

SEFUROKSİM SODYUMUN AZTREONAM, TOBRAMİSİN VE SİPROFLOKSASİN İLE OLAN KOMBİNASYONLARININ E.COLI, K.PNEUMONIAE, P.MIRABILIS VE P.AERUGINOSA SUŞLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Enver Tali ÇETİN¹, Yıldız ERBAŞ²

ÖZET

Tümü idrar örneklerinden izole edilen 25 *Escherichia coli*, 25 *Klebsiella pneumoniae*, 25 *Proteus mirabilis* ve 25 *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere toplam 100 adet Gram negatif bakteriye karşı sefuroksim sodyumun aztreonam, tobramisin ve siprofloksasin ile olan kombinasyonlarının etkisi şerit difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Sefuroksim sodyum-siprofloksasin kombinasyonunun *E.coli* suşlarına % 68, *P.mirabilis* suşlarına % 40, *K.pneumoniae* suşlarına % 36, *P.aeruginosa* suşlarına ise % 28 oranında sinerjist etkili olduğu saptanmıştır.

Sefuroksim sodyum-aztreonam kombinasyonunun *E.coli* suşlarına % 56, *P.mirabilis* suşlarına % 40, *P.aeruginosa* suşlarına % 36 ve *K.pneumoniae* suşlarına % 24 oranında sinerjist etkili olduğu tespit edilmiştir.

Sefuroksim sodyum-tobramisin kombinasyonuyla ise hem *P.mirabilis* hem de *P.aeruginosa* suşlarına % 40, *E.coli* suşlarına % 20 ve *K.pneumoniae* suşlarına da % 16 oranında sinerjist etki saptanmıştır.

Çalışmamızda kullanılmış olan üç antibiyotik kombinasyonunun da denenen suşların hiçbirine antagonist etkili olmadığı tespit edilmiştir.

Denenen kombinasyonların çeşitli oranlarda sinerjist etki gösterdikleri, özellikle sefuroksim sodyumun siprofloksasin ve aztreonam ile olan kombinasyonlarının *E.coli* suşlarına yüksek oranda sinerjist etki meydana getirdikleri saptanmıştır. Bundan dolayı *E.coli*'nin neden olduğu idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde sefuroksim sodyum-siprofloksasin ve sefuroksim sodyum-aztreonam kombinasyonlarının önemli yer tutacağı anlaşılmıştır.

SUMMARY

In vitro activity of cefuroxime sodium in combination with aztreonam, tobramycin and ciprofloxacin against E.coli, K.pneumoniae, P.mirabilis and P.aeruginosa strains.

The in vitro activity of cefuroxime sodium combinations with aztreonam, tobramycin and ciprofloxacin against 100 Gram negative bacteria (25 *E.coli*, 25 *K.pneumoniae*, 25 *P.mirabilis*, 25 *P.aeruginosa*) all of which were isolated from urine specimens, was examined by strip diffusion method.

As the result of our experiments, cefuroxime sodium-ciprofloxacin combination had synergistic effect against *E.coli*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae* and *P.aeruginosa* strains at the rates of 68 %, 40 %, 36 % and 29 %, respectively.

5. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (1-4 Mayıs 1990, Antalya).

1- İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

2- İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Beyazıt, İstanbul.

Cefuroxime sodium-aztreonam combination showed synergistic effect against *E.coli* (56 %), *P.mirabilis* (40 %), *P.aeruginosa* (36 %), and *K.pneumoniae* (24%).

With cefuroxime sodium-tobramycin combination, synergistic effect was observed against *P.mirabilis* (40 %), *P.aeruginosa* (40 %), *E.coli* (20 %) and *K.pneumoniae* (16 %).

None of the tested combinations showed antagonistic effect against any of the examined bacterial strains.

