

TİKARSİLİN KLAVULANAT İLE BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRÜ İÇEREN DİĞER BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERİN GRAM NEGATİF BAKTERİLERE ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI*

Gürol EMEKDAŞ¹, Ömer KOCABEYOĞLU¹, İlhan BİRİNCİ²,
Ali ERDEMOĞLU¹, Muhiddin DİLER¹

ÖZET

Beta-laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklerden Türkiye’de en son kullanıma gireni tikarsilin-klavulanattır. Bu çalışmada beta-laktamaz inhibitörü içeren ve içermeyen beta-laktam antibiyotiklerin Gram negatif bakterilere etkinliği araştırılmıştır. *Enterobacteriaceae* ailesinden 117 *Escherichia coli*, 120 *Klebsiella* spp., 48 *Enterobacter* spp., 23 *Citrobacter freundii*, 21 *Serratia* spp., 19 *Proteus* spp.’den oluşan 348 suşun identifikasyonu mini API ID 32 GN (BioMerieux) sistemi ile yapılmıştır. Tikarsilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, piperasilin ve piperasilin-tazobaktam duyarlılıkları ATB G5 kiti kullanılarak mini API sistemi ile, diğerleri Oxoid diskleri kullanılarak NCCLS (M2A6) standartlarına uygun olarak yapılan disk difüzyon deneyi ile araştırılmıştır. Sefoperazona % 12.4, piperasiline % 58.6, ampisilin ve tikarsiline % 77, amoksisiline ise % 86.5 oranında direnç saptanmıştır. Bu antibiyotiklerin beta-laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonlarından; sefoperazon-sulbaktama % 4, tikarsilin-klavulanata % 19.2, piperasilin-tazobaktama % 20.9, amoksisilin-klavulanata % 22.1 ve ampisilin-sulbaktama % 36.2 oranında direnç saptanmıştır. Bu bulgular; sefoperazon-sulbaktamın çalışmada kullanılan antibiyotikler içinde Gram negatif bakterilere en etkili antibiyotik olduğunu ve bunu benzer etkinlikle tikarsilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam ve amoksisilin-klavulanatın izlediğini, ayrıca ampisilin-sulbaktamın Gram negatif bakteri suşlarına etkinliğinin azaldığını göstermiştir.

SUMMARY

The comparison of efficacy of ticarcillin-clavulanate and other beta-lactam antibiotics with and without beta-lactamase inhibitors against Gram negative bacteria.

Ticarcillin-clavulanate is recently introduced in Turkey. In this study investigation of efficacy of beta-lactam antibiotics with and without beta-lactamase inhibitors against Gram negative bacteria is aimed. Totally 348 Gram negative bacteria isolated from urine specimens were identified as 117 *Escherichia coli*, 120 *Klebsiella* spp., 48 *Enterobacter* spp., 23 *Citrobacter freundii*, 21 *Serratia* spp., and 19 *Proteus* spp. by mini API ID 32 GN (BioMerieux) systems. Antibiotic susceptibility of these bacteria was investigated against ticarcillin, amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, piperacillin and piperacillin-tazobactam using ATB kits by mini API system and other antibiotics consisting of ticarcillin-clavulanate, ampicillin, ampicillin-sulbactam, cefoperazone and cefoperazone-sulbactam using disk agar diffusion test performed according to NCCLS (M2A6) standards by using Oxoid disks. Re-

* 13. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi’nde sunulmuştur (1-5 Haziran 1998, Antalya).

1- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

2- Kasımpaşa Deniz Hastanesi Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

sistance was detected against beta-lactam antibiotics without beta-lactamase inhibitor as a rate of 12.4% for cefoperazone, 58.6% for piperacilline, 77.0% for ampicillin and ticarcillin and 86.5% for amoxicillin. Resistance was also detected against beta-lactam antibiotics with beta-lactamase inhibitor as a rate of 4.0% for cefoperazone-sulbactam, 19.2% for ticarcillin-clavulanate, 20.9% piperacillin-tazobactam, 22.1% for amoxicillin-clavulanate and 36.2% for ampicillin-sulbactam.

Our findings have shown that among antibiotics used in this study, cefoperazone-sulbactam is the most effective against Gram negative bacteria. The efficacy of ticarcillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam, and amoxicillin-clavulanate are like each other. In addition, the efficacy of ampicillin-sulbactam is lowered against Gram negative bacteria.

GİRİŞ

Beta-laktam antibiyotikler, halen kullanılmakta olan antibiyotikler içerisinde oldukça geniş bir grubu oluştururlar. Bunlardan uzun süreden beri ve yaygın olarak kullanılan birçoğuna, bakteriler tarafından üretilen beta-laktamaz enzimleri nedeniyle direnç gelişmiştir.

