 6. Berlin, Springer - Verlag. p. 199 - 232.
- Yüce, K., 1988, Cephalosporin'ler : Antibiyotikler ve İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Prensipleri, Bilgehan Basımevi, Bornova - İzmir, s. 24.
- Zahner, H. and Werner, K. M., 1972, Tests of Antibiotic Activity : Biology of the Antibiotics, Springer - Verlag, New York Inc. p. 25 - 33.