In conclusion, it was observed that the combinations of cefuroxime sodium with aztreonam, tobramycin and ciprofloxacin had varying rates of synergistic effects and especially combinations with ciprofloxacin and aztreonam showed high rates of synergistic effects against *E.coli*. Following the above findings, it may be concluded that cefuroxime sodium-ciprofloxacin and cefuroxime sodium-aztreonam combinations may be used effectively in the treatment of urinary tract infections caused by *E.coli*.

GİRİŞ

İdrar yolu infeksiyonlarının etkeni olarak birçok Gram negatif bakterinin izole edilmesiyle birlikte özellikle antibiyotik ve kemoterapötiklere karşı çoğul direnç göstergeleri ve miks infeksiyonlardan izole edilmeleri nedeniyle barsağın fırsatçı patojenleri olan *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* ve *Pseudomonas* cinsinden bakteriler tedavide güçlüklerle karşılaşmasına neden olmaktadır. Dirençli suşların ortaya çıkışını önlemek veya geciktirmek ve iki veya daha fazla mikroorganizmanın neden olduğu infeksiyonları tedavi etmek amacıyla antibiyotik kombinasyonlarından yararlanılabildiği gibi ağır seyreden infeksiyon hastalıklarının acil tedavisinde, antibiyotiklerin toksik etkilerinin azaltılmasında ve-sinerjist etki elde edilmesinde de antibiyotik kombinasyonlarından yararlanılmaktadır (4, 12).

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde eğer birden fazla antibiyotığın kullanılması gerekiyorsa kullanılacak antibiyotikler arasındaki ilişkinin bilinmesi gereklidir. Bu nedenle, bu çalışmada sefuroksim sodyumun aztreonam, tobramisin ve siprofloksasin ile olan kombinasyonlarının idrardan izole edilen *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* ve *P.aeruginosa* suşları üzerine etkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bü çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, idrar örneklerinden rutin yöntemlerle izole ve identifiye edilmiş olan 25 *E.coli*, 25 *K.pneumoniae*, 25 *P.mirabilis* ve 25 *P.aeruginosa* suşu kullanılmıştır.

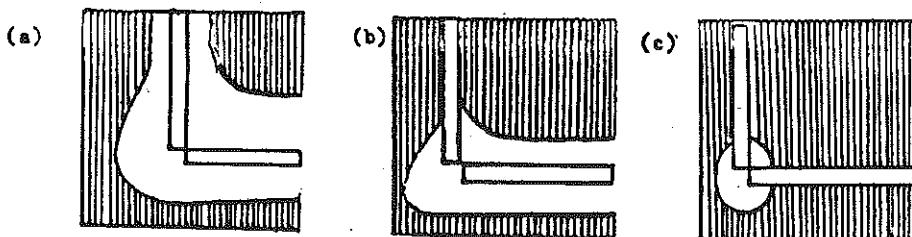
E.coli, *K.pneumoniae* ve *P.mirabilis* suşları için Mueller Hinton Agar besiyeri, *P.aeruginosa* suşları için ise magnezyum iyonlarını içeren çözeltiden 25 mg/l, kalsiyum iyonlarını içeren çözeltiden 50 mg/l olacak şekilde ilave edilmiş aynı besiyeri kullanılmıştır (3). Bakterilerin 37°C'deki bir gecelik kültürleri 10⁸ CFU/ml olacak şekilde sulandırıldıktan sonra steril plastik Petri kutularında hazırlanmış olan besiyeri yüzeyine 0.2 ml damlatılıp yayılmış ve kurutulmuştur (1).

Kullanılan antibiyotiklerden sefuroksim sodyum, tobramisin ve siprofloksasin steril damitik suda; aztreonam steril doymuş sodyum bikarbonat çözeltisinde çözündürüldükten sonra, hepsi steril damitik su ile gerekli hacimlere tamamlanarak uygun konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanmıştır. Sefuroksim sodyumun 1500 µg/ml, aztreonamin 1500 µg/ml, tobramisinin 500 µg/ml ve siprofloksasinin 250 µg/ml'lik çözeltileri kullanılmıştır (1, 3). Bundan sonra 5x40 mm boyutlarındaki steril kağıt şeritlere, her şeritte 70 µl olacak şekilde hazırlanmış olan antibiyotik