Beta-laktamazlar, penisilinler, sefalosporinler ve benzeri beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek bu antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimlerdir (7,9,15,16). İlk defa 1940 yılında Abraham Chain tarafından sadece penisilinleri inaktive eden bir beta-laktamaz enzimi saptanmış ve daha sonra beta-laktam antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu farklı substrat özelliği gösteren çok çeşit ve sayıda beta-laktamaz enzimi ortaya çıkmış (1,6,7,10) ve son olarak Bush, 1989 yılında tüm bakteri beta-laktamazlarını substrat ve inhibitör özellikleri ile moleküler yapılarına göre yeniden sınıflandırmıştır (3,4,5,7). Beta-laktamaz enzimi inhibitörleri olan sulbaktam, tazobaktam ve klavulanik asidin değişik beta-laktam antibiyotikler ile kombinasyonu sonucu beta-laktamazlardan etkilenmeyen yeni ürünler elde edilmiş ve ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve sefoperazon gibi antibiyotiklerin etkinliği artırılmıştır (17). Türkiye’de kullanılmakta olan ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat ve sefoperazon-sulbaktama son olarak tikarsilin-klavulanat eklenmiştir (12).

Bu çalışmada beta-laktamaz inhibitörü içeren ve içermeyen beta-laktam antibiyotiklerin Gram negatif bakterilere etkinliğinin araştırılması ve sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi’nde 1997 yılında idrar örneklerinden izole edilen 348 Gram negatif bakteri suşu kullanılmıştır. Gram negatif bakteriler şu türlerden oluşmuştur; 117 *Escherichia coli*, 120 *Klebsiella* spp., 48 *Enterobacter* spp., 23 *Citrobacter freundii*, 21 *Serratia* spp., 19 *Proteus* spp.

Çalışmada kullanılan bakterilerin identifikasyonu mini API ID 32 GN (BioMerieux) sistemi ile yapılmıştır. Tikarsilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, piperasilin ve piperasilin-tazobaktama duyarlılık deneyleri ATB G5 test kitleri kullanılarak mini API (BioMerieux) sistemi ile yapılmıştır. Tikarsilin-klavulanat, ampisilin, ampisilin-sulbaktam, sefoperazon ve sefoperazon-sulbaktam duyarlılıkları ise Oxoid diskleri kullanılarak NCCLS (M2A6) standartlarına uygun olarak yapılan disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır (11).

BULGULAR

Çalışmada kullanılan 348 Gram negatif bakteri suşunun tikarsilin, tikarsilin-klavulanat, ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon ve sefoperazon-sulbaktama duyarlılık ve dirençlilik oranları tabloda gösterilmiştir.

Beta-laktamaz inhibitörü içeren kombinasyonlarda tek başına kullanıma göre saptanan direnç oranlarında önemli ölçüde azalmalar gözlenmiştir. Tikarsilin-klavulanat kombinasyonunda direnç % 77'den % 19.2'ye, ampisilin-sulbaktam kombinasyonunda direnç % 77'den % 36.2'ye, amoksisilin-klavulanat kombinasyonunda direnç % 86.5'den % 22.1'e, piperasilin-tazobaktam kombinasyonunda direnç % 58.6'dan % 20.9'a ve sefoperazon-sulbaktam kombinasyonunda direnç % 12.4'den % 4'e düşmüştür.

Tablo. İdrardan izole edilen 348 Gram negatif bakteri suşunun beta-laktamaz inhibitörü içeren ve içermeyen beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığı.

Antibiyotik	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tikarsilin	73	21.0	7	2.0	268	77.0
Tikarsilin-klavulanat	255	73.3	26	7.5	67	19.2
Ampisilin	63	18.1	17	4.9	268	77.0
Ampisilin-sulbaktam	197	56.6	25	7.2	126	36.2
Amoksisilin	23	6.6	24	6.9	301	86.5
Amoksisilin-klavulanat	237	68.1	34	9.8	77	22.1
Piperasilin	88	25.3	56	16.1	204	58.6
Piperasilin-tazobaktam	249	71.6	26	7.5	73	20.9
Sefoperazon	245	70.4	60	17.2	43	12.4
Sefoperazon-sulbaktam	301	86.5	33	9.5	14	4.0

TARTIŞMA

Çalışmamızdaki beta-laktamaz inhibitörü içermeyen beta-laktam antibiyotiklere direnç oranları izlendiğinde; sefoperazona % 12.4 ile en düşük, piperasiline % 58.6, ampisilin ve tikarsiline % 77, amoksisiline ise % 86.5 oranında direnç saptanmıştır. Çalışmamızda kullanılan Gram negatif bakteriler beta-laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklerden sefoperazon-sulbaktama % 4, tikarsilin-klavulanata % 19.2, piperasilin-tazobaktama % 20.9, amoksisilin-klavulanata % 22.1 ve ampisilin-sulbaktama % 36.2 oranında dirençli bulunmuştur.

