

(SULBACTAM-AMPİCİLLİN), (CLAVULANİC ACİD-AMOXİCİLLİN) VE AMPİCİLLİN'İN İN VİTRO ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Naci Kemal KIRCA *, Dr. Bülent BAYSAL **, Dr. Mahmut BAYKAN***

ÖZET

Bu çalışmada disk diffüzyon tekniği kullanılarak 120 Staphylococcus aureus suşuna karşı Ampicillin-Sulbactam, Amoxycillin-Clavulanic acid kombinasyonları ile Ampicillin'in etkinliklerini karşılaştırdık.

Her iki kombinasyonun da Staph.aureus'a karşı, Ampicillin'in antibakteriyel etkinliğini ve Amoxycillin'in antibakteriyel etkinliğini artırdıklarını gözledik.

SUMMARY

The Comparison of In Vitro Effectiveness of (Sulbactam-Ampicillin), (Amoxycillin-Clavulanic acid) and Ampicillin.

In this study, we compared the effectiveness of Sulbactam-Ampicillin, Clavulanic acid-Amoxycillin and Ampicillin against to 120 Staphylococcus aureus strains by means of disk diffusion technic.

We observed that Sulbactam-Ampicillin compound and Clavulanic acid-Amoxycillin compound enhanced and regained the antibacterial activity of Ampicillin against Staphylococcus aureus strains.

GİRİŞ

Bakteriler çeşitli mekanizmalarla duyarlı oldukları kemoterapötiklere direnç kazanırlar. Örneğin, kemoterapötüğün hedef aldığı moleküllerde meydana gelen bir yapısal değişiklik kemoterapötüğün bu moleküle afinitesini azaltır ya da yok eder ve molekülün kemoterapötik varlığında da fonksiyon görmesi bakterinin üremesini sağlar. Gram negatif bakterilerdeki porinlerde oluşan değişiklikler gibi hücre duvarının farklılaşması ile kemoterapötüğün bakteriye girmesinin engellenmesi veya bakteriye giren kemoterapötüğün dışarı pompalanmasının kolaylaşması bir diğer direnç mekanizmasını oluşturur. Kemoterapötüğün bloke ettiği bir metabolik olay için bakterinin bir başka metabolik yol kazanması da kemoterapötik varlığında üreyebilmesini sağlar.

Bu direnç mekanizmalarından, pratik olarak daha önemli sonuçlar doğuran bir tanesi de bakterinin kemoterapötik maddeyi inaktive eden bir enzim sentezlemesidir (1, 2).

Penisilin ve penisilin türevleri yarım asırdan beri kullanılmakta olup, bu süre içerisinde bunlara karşı gelişen dirençlilikte artmıştır. Beta-laktam antibiyotiklere direnç oluşmasında, bakterini antibiyotiği inaktive eden bir enzim oluşturması çok önemli bir rol oynamaktadır. Beta-laktam antibiyotikleri inaktive eden bakteri enzimleri asilazlar, esterazlar ve beta laktamazlar olup, bunların içerisinde en yaygın rol oynayan beta-laktamazlardır (3).

* S.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.B.D.Öğretim Üyesi, Yrd.Doç.

** S.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.B.D. Öğretim Üyesi, Doç.

*** S.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.B.D. Arş. Gör.

İlk beta-laktamaz 1940 yılında Abraham ve Chain (4) tarafından bir E.coli suşunda bulunmuş ve o tarihte bilinen tek beta-laktam antibiyotik olan penisilini inaktive ettiği için penisilinaz olarak adlandırılmıştır. Daha sonra 1944'te Kirby (5) penisiline dirençli Staph. aureus suşlarında bu enzimi saptamıştır.

Beta-Laktamazlarla oluşan bakteri direncini yenebilmek ve beta-laktam antibiyotiklere eski etkinliklerini yeniden kazandırabilmek amacıyla beta-laktamaz ile birleşerek enzimin antibiyotiği inaktive etmesini engelleyecek maddeler geliştirilmiştir (6).

