

Dedication

To the holly
spirit of my
father.....

To my mother...

...

To my brothers
and sister.....

To those who are
always in my
heart.....

Acknowledgment

I would like to express my utmost gratitude to my supervisor Dr. Osman Khalil Ahmed - International University of Africa (I.U.A) Faculty of Pure and Applied Sciences- for his continual support, advice, guidance and close supervision throughout the course of the work.

I wish also to express my appreciation to the International University of Africa.

My deep gratitude to Dr. Hashim Ibrahim Awad – Dept. of Pharmacy and Medical Supply- Ministry of Health- Khartoum State- and his staff for their help.

My appreciation also extend to Dr. Makarim Mohammed Khalil (Directorate of Pharmacy- National Health Laboratory) for her help and support.

I am deeply grateful to Dr. Hamid Humied Ahmed (Sudan University of Science and Technology) for his help.

Finally, I would like to thank all those who helped me in this study.

Abstract

This study was carried out to evaluate the efficacy of co-trimoxazole against enterobacteria. Co-trimoxazole is a combination of trimethoprim and sulfamethoxazole in a fixed 1 : 5 ratio.

Fifty clinical isolates from five different genera of enterobacteria were isolated from patients suffering from abdominal disturbances, respiratory tract infections, urinary tract infections, typhoid fever and others. Ten strains from each genus were isolated. The genera were: *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Proteus* and *Klebsiella*. The species isolated were as follow: 2 species of *Salmonella*, 4 species of *Shigella*, 1 species of *Escherichia* , 2 species of *Proteus* and 2 species of *Klebsiella*. Also standard strains were obtained for comparison.

The different strains were purified on selective media and identified by biochemical tests .All clinical isolates were subjected to two types of tests: disc diffusion method and serial dilution method in nutrient broth by using different concentrations of the drug.

The results showed that: 10 strains of *Salmonella* were susceptible to co-trimoxazole, 9 strains of *Shigella* from 4 species were susceptible , while one strain of *Shigella sonnei* was intermediate, 8 strains of *E.coli* were susceptible, one strain of *E.coli* was intermediate and one strain was resistant. All strains of

Proteus were resistant, 6 strains of *Klebsiella* from 2 species were susceptible, while 3 strains were intermediate and one strain of *Klebsiella pneumoniae* was resistant. The same results obtained by disc diffusion method were similar to those obtained by serial dilution method.

ملخص الأطروحة

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية عقار الكوتراييموكسازول معملياً (والمعروف في السودان بأسم السبترين) ضد البكتيريا المعوية . عقار الكوتراييموكسازول من حيث التركيبة الكيميائية يتكون من مادتي ترايميثوبريم وسلفاميثوكسازول بنسبة 1 : 5 بالتتابع وهي المواد الفعالة الداخلة في تركيب هذا المركب .

تم عزل خمسون سلالة بكتيرية من خمسة أجناس مختلفة من البكتيريا المعوية من مرضي يعانون من اضطرابات معوية وأمراض في الجهاز التنفسي ، وأمراض الجهاز البولي ، ومرض التيفويد وغيرها . وتم عزل عشرة سلالات من كل جنس من البكتيريا المعوية . والأجناس الخمسة هي : السالمونيلا ، الشيغيلا ، الاشيريشيا ، والمتقلبة والكليسيلا ، حيث تم عزل نوعين من السالمونيلا ، وأربعة أنواع من الشيغيلا ، ونوع واحد من الاشيريشيا القولونية ، ونوعين من المتقلبة ونوعين من الكليسيلا . وقد استعملت أنواع قياسية من جميع هذه الأنواع وذلك بغرض مقارنة نتائج العينات المختبرة بالعينات القياسية .

بعد عزل جميع أنواع البكتيريا ، تم التعرف عليها باستخدام الاختبارات الكيموحيوية ، ومن ثم تمت تنقية هذه العينات في مستنبتات اختيارية ، ثم حفظت في مستنبتات الآجار المائل في الثلاجة ، وذلك لحين إخضاعها لاختبارات الحساسية ضد عقار الكوتراييموكسازول في المعمل .

أخضعت جميع العينات البكتيرية والعينات القياسية إلى نوعين من الاختبارات ضد عقار الكوتراييموكسازول . النوع الأول من الاختبارات هو اختبار أقراص الحساسية ، بينما النوع الثاني من الاختبارات هو طريقة التخفيف التتابعي وذلك باستخدام تراكيز مختلفة من نفس العقار في المرق المغذي .

