

**ÇEŞİTLİ HASTALIK MATERYALLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİ
SULARININ SEFOPERAZON VE SULBACTAM / SEFOPERAZON
KOMBİNASYONUNA KARŞI DUYARLILIKLARININ İN-VİTRO
ARAŞTIRILMASI**

IN-VITRO SUSCEPTIBILITY TO CEFOPERAZONE AND SULBACTAM /
CEFOPERAZONE COMBINATION OF VARIOUS BACTERIAL STRAINS
ISOLATED FROM CLINICAL MATERIALS

A. Murat AKSOY*, Murat ÖZSAN**, Onur URAL***, Hayati EKMEN****

zet: Çeşitli klinik materyallerden izole edilen 110 bakteri suunun Sefopera-
zon (CPZ) ve Sulbaktam/Sefoperazon (SBT/CPZ) kombinasyonuna karşı duyarlılık-
ları aratırılmı ve herbir suun beta-laktamaz aktivitesi incelenmiştir. Bütün
suçlarda toplam beta-laktamaz pozitifliđi % 40.9 olarak tespit edilmiştir. Özellikle
beta-laktamaz yapan bakterilerde SBT/CPZ kombinasyonunun anti bakteriyel
etkinliđi CPZ'a göre belirgin olarak yüksek bulunmutur.

Summary: Susceptibility of 110 bacterial strains isolated from clinical
materials to Cefoperazone (CPZ) and Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ)
combination was investigated and every strain was examined for beta-lactamase
activity. Total beta-lactamase positivity rate was 40.9%. Antibacterial activity of
SBT/CPZ combination was found to be higher than CPZ alone, especially on
beta-lactamase producing bacteria.

G İ R İ Ő

Dirençli bakteriler ile oluşan enfeksiyonlar, etkin antibakteriyel ilaçların tıp
alanında kullanıma girmesine rağmen önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmakta-
dır. Çođu olguda direnç intrensek deđil edinseldir. Enfeksiyondan sorumlu
organizmalar ise genellikle, ilacın ilk geliştirildiği ve kullanıma girdiği dönemde
ilaca karşı duyarlılık göstermektedir (1).

* Ar. Gr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dah.

** Yrd. Doç., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dah.

*** Uzm. Dr., S.S.Y.B., Ankara Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü.

**** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dah.

Sefoperazon oldukça geniş antibakteriyel spektruma sahip, 3. kuşak bir sefalosporindir. Diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, Sefoperazon'a karşı direnç de 3 yolla gelişebilir: 1) Enzimatik yolla hidroliz (beta-laktamaz aktivitesi), 2) Penisilin bağlayıcı protein (PBP) afinitesindeki değişiklikler, 3) Bakteri dış membran geçirgenliğinin değişmesi (1, 2, 3). Bunlar arasında en sık rastlanan direnç mekanizması beta-laktamaz ile hidrolizdir (4). Bu direnç mekanizmasını önlemek için, beta-laktam antibiyotiklere uygun bir beta-laktamaz inhibitörünün ilavesi gündeme gelmiştir. SBT/CPZ bu düşünce ile geliştirilen kombinasyonlardan birisidir ve beta-laktamaz yapan mikroorganizmalara karşı CPZ'dan daha etkili olduğu bildirilmiştir (5, 6).

Biz bu çalışmada, çeşitli klinik materyallerden izole edilen bakteri suşlarının CPZ ve SBT/CPZ kombinasyonuna karşı in-vitro duyarlılıklarını araştırdık. Ayrıca, beta-laktamaz aktivitelerini de incelemek suretiyle, direnç gelişimi ve beta-laktamaz yapımı arasındaki ilişkiyi göstermeye çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, çeşitli klinik materyallerden izole edilen 110 bakteri suşunu içermektedir. Suşlar kanlı agar ve MacConkey agar besiyerlerinde, aerob şartlarda izole edilerek, klasik yöntemlerle idantifiye edilmiştir (7). Her suşun duyarlılığı standart CPZ (75 µg) ve SBT/CPZ (30/75 µg) diskleri kullanılarak, Kirby-Bauer Disk Difüzyon Metodu ile Mueller-Hinton Besiyeri'nde incelenmiştir (8). CPZ ve SBT/CPZ için 21 mm ve üzerindeki inhibisyon zon çapları duyarlı, 21 mm'nin altındakiler ise dirençli olarak kabul edilmiştir. İzole edilen tüm suşlar beta-laktamaz aktivitesi yönünden değerlendirilmiştir. Bu amaçla, pH indikatörü olarak kullanılan brom krezol morunun sudaki % 0.1'lik çözeltisinin 4 ml'sine, 1 milyon Ü kristalize penisilin ve 0.5 ml 0.1 mol/L sodyum hidroksit ilave edilmiş, hazırlanan çözelti steril şartlarda Whatman No 1 filtre kağıdına emdirildikten sonra herbir bakterinin 18-24 saatlik plak kültüründen alınan saf koloniler, iğne öze ile filtre kağıdına sürülmüştür. Beta-laktamaz aktivitesi, 10-15 dakika içerisinde, benzil penisilinün penisilloik aside parçalanması sonucu, ortaya çıkan renk değişikliği ile değerlendirilmiştir (9).

