

AMPİSİLLİN VE SEFOPERAZON İLE SULBAKTAM KOMBİNASYONUNUN LİSTERİA'LAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Muzaffer GÖZ*, A.Tevfik CENGİZ**

Anahtar Terimler: Listeriosis, *Listeria monocytogenes*

Key Words: Listeriosis, *Listeria monocytogenes*

ÖZET

Bu çalışmada sulbaktam'ın, ampisillin ve sefoperazon ile kombinasyonları, sulbaktam+ampisillin ve sulbaktam+sefoperazon ile ampisillin ve sefoperazonun çeşitli klinik ve diğer örneklerden izole edilmiş 111 *Listeria* suşuna olan etkinliği in vitro olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Araştırmada kullanılan *Listeria* susları ampisilline % 24.3 oranında duyarlı, sulbaktam+ampisillin'e ise % 59.5 oranında duyarlı bulunmuştur. Aynı şekilde çalışılan suşların % 36.04'ü sefoperazon'a duyarlı, sulbaktam+sefoperazon'a ise % 69.4'ü duyarlı bulunmuştur.

Ampisillin+sulbaktam kombinasyonunun, ampisilline göre 2.45 kat ve sefoperazon+sulbaktam kombinasyonunun, sefoperazona göre 1.925 kat daha etkili olduğu gözlenmiştir.

SUMMARY

Activity Investigation of Combination of Sulbactam with Ampicilline and Cefoperasone on *Listeria*

In this study, in vitro activity of the combination of sulbactam+ampicilline and cefoperasone, sulbactam+ampicilline and sulbactam+cefoperasone with ampicilline and cefoperasone were investigated against 111 *Listeria* strains isolated from different clinical and other samples, by disc diffusion method.

Listeria strains that was used in this study, was sensitive to 24.3 % ampicilline and the combination of sulbactam+ampicilline 59.5 %. At the same time *Listeria* strains was sensitive to 36.04 % cefoperasone and 69.4 % sulbactam+cefoperasone.

It was observed that, the combination of ampicilline+sulbactam with respect to ampicilline was 2.45 times and sulbactam+cefoperasone combination respect cefoperasone was 1.925 times more effective.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD. Dr.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD.Prof.Dr.

GİRİŞ

Patojen *Listeria* türleri insanlarda değişik klinik tablolar oluşturmaktadır. Menenjit, septisemi, meningoensefalit, kolesistit, endokardit, sepsis, konjonktivit, artrit, osteomyelit(1,2,3,4,5,6) gibi tabloların yanı sıra düşük, ölüdoğum ve prematurite gibi obstetrikal komplikasyonlara da neden olabilmektedir(7,8,9).

Ampisillin, klasik yayınlarda *Listeriosis*'in tedavisinde kullanılacak ilk seçenek antibiyotikler arasında gösterilmektedir. Bununla birlikte ampisilline karşı *Listeria*'ların direnç geliştirdikleri de gözlenmektedir(10,11).

Sefoperazon, 3. generasyon bir sefalosporin olup, *Listeria monocytogenes* ve diğer *Listeria*'lar sefalosporinlere karşı yüksek oranda dirençli mikroorganizmalardır. Bu nedenle *Listeriosis* tedavisinde kullanılacak antibiyotikler arasında kabul edilmezler(12,13).

Sulbaktam, oldukça spesifik ve irreversibl bir beta laktamaz inhibitörüdür. Sulbaktam, beta laktamazlar ile birleşerek bir protein kompleksi oluşturur ve enzimin hidrolitik aktivitesini irreversibl olarak inhibe eder(14).

Sulbaktam'ın, ampisillin ve sefoperazon ile oluşturduğu kombinasyonlar sinerjik etkili olup, mikroorganizmalara olan bakterisit etki, anti bakteriyellerin tek tek kullanılmasından daha fazladır(14)

Bu araştırmada, *Listeriosis* tedavisinde ilk düşünülen antibiyotikler arasında bulunan ampisillin'in *Listeria*'lar üzerine *in vitro* etkisini belirlemek ve son zamanlarda *Listeria*'ların ampisillin'e karşı oluşturdukları direnç ile sulbaktam+ampisillin kombinasyonunun *Listeria*'lara olan etkisini belirlemek ve sulbaktam'ın ampisillin'in etkisini ne oranda arttırdığını gözlemek ile birlikte *Listeria*'ların genellikle dirençli oldukları sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefoperazonun ve sefaperazon'a sulbaktam eklenmesi ile oluşan kombinasyonun *Listeria*'lar üzerine etkisini belirlemek ve sulbaktam'ın her iki antibiyotiğin etkisini ne şekilde etkilediğini göstermek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri Suşları:Çalışmamızda kullanılan *Listeria* suşları çeşitli ülkelerde, klinik örneklerden ve diğer değişik materyallerden izole edilerek *Listeria* olarak idantifiye edilmiş, kontrolü ve Faj.tiplendirimi yapılmak üzere Pasteur Enstitüsü Laboratuvarına gönderilmiş ve burada *Listeria* olarak tiplendirilmiş 111(Yüz on bir) adet *Listeria* suşu kullanılmıştır.