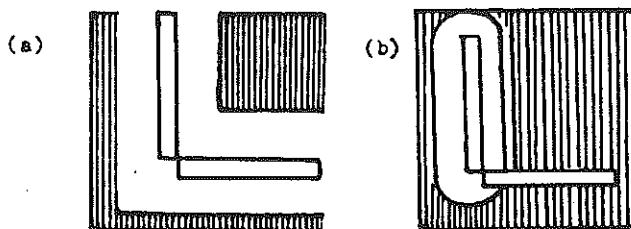
çözeltileri emdirerek dik açı oluşturacak şekilde bakteri yayılmış besiyeri yüzeyine yerleştirilmiştir (12). Petri kutuları 37°C'luk etüde bir gece bekletildikten sonra şeritlerin meydana getirdikleri dik açılardaki inhibisyon zonlarının şekillerine göre değerlendirilmeler kalitatif olarak yapılmıştır:

Şeritlerin birleşikleri bölgede geniş açı şeklinde bir inhibisyon zonu sinerjist, şeritlerin birleşme noktalarına doğru uzamiş ve dar açı oluştururan bir bakteri üremesi antagonist olarak değerlendirilmiştir. Şeritlerin birleşme yerlerinde dik açı teşkil eden bir bakteri üremesi ile anlaşılan indifferentens ve iki antibiyotiğin bağımsız olarak inhibisyon zonlarını meydana getirdikleri dik açıyla yakın görünümdeki bakteri üremesi ile fark edilen additif etki bu yöntemle kesin olarak ayırt edilemediğinden sonuçlar additif veya indifferentens olarak belirtilmiştir.

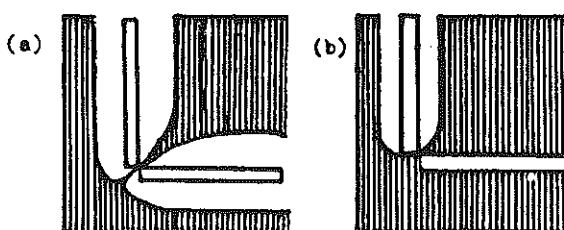
Deneylerin sonuçları şekil 1, şekil 2 ve şekil 3'de gösterildiği gibi tanımlanmıştır.



Şekil 1. Antibiyotik kombinasyonlarının sinerjist etkisi.



Şekil 2. Antibiyotik kombinasyonlarının additif veya indifferentens etkisi.



Şekil 3. Antibiyotik kombinasyonlarının antagonist etkisi.

BULGULAR

Sefuroksim sodyumun aztreonam, tobramisin ve siprofloksasin ile olan kombinasyonlarının denenen bakteri suşlarına çeşitli oranlarda sinerjist etki gösterdikleri saptanmıştır. Ayrıca kullanılmış olan üç antibiyotik kombinasyonun bu suşların hiçbirine antagonist etkili olmadığı belirlenmiştir. Sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Denenen antibiyotik kombinasyonları ile saptanan sinerjist etki oranları.

| Bakteri türü (ve sayısı) | Sefuroksim sodyum + | | | | | |
|--------------------------|------------------------|----|-------------------|----|--------------------|----|
| | Siprofloksasin Sayı | % | Aztreonam Sayı | % | Tobramisin Sayı | % |
| E.coli (25) | 17 | 68 | 14 | 56 | 5 | 20 |
| K.pneumoniae (25) | 9 | 36 | 6 | 24 | 4 | 16 |
| P.mirabilis (25) | 10 | 40 | 10 | 40 | 10 | 40 |
| P.aeruginosa (25) | 7 | 28 | 9 | 36 | 10 | 40 |

TARTIŞMA

Kombinasyon çalışmalarında nadiren kullanılan sefuroksim sodyumun tobramisin ve siprofloksasin ile kombinasyonlarına ait bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle bu antibiyotiklerin beta-laktam grubundan diğer antibiyotiklerle kombinasyonları dikkate alınmıştır.