B U L G U L A R

Bu çalışmada, klinik materyallerden izole edilen bakteriler ve elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

T A R T I Ş M A

Beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençte, beta-laktamaz aktivitesi en önemli mekanizmayı teşkil eder (4, 10). Sefoperazon hem Gram (+) hem de Gram (-) bakteriler üzerinde geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Bununla

Tablo 1
**Klinik Materyallerden İzole Edilen Çeşitli Bakteri Suşlarının CPZ ve SBT/CPZ
 Kombinasyonuna Karşı Duyarlılıkları ile Beta-Laktamaz Aktivitelerinin Karşılaştırılması**

UREYEN MİKROORGANİZMA	CPZ			SBT/CPZ			BETA-LAKTAMAZ		
	TOPLAM	DUYARLI	DİRENÇLİ	DUYARLI	DİRENÇLİ	POZİTİF	NEGATİF		
<i>Staphylococcus aureus</i>	49 (%44.54)	25 (%51.0)	24 (%49.0)	47 (%96.0)	2 (%4.0)	26 (%53.0)	23 (%47.0)		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16 (%14.54)	8 (%50.0)	8 (%50.0)	15 (%93.8)	1 (%6.2)	9 (%56.3)	7 (%43.7)		
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (%2.73)	3 (%100)	0 (%0.0)	3 (%100)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	3 (%100)		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (%0.91)	1 (%100)	0 (%0.0)	1 (%100)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1 (%100)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (%4.55)	5 (%100)	0 (%0.0)	5 (%100)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	5 (%100)		
<i>Escherichia coli</i>	18 (%16.36)	12 (%66.7)	6 (%33.3)	17 (%94.4)	1 (%5.6)	4 (%22.2)	14 (%77.8)		
<i>Enterobacter</i>	6 (%5.45)	2 (%33.3)	4 (%66.7)	4 (%66.7)	2 (%33.3)	4 (%66.7)	2 (%33.3)		
<i>Klebsiella</i>	3 (%2.73)	2 (%66.7)	1 (%33.3)	2 (%66.7)	1 (%33.3)	1 (%33.3)	2 (%66.7)		
<i>Proteus</i>	4 (%3.64)	4 (%100)	0 (%0.0)	4 (%100)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	4 (%100)		
<i>Citrobacter</i>	2 (%1.82)	2 (%100)	0 (%0.0)	2 (%100)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	2 (%100)		
<i>Pseudomonas</i>	3 (%2.73)	2 (%66.7)	1 (%33.3)	3 (%100)	0 (%0.0)	1 (%33.3)	2 (%66.7)		
Toplam	110 (%100)	66 (%60.0)	44 (%40.0)	103 (%93.6)	7 (%6.4)	45 (%40.9)	65 (%59.1)		

beraber CPZ, beta-laktamaz enzimi ile inaktive olabilmekte ve bu durum CPZ'un beta-laktamaz yapan mikroorganizmalara karşı etkinliğini azaltmaktadır. CPZ'un bir beta-laktamaz inhibitörü olan Sulbaktam ile kombinasyonu sonucu ise ilacın etkinliğinin, bu enzimi sentezleyen mikroorganizmalara karşı arttığı bildirilmektedir (11).