Antibiyotik Diski:Çalışmamızda ampisillin, sulbaktam+ampisillin, sefoperazon, sulbaktam+sefoperazon kullanılmıştır.

Besiyerleri:*Listeria* susları Triptoz fosfat Broth (TPB)'da çoğalıp, Müeller- Hinton agar besiyerinin yüzeyine inoküle edilmiş ve besiyeri yüzeyine antibiyotik

diksleri yerleştirip 18 saat sonra disk çevresinde üremenin veya üreme nlenim alanının varlığına ve çapına bakılarak NCCLS(15)'ye göre "duyarlı, az duyarlı, dirençli" ayırımı yapılmıştır(Tablo 1).

Tablo 1:Kullanılan antibiyotiklerin duyarlılık-dirençlilik değerlendirmisi

Antibiyotik	Antibiyotik/disk (μg)	reme nlenim alanı (mm/ap)			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Duyarlı	Az Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Ampisilin*	10 μg	≥ 30	22-29	≤ 21	≥ 0.12		≤ 4
Ampisilin+ Sulbaktam*	10+10 μg	≥ 30	22-29	≤ 21			
Sefoperazon	75 μg	≥ 21	16-20	≤ 15	≥ 16	17-63	≤ 64
Sefoperazon +Sulbaktam	75+30 μg	≥ 21	16-20	≤ 15	≥ 16	17-63	≤ 64

*:NCCLS'nin *Listeria monocytogenes* için belirlediđi standartlar.

BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan *Listeria* suşlarının, ampisillin, sulbaktam+ampisillin, sefoperazon ve sulbaktam+sefoperazon'a duyarlılık durumları Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2'ye göre kullandığımız *Listeria* suşları in vitro olarak ampisilline % 24.32 oranında duyarlı, sulbaktam+ampisilline % 59.46 oranında duyarlı, sefoperazona % 36.04, sulbaktam+sefoperazona % 69.37 oranında duyarlı bulunmuştur.

Ampisillin'e, sulbaktam eklenmesi ile oluşan ampisillin+sulbaktam kombinasyonunun *Listeria*'lara olan in vitro etkinliği ampisilline göre 2.45 kat, sefoperazon'a sulbaktam eklenmesi ile oluşan sefoperazon+sulbaktam kombinasyonunda *Listeria*'lar üzerine olan in vitro etkinliği sefoperazon'a göre 1.925 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.

Tablo 2:Listeria'ların kullanılan antibiyotiklere duyarlılık durumları.

Antibiyotik	Duyarlılık-Dirençlilik					
	Duyarlı		Az duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ampisilin	27	24.32	44	39.6 4	40	36.04
Sulbaktam+Ampisillin	66	59.46	26	23.4 2	19	17.12
Sefoperazon	40	36.04	57	51.3 5	14	12.61
Sulbaktam+Sefoperazon		69.37	32	28.8 3	2	1.80

TARTIŞMA

Listeria monocytogenes ve diğer Listeria'ların doğada çok yaygın bulunmaları ve son yıllarda gıda kaynaklı Listeriosis epidemilerinin görülmesi nedeniyle gittikçe önem kazanan Listeriosis'de L.monocytogenes gebelik esnasında plasentadan fetusa geçmesi ve fetusun infeksiyonu sonucunda düşük, ölü doğum ve prematurite gibi obstetrik ile ilgili sorunlara yol açmakta(7,8,16) veya menenjit, sepsis, meningoensefalit, artrit, endokardit, konjonktivit gibi patolojilere neden olmaktadır(1,2,3,6,17).

Yapılan çeşitli araştırmalarda, ampisillin, amoksisillin, penisilin G gibi penisillin grubu antibiyotikler, eritromisin, gentamisin, kanamisin, TMP/STX, amikasin tetrasiklin ve kinolon grubu antibiyotiklerin Listeria'lar üzerine in vivo ve in vitro olarak etkili oldukları belirtilmektedir(10,11,12,13,18,19).

Bununla birlikte ampisillin'in gentamisin ile kombinasyonun sinerjik etkili olduğu gerek klinik gerekse in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir(9,18,20).

Ampisillin'e, sulbaktam eklenmesi ile oluşan ampisillin+sulbaktam kombinasyonunda sinerjik etkili olduğu belirtilmiş olup ampisillin ve sulbaktam+ampisillin'in L.monocytogenes'e etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (11) ampisilline % 19 oranında direnç belirtilmiş olup sulbaktam+ampisillin'e direnç oluşmadığı gösterilmiştir. Aynı konuda yapılan başka bir araştırmada(10) ise ampisilline karşı % 38 oranında, sulbaktam+ampisilline ise % 26 oranında direnç bildirilmiştir. Bu araştırmada ise ampisillin'e karşı direnç

% 36.04 olarak, sulbaktam ampicillin'e ise % 17.12 olarak bulunmuştur.