Bu konuda yurdumuzda yapılan çalışmalarda Gram negatif bakterilerde Bora ve arkadaşları (2) sefoperazon-sulbaktama % 73, ampisilin-sulbaktama % 16 oranlarında, Usluer ve arkadaşları (14) sefoperazon-sulbaktama % 74.8 oranında, Taşova ve arkadaşları (13) ampisilin, amoksisilin-klavulanat, piperasilin, tikarsilin, tikarsilin-klavulanata % 50'den daha düşük oranlarda duyarlılık saptadıklarını bildirmişlerdir. Kaygusuz ve arkadaşları (8) poliklinik hastaları ve yatan hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarında ampisiline % 66-69, ampisilin-sulbaktama % 30-31 oranlarında direnç saptamışlardır. Bu çalışmalarda bildirilen duyarlılık ve direnç oranları incelendiğinde; sefoperazon-sulbaktam için iki çalışmada benzer duyarlılık oranları bildirilmiş olmasına karşın (2,14), bu oranlar bulgularımızdakiinden daha düşüktür. Ampisilin-sulbaktam için iki çalışmada bildirilen duyarlılık oranları ile (2,13) bulgularımız arasında önemli ölçüde farklılık, buna karşın Kaygusuz ve arkadaşla-

rının (8) bulgularıyla ise benzerlik bulunmaktadır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar sefoperazon-sulbaktamın, kullanılan antibiyotikler içinde Gram negatif bakterilere en etkili antibiyotik olduğunu ve bunu azalan etkinlik oranlarıyla tikarsilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam ve amoksisilin-klavulanatın izlediğini, ayrıca ampisilin-sulbaktamın Gram negatif bakteri suşlarına olan etkinliğinin azalmış olduğunu ortaya koymaktadır. Belirlediğimiz direnç oranlarının profilaktik ve ampirik tedavide dikkate alınmasının yararlı olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Bauernfeind A: Classification of beta-lactamases, *Rev Infect Dis* 8: 470 (1986).
- 2- Bora N, Ünlü N, Ögütman R: Gram negatif bakterilerde imipenemin etkisi ve bu etkinin diğer antibiyotiklerle beraber incelenmesi, *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabı, s. 230, Kemer (1996).
- 3- Bush K: Characterization of beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 259 (1989).
- 4- Bush K: Classification of beta-lactamases: Groups 1, 2a, 2b and 2b', *Antimicrob Agents Chemother* 33: 264 (1989).
- 5- Bush K: Classification of beta-lactamases: Groups 2c, 2d, 2e, 3 and 4, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 271 (1989).
- 6- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1211 (1995).
- 7- Gür D: AmpC ve geniş spektrumlu beta-laktamazlarda son gelişmeler, *ANKEM Derg* 11: 209 (1997).
- 8- Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K: Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturma sıklığı, *ANKEM Derg* 11: 108 (1997).
- 9- Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 8: 557 (1995).
- 10- Medeiros AA: Beta-lactamases, *Br Med Bull* 40: 18 (1984).
- 11- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 6th ed, Approved Standard M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1998).
- 12- Tabak F: Ülkemizde son yıllarda kullanıma giren antibiyotikler, "Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A (eds): *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*" kitabında, s. 93, İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayını No. 12, İstanbul (1998).
- 13- Taşova Y, Saltoğlu N, Yaman A, İnal S, Dündar İ H: Kliniklerden gelen idrar kültürlerinden izole edilen ürener patojenler ve antibiyotik duyarlılıkları, *VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Özet Kitabı, s. 717, Antalya (1997).
- 14- Usluer G, Özgüneş İ, Kıvandık N, Çolak H: Gram negatif bakterilerde antimikrobiyal ajanlara direncin araştırılması, *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabı, s. 228, Kemer (1996).
- 15- Wiedemann B, Kliebe C, Kresta M: The epidemiology of beta-lactamases, *J Antimicrob Chemother* 24 (Suppl B): 1 (1989).
- 16- Yuluğ N: Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi, *ANKEM Derg* 11: 205 (1997).
- 17- Yao JDC, Moellering RC: Antibacterial agents, "Balows A, Hausler Jr WJ, Hermann K L, Isenbach H D, Shadomy H J (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 5. baskı" kitabında, s. 1065, ASM, Washington (1991).