Tablo 1'de görüldüğü üzere *S. aureus*, *E. coli* ve *S. epidermidis* suşlarında Sefoperazona karşı oluşan direnç % 49.0, % 33.3 ve % 50.0 olarak saptanmış, SBT/CPZ kombinasyonuna karşı dirençli suşların oranları ise sırası ile % 4.0, % 5.6 ve % 6.2 olarak belirlenmiştir. Bu suşların beta-laktamaz aktivitelerine baktığımızda 49 *S. aureus* suşundan 26 (% 53.0)'sının, 18 *E. coli* suşundan 4 (% 22.2)'ünün ve 16 *S. epidermidis* suşundan 9 (% 56.3)'ünün beta-laktamaz aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Buna karşın, beta-laktamaz aktivitesi tespit edilmemiş olan *S. pyogenes*, *S. viridans* ve *S. pneumoniae* suşlarının hepsi hem CPZ hem de SBT/CPZ kombinasyonuna karşı duyarlı bulunmuştur. SBT/CPZ kombinasyonu (11, 12) ve Sulbaktamın diğer beta-laktam antibiyotikler ile kombinasyonu ile (13) yapılan araştırmalardan elde edilen verilerin bizim bulgularımız ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada beta-laktamaz aktivitesi gösteren 2 *Enterobacter*, 1 *Klebsiella*, 1 *S. epidermidis* suşu ve beta-laktamaz aktivitesi göstermeyen 1 *S. aureus* suşu hem CPZ hem de SBT/CPZ kombinasyonuna karşı dirençli bulunmuştur. Bu organizmalarda ilaca karşı oluşan direncin ise PBP afinitesindeki değişikliğe ya da dış membranda bulunan ve bakteri hücre duvarının geçirgenliğini etkileyen faktörlerdeki değişikliklere bağlı olabileceği bildirilmektedir (2, 3).

Bu çalışma SBT/CPZ kombinasyonunun *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* gibi beta-laktamaz sentezleyen ve CPZ'a karşı direnç gösteren organizmalar üzerinde daha yüksek bir aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca SBT/CPZ kombinasyonunun, beta-laktamaz sentezleyen patojenler karşısındaki yüksek in-vitro aktivitesi de devam etmektedir.

Sonuç olarak beta-laktamaz sentezleyen organizmalar karşısındaki sinerjik aktivitede anlamlı bir artış bulunmuş ve CPZ'un antibakteriyel spektrumunun SBT ilavesi ile önemli ölçüde genişlediği ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Töreci K: Antibiyotik direnç mekanizmaları. ANKEM Derg, 3: 455-456, 1989.
2. Najler JHC: Resistance to beta-lactams in Gram-negative bacteria: relative contributions of beta-lactamase and permeability limitations. J Antimicrobial Chemother, 19: 713-732, 1987.
3. Wise R: Beta-lactamase inhibitors. J Antimicrobial Chemother, 9: 31-40, 1982.
4. Medeiros AA: Beta-lactamases. British Medical Bulletin, 40: 18-27, 1984.
5. Fasching CE et al: Antibacterial activity of Cefoperazone and Cefaperazone plus Sulbactam in a neutropenic site model. Diagn Microbiol Infect Dis, 14: 147-155, 1991.

6. Jones RN, Wilson HW, Thornsberry C, Barry A: In vitro antimicrobial activity of Cefoperazone-Sulbactam combinations against 554 clinical isolates including a review and beta-lactamase studies. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 3: 498-499, 1985.
7. Baron EJ, Finegold SM: Methods for identification of etiologic agents of infectious disease. Bailey and Scott's *Diagnostic Microbiology*, 8th edition: 223-408, 1990.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests. Approved Standard M2-T4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa, 1988.
9. Slack MPE, Wheldon DB et al: A rapid test for beta-lactamase production by *Haemophilus influenzae*. *Lancet*, 2: 906, 1977.
10. Neu HC: Trends in the development of beta-lactam antibiotic. *Scand J Infect Dis*, 42 (suppl): 7-16, 1984.
11. Fu KP, Neu HC: Synergistic activity of Cefoperazone in combination with beta-lactamase inhibitors. *J Antimicrobial Chemother*, 7: 287-292, 1981.
12. Engin A, Menteş B, Turet S: Clinical experience with Sulbactam/Cefoperazone in critical surgical infections. *Current Therapeutic Research*, 49: 989-997, 1991.
13. Turhanoğlu M, Arıkan E, Atmaca S: Çeşitli materyallerden soyutlanan bazı bakterilerde beta-laktamaz enzimi ve antibiyotik duyarlılıkları. *Enfeksiyon Dergisi*, 5: 37-43, 1991.