Siprofloksasının sefotaksim ile olan kombinasyonunun *E.coli* suşlarına sinerjist etkili olduğu bildirilirken (6), çalışmamızda siprofloksasin-sefuroksim sodyum kombinasyonunun % 68 gibi oldukça yüksek oranda sinerjist etkili olduğu tespit edilmiştir. Siprofloksasin-azlosilin kombinasyonıyla ise *E.coli* suşlarında çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur (8, 13). Bulgularımız siprofloksasin-sefuroksim sodyum kombinasyonunun *K.pneumoniae* suşlarına % 36 oranında sinerjist etkili olduğunu gösterirken, siprofloksasının azlosilin gibi beta-laktam grubundan diğer antibiyotiklerle nadiren sinerjist etkili olduğu belirtilmiştir (8, 13). Çalışmamızda ayrıca *P.mirabilis* suşlarına siprofloksasin-sefuroksim sodyum kombinasyonunun % 40 sinerjist etkili olduğu saptanmıştır. Siprofloksasının *Pseudomonas* türlerine etkili antibiyotikler olan azlosilin ve seftazidim ile kombinasyonun sinerjist etkili olduğu tespit edilirken (6, 8, 11, 13), çalışmamızda siprofloksasının *Pseudomonas* türlerine etkili olmayan sefuroksim sodyum ile kombinasyonun % 28 oranında sinerjist etkili olduğu bulunmuştur. Elde etmiş olduğumuz bu sonucun siprofloksasin-piperasilin kombinasyonunun sinerjist etki oranı ile uygunluk gösterdiği, siprofloksasin-tikarsilin kombinasyonun sinerjist etki oranından ise biraz daha fazla olduğu saptanmıştır (8). Siprofloksasının beta-laktam grubundan çeşitli antibiyotiklerle olan kombinasyonlarında antagonist etki saptanmamış olması çalışmamızda elde etmiş olduğumuz bulgularla uygunluk göstermiştir (11, 13).

Aztreonamin *Enterobacteriaceae*'den çeşitli suşlar ve *P.aeruginosa*'ya karşı piperasilin, moksalaktam, sefotaksim ve sefoperazon ile kombinasyonlarının sinerjist etki oranının çalışmamızda tespit edilmiş olan aztreonam-sefuroksim sodyum kombinasyonun ortalaması % 39 sinerjist etki oranı ile uygunluk gösterdiği saptanmıştır (5). *E.coli* suşlarına karşı aztreonam-sefuroksim sodyum kombinasyonun çalışma % 56 oranında sinerjist etkili olduğu saptanmış; buna göre bulgularımızın aztreonamın sefoksitin veya klindamisin ile olan

kombinasyonlarının etkisi ile uygunluk gösterdiği, ampisilin ile olan kombinasyonunun etkisinden ise çok daha üstün olduğu anlaşılmıştır (15). *K.pneumoniae* suşlarına karşı aztreonam-sefuroksim sodyum kombinasyonunun çalışmamızda % 24 oranında sinerjist etkili olduğu tespit edilmiş, aztreonamın beta-laktam grubundan bazı antibiyotiklerle kombinasyonunun sinerjist etkisi çeşitli çalışmalarda çok farklı oranlarda bulunmuştur (2, 15). *P.mirabilis* suşlarına aztreonamın sefoksitin veya ampisilin kombinasyonu ile hiç sinerjist etki tespit edilmemişken, çalışmamızda aztreonam-sefuroksim kombinasyonunun % 40 oranında sinerjist etkili olduğu saptanmıştır (15). *P.aeruginosa* suşlarına karşı aztreonamın sefuroksim sodyum ile kombinasyonunun çalışmamızda % 36 oranında sinerjist etkili olduğu tespit edilmiş, bunun aztreonamın azlosilin ile kombinasyonunun sinerjist etki oranına uygunluk gösterdiği, sefoperazon, piperasilin veya tikarsilin ile olan kombinasyonlarının sinerjist etki oranından ise daha fazla olduğu anlaşılmıştır (2, 15). Aztreonam-sefuroksim sodyum kombinasyonu ile çalışmamızda hiçbir suşa karşı antagonist etkinin saptanmamış olması da diğer çalışmalarla uygunluk göstermiştir (2, 15).