Beta-laktamaz inhibitörleri denilen bu maddelerden halen ülkemizde beta-laktam antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılan sulbaktam ve klavulanik asit'in potasyum tuzu bulunmaktadır. Her ikisi de kimyasal yapı bakımından penisilin çekirdeğine benzerler. Geniş spektrumlu penisilinlerle birleştirilen bu inhibitörler, kompetitif olarak beta-laktamaza bağlanırlar. Bu bağlanmadan sonra inhibitör molekül parçalanır ve oluşan ileri derecede reaktif kısımlar enzim molekülünün aktif bölgesi dışındaki kısımlarına kovalanarak bağlanır.

Bu bağlanma enzimi de irreverzibl şekilde etkisiz hale getirir. Dolayısıyla reaksiyon sonucunda hem inhibitör molekülün kendisi, hem enzim tahrip edilmiş olur. Bu nedenle de bu inhibitörlere ihtihar inhibitörleri denir (3).

Sulbactam ve Clavulanic acid, beraber bulunduğu beta-laktamın antibakteriyel etkisini bozmamakta, aynı farmakolojik özellikleri göstermekte ve herhangi bir toksik etki göstermemektedirler (7, 8).

Biz bu çalışmamızda, klinik materyallardan izole ettiğimiz ve tanımladığımız Staph.aureus suşlarında Sulbactam-Ampicillin, Clavulanic acid-Amoxycillin ve Ampicillin'in in vitro antibakteriyel etkinliklerini karşılaştırıp sonuçlarını değerlendirdik.

MATERYAL ve METOD

1-S.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik materyal-den izole ve identifiye edilen 120 Staph.aureus suşu test edildi.

2- disk diffüzyon duyarlılık testleri, Kirby-bauer yöntemi ile yapılmıştır (9). Testlerde OXOID firmasına ait Ampicillin, Sulbactam Ampicillin ve Amoxycillin Clavulanic acid diskleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Test sonuçlarına ilişkin bulgularımız aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

TABLO-I

S.aureus suşlarında disk diffüzyon testi sonuçları

Antibiyotik	Toplam Sayısı	Dirençli Sayısı	Duyarlı Sayısı	Dirençli %	Duyarlı %
Ampicillin	120	105	15	87.5	12.5
SAM (A-Sul.)	120	16	104	13.3	86.7
AMC (A-Clav.)	120	14	106	11.6	88.4

TARTIŞMA ve SONUÇ

Ülkemizde muayene maddelerinden izole edilen suşların kemoterapötiklere direnci genelde batı ülkelerindeki direnç düzeyinin çok üstünde bulunmaktadır (10). Tablonun incelenmesi ile de görüleceği gibi Staph.aureus'larda Ampicillin etkinliği düşük seviyelerde bulunmuştur.

Akalın ve arkadaşları (11) Ampicillin direncini %89, SAM'a olan dirençliliği %2 bulmuşlardır. Ayhan ve arkadaşları (12) SAM'a olan dirençliliği %14.3 bulmuşlardır. Durupınar ve arkadaşları (13) Staph.aureus suşlarında %85.7 olarak bildirmektedirler.

Amoksisilin ve klavulanik asit kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda çok çeşitli sonuçlar alınmıştır.

Ayaşlıoğlu ve arkadaşları (14) dilüsyon yöntemi ile yaptıkları çalışmalarında Staph.aureus suşlarının %75'ini amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonuna duyarlı bulmuşlardır. Bu konsantrasyonu sınır kabul ederek yapılan bir değerlendirmede Töreci ve arkadaşları (10) kombinasyonun Staph.aureus suşlarının %91'ini inhibe ettiğini bildirmektedirler. Yine Töreci ve arkadaşları (15) disk diffüzyon yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada Staph.aureus suşlarının %74.7'sinin kombinasyona duyarlı olduğunu saptamışlardır.

Gürler ve arkadaşları amoksisiline duyarlı oranını %19, kombinasyona duyarlı oranını %75 olarak saptarken, Rota ve Bilgin (16, 17) bu oranları sırasıyla %61 ve %91 olarak saptamışlardır. Ampisilinin kullanıldığı fakat amoksisilin ayrıca kullanılmadığı iki çalışmadan birinde Çetin ve arkadaşları (18) ampisiline %1 duyarlı olan 100 Staph.aureus suşunun %96'sını, Willke ve arkadaşları (19) ise ampisiline %5'i duyarlı olan Staph.aureus suşlarının %98'ini kombinasyona duyarlı bulmuşlardır.