أظهرت النتائج بالطريقتين المستخدمتين أن عقار الكوتراييموكسازول فعال ضد جميع سلالات السالمونيلا العشرة ، بينما كان فعالاً ضد تسعة سلالات من الشيغيلا بأنواعها الأربعة ، بينما سلالة واحدة فقط من نوع شيغيلا سوني كانت متوسطة الفعالية ، أما بالنسبة لنوع الاشيريشيا القولونية فقد أظهر العقار فعالية ضد 8 سلالات منها ، وواحدة كانت متوسطة الفعالية بينما أظهرت سلالة واحدة مقاومتها للعقار . أما جميع سلالات المتقلبة بنوعها فقد كانت مقاومة للعقار . أما سلالات الكليسيلا بنوعها فقد أظهر العقار فعالية ضد 6 سلالات منها ، بينما كانت هنالك ثلاث

سلالات من النوعين متوسطة الفعالية وسلالة واحدة فقط من الكليبسيلا الرئوية كانت مقاومة للعقار.
النتائج المتحصل عليها بطريقة أقراص الحساسية كانت مطابقة للنتائج المتحصل عليها بطريقة التخفيف التتابعي .

List of Contents

Dedication	i
Acknowledgment	ii
Abstract	iii
Arabic abstract	v
List of Contents	vii
List of Tables	xi
List of Figures	xii

Chapter One : Introduction and Literature Review

1.1 Introduction	1
1.1.1 Justification	2
1.1.2 Objectives	2
1.2 Literature Review.	3
1.2.1 Principle of anti-infective agents.	3
1.2.2 Anti-microbial agents	3
1.2.3 Antibiotics	4
1.2.4 Classification of Antibiotics	5
1.2.4.1 Antibacterial Agents	5
1.2.5 Co-trimoxazole	8
1.2.5.1 Description of Co-trimoxazole	8
1.2.5.2 Mechanism of action of Co-rimoxazole	10
1.2.5.3 Clinical Pharmacology of Co-trimoxazole	11
1.2.5.4 Resistance of Bacteria to Anti-microbial agents	12
1.2.5.5 Uses of Co-trimoxazole	13
1.2.5.6 Adverse effects	14
1.2.6 Enterobacteriaceae	15
1.2.6.1 Definition of Enterobacteriaceae	15
1.2.6.2 Nomenclature	16
1.2.6.3 Classification of Enterobacteriaceae	17
1.2.6.3.1 Numerical classification of Enterobacteriaceae	20
1.2.6.4 Identification of Enterobacteriaceae	21

List of Tables

Table (1) Identification of <i>Salmonella</i>	46
Table (2) Identification of <i>Shigella</i>	48
Table (3) Identification of <i>Escherichia</i>	50
Table (4) Identification of <i>Proteus</i>	51
Table (5) Identification of <i>Klebsiella</i>	53
Table (6) Zone diameter interpretive standards and equivalent minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints for Enterobacteriaceae according to NCCLS.	54
Table (7) Antimicrobial susceptibility showing resistant, intermediate and susceptible strains	55
Table (8) Antimicrobial zone diameter and equivalent MIC to <i>Salmonella</i> .	58
Table (9) Antimicrobial zone diameter and equivalent MIC To <i>Shigella</i>	59
Table (10) Antimicrobial zone diameter and equivalent MIC to <i>Escherchia</i> .	60
Table (11) Antimicrobial zone diameter and equivalent MIC to <i>Proteus</i> .	61
Table (12) Antimicrobial zone diameter and equivalent MIC to <i>Klebsiella</i>	62

List of Figures

Fig. 1.1	Antimicrobial zone diameter to <i>Salmonella</i>	63
Fig. 1.2	Antimicrobial equivalent MIC to <i>Salmonella</i>	63
Fig.2.1	Antimicrobial zone diameter to <i>Shigella</i>	64
Fig.2.2	Antimicrobial equivalent MIC to <i>Shigella</i>	64
Fig.3.1	Antimicrobial zone diameter to <i>Escherchia</i>	65
Fig 3.2	Antimicrobial equivalent MIC to <i>Escherchia</i>	65
Fig .4.1	Antimicrobial zone diameter to <i>Proteus</i>	66
Fig 4.2	Antimicrobial equivalent MIC to <i>Proteus</i>	66
Fig 5.1	Antimicrobial zone diameter to <i>Klebsiella</i>	67
Fig 5.2	Antimicrobial equivalent MIC to <i>Klebsiella</i>	67