Sefolasporin grubu antibiyotiklere karşı *Listeria*'ların yüksek oranda dirençli olduklarının belirtilmesine karşın(13), bu araştırmada in vitro olarak *Listeria*'ların sefoperazon'a karşı % 36.04 oranında duyarlı olduğu gözlenmiş, sulbaktam+sefoperazon'a ise % 69.37 oranında duyarlı olarak bulunmuştur.

Sulbaktam'ın, ampicillin ve sefoperazon'a eklenmesiyle oluşan kombinasyonlarda bu antibakteriyel maddenin ampicillin ve sefoperazon'un etkisini artırdığı görülmüştür. Ampicillin'e ve sefoperazon'a sulbaktamın eklenmesiyle oluşan, ampicillin+sulbaktam kombinasyonunun *Listeria* suşlarına in vitro etkisi ampicilline göre 2.45 kat daha fazla olduğu bulunmuş, sefoperazon+sulbaktam kombinasyonunun *Listeria* suşlarına in vitro etkisi ise sefoperazona oranlı 1.925 kat daha fazla bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Abadie SM, Dalovisio RJ, Pankey GA, Gortez LM: *Listeria monocytogenes* arthritis in a renal transplant recipient. *J Infect Dis* 156:413, 1987.
- 2- Anđ Ö, Ergenç H, Çetin ET, Töreci K: *Listeria monocytogenes*'in etken olduğu bir menenjit vakası. 15. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde, 1972, 387-392.
- 3- Bassan R: Bacterial endocarditis produced by *Listeria monocytogene*. *Am J Clin Pathol* 63:522, 1975.
- 4- Gellin BG, Broome CV: *Listeriosis*. *JAMA*, 261:1313-1320, 1989.
- 5- Gordon S, Singer C: *Listeria monocytogenes* cholecystitis. *J Infect Dis* 154:918, 1986.
- 6- Isiadinso OA: *Listeria* sepsis and meningitis: A complication of renal transplantation. *JAMA* 243:842, 1975.
- 7- Albritton WL, Cochi SL, Feeley JC: Overview of neonatal listeriosis. *Clin Invest Med* 7:311, 1984.
- 8- Barresi AJ: *Listeria monocytogenes*: A cause of premature labor and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 136:410, 1980.
- 9- Azimi PH, Koranyi K, Lindsey KD: *Listeria monocytogenes*. Synergistic effects of ampicillin and gentamicin. *Am J Clin Pathol* 72:974-1979.
- 10- Cengiz AT, Göz M: *Listeria* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması, *İnfeksiyon Dergisi* (Turkish Journal of Infection) 5(2):93-95, 1991.
- 11- Coşar G, Tümbay E, İnci R: Susceptibility of *Listeria monocytogenes* to ampicillin and ampicillin-sulbactam combination-an in vitro study with diffuson test. *İnfeks Derg* 2:599, 1988.
- 12- Boissivon A: Action bacteriostatique et bactericide comparee des Penicilines Cephalosporines, Aminosides et des associations Ampicilline-Gentamicine et Triethoprime-sulfamethoxazole sur *Listeria monocytogenes*. *Ann Microbiol* (Inst. Pasteur) 131 B:267, 1980.
- 13- Larsson S, Walder MH, Cronberg SN, Forsgren AB: Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* strains isolated from 1958 to 1982 in Sweden. *Antimicrob Agents Chemother* 28:12, 1985.
- 14- Monograf: Sulperazon, Pfizer İlaçları A.Ş. 1992.
- 15- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, 3rd Edition. Approved Standards: M2-A3 NCCLS, Villanova, PA, 1984.

- 16- Krause W, Embre JE, Mac Donald SW, Acker WC, Embil JA: Congenital listeriosis causing early neonatal death. *CMAJ* 127:36, 1982.
- 17- Armstrong D: *Listeria monocytogenes*. Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd Edition (Ed: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE) de. New York, Churchill-Livingstone Inc, 1990, 1587-1593.
- 18- Hof H, Waldenmaler G: Therapy of experimental listeriosis-An evaluation of different antibiotics. *Infect* 16(Suppl 2):171, 1988.
- 19- Reynaud A, Espanze EP, Papin S, Courtieu AL: Etude de la sensibilité aux antibiotiques de 139 souches de *Listeria* serotypées par le Centre National de Référence en 1983. *Ann Microbiol(Inst.Pasteur)* 135 B:331, 1984.
- 20- Moellering RC, Medoff G, Leech I, Wennersten C, Kunz LC: Antibiotic synergism against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1:30, 1972.