Bizim bulmuş olduğumuz sonuçlar da literatür incelemeleriyle uyumluluk göstermektedir. Halen yurdumuzda kullanılmakta olan beta-laktam inhibitörü olan bu iki kombinasyon Ampicillin'in zaman içerisinde kaybolan etkinliğini yeniden kazandırmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lewis, M.J.: Resistance to antimicrobial agents, Antimicrobial Chemotherapy, D. Greenwood (ed); Bailliere Tindall London, 109, 1983.
2. Töreci, K.: Kemoterapötiklere direnç mekanizmaları, KÜKEM Derg. 9:41, 1986.
3. Laden, S.K., Hamilton, C.W., Romankiewicz, J.A., Acar, J.F.: Overview of antimicrobial agent resistance, Pharmacology Antimicrobial Activity and Pharmacokinetics, J.F.Acar (ed), Advanced Therapeutics Communications Inc. New Jersey, 7, 1985.
4. Abraham, E.P., Chain, E.: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin, Nature, 146:837, 1940.
5. Kirby, W.M.: Extarcetion of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci, Science, 99:452, 1944.
6. Edward, H., Hartmut, L.: Symposium on Sulbactam/Ampicillin: Introduction and Summary. Reviews of Infectious Disease. Vol: 8 Supplement: 5, 1986.
7. Brown, R.M., Wise, R., et al: Comparative pharmacokinetics and tissue penetration of sulbactam and ampicillin after concurrent intravenous administration. Antimicrob. Agents Chemotherapy, 21: 565-567, 1982.
8. Foulds, G., Stankewich atal: Pharmacokinetics of sulbactam in humans. Antimicrob. Agents Chemoter. 23:692-699, 1983.
9. Sonnenwirth, A., Jarett, L.: Gladwohl's Clinical Laboratory Methods and diagnosis, C.V. Mosby

Comp.8 th. Ed. St. Louis, 1980.

10. Töreci, K., Mamagani-Bonaby, A.: S.aureus, P.mirabilis, S.typhimurium suşlarına amoksisilin/klavunakik asit ve amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonunun etkilerinin karşılaştırılması. ANKEM Derg. 2:4:278-290, 1988.
11. Akalın, E., Baykal, M.: Sulbactam+Ampicillin ve Ampicillin'in in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült., 21:16-19, 1987.
12. Ayhan, N., Başbuğ, N., Öztürk, S.: İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Etkenler ve Antibiyotiklere Duyarlılık. Mikrobiyol bült, 23: 215-221, 1988.
13. durupınar, B., Özkuyumcu, C.: idrar Yolu Enfeksiyonlarından İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, Mikrobiyol Bült. 22: 329-333, 1988.
14. Ayaşlıoğlu, E., Arman, D., Balık, İ., Altay, G.: koagulaz negatif ve pozitif stafilokokların ampisilin, penisilin, ampisilin+sulbactam ve amoksisilen?klavulanat'a duyarlılıkları (özet), ANKEM Drg. 2: 111, 1988.
15. Töreci, K., Gürler, N., Çalangu, S. et al: Methicillin resistance in Staphylococcus aureus strains isolated in İstanbul, ANKEM Derg. 2:4: 265-271, 1988.
16. Gürler, N., Sarpel, C., Töreci, K., Çetin, E.T.: Muayene maddelerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının kemoterapötik maddelere duyarlılığı, KÜKEM Derg. 12:9, 1989.
17. rota, S., Bilgin, M.: Klavulanik asit+amoksisilin kombinasyonunun antibakteriyel etkisinin araştırılması, İnfeksiyon Derg, 2:375, 1988.
18. Çetin, E.T., Töreci, K., Badur, S., Erdeniz, H.: Muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin amonoglikozid, sefalosporin, penisilin grubu antibiyotiklere, beta-laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılan penisilinlere ve ofloksasine duyarlılıkları. ANKEM Derg. 1:423, 1987.
19. Willke, A., Tural, D., Gültan, K., Tekeli, E.: Ampisilin ve Beta-laktamaz inhibitörlü kombine preparatların bazı bakterilere karşılaştırmalı etkinlikleri (özet), ANKEM Derg 2:127, 1988.