Çalışmamızda tobramisin-sefuroksim sodyum kombinasyonu ile hem *P.mirabilis* hem de *P.aeruginosa* suşlarına % 40 sinerjist etki tespit edilirken, *E.coli* suşlarına % 20, *K.pneumoniae* suşlarına ise % 16 sinerjist etki saptanmıştır. *Enterobacteriaceae*'den çoğul dirençli çeşitli suşlara karşı tobramisinin piperasilin, karbenisilin, moksalaktam ve seftriakson ile kombinasyonlarının genellikle indifferens etkili olması çalışmamızda elde etmiş olduğumuz bulgularla uygunluk göstermiştir (10). Araştırcıların *E.coli* ve özellikle *P.aeruginosa* suşlarına karşı tobramisini beta-laktam grubundan birçok antibiyotikle kombine halde denemiş oldukları çalışmalarda çok farklı sonuçlar tespit edilmiştir (7, 9, 10, 14). *P.mirabilis* suşlarına karşı tobramisin-sefuroksim sodyum kombinasyonuyla tespit etmiş olduğumuz sinerjist etki oranı diğer araştırcıların tobramisinin azlosilin, mezlosilin veya karbenisilin kombinasyonları ile bulmuş oldukları sinerjist etki oranına uygunluk göstermiştir (10). Ayrıca tobramisinin beta-laktam grubundan antibiyotiklerle kombinasyonlarında antagonist etkinin belirtilmemiş veya çok düşük oranlarda belirtilmiş olması çalışmamızdaki suşların hiçbirine karşı antagonist etkinin saptanmamış olduğu bulgularımızla uygunluk göstermektedir (7, 14).

Sonuç olarak, sefuroksim sodyumun aztreonam, tobramisin ve siprofloksasin ile olan kombinasyonlarının denenen suşlara çeşitli oranlarda sinerjist etkili olduğu ve hiçbir suşa karşı antagonist etkili olmadığı tespit edilmiştir. Özellikle sefuroksim sodyum-siprofloksasin ve sefuroksim sodyum-aztreonam kombinasyonları ile *E.coli* suşlarına yüksek oranda sinerjist etki belirlendiğinden, *E.coli*'nin neden olduğu idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde bu kombinasyonların kullanılabileceği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Acar J F, Goldstein F W.: Disk susceptibility test "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2. baskı" kitabında s 27, Williams and Wilkins, Baltimore (1986).
- 2- Ampel N M, Mc Dermott L M, Keating M, Zinner S H: In vitro activity of aztreonam in combination with four other antibiotics against Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 13: 398 (1984).
- 3- ASM7-A: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Vol 5, Nr 22, NCCLS, Villanova (1985).

- 4- Bozok C: Antibiyotikler arasındaki ilgilerin (sinerjist, antagonist, additif, indifferens) *in vitro* deneylerle araştırılması, İÜ Eczacılık Fak, *Doktora tezi*, İstanbul (1971).
- 5- Buesing M A, Jorgensen J H: In vitro activity of aztreonam in combination with newer β -lactams and amikacin against multiply resistant Gram-negative bacilli, *Antimicrob Agents Chemother* 25: 283 (1984).
- 6- Bustamante C I, Drusano G L, Wharton R C, Wade J C: Synergism of the combinations of imipenem plus ciprofloxacin and imipenem plus amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and other bacterial pathogens, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 632 (1987).
- 7- Chanbusarakum P, Murray P R: Analysis of the interactions between piperacillin, ticarcillin or carbenicillin and aminoglycoside antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 14: 505 (1978).
- 8- Chin N X, Jules K, Neu H C: Synergy of ciprofloxacin and azlocillin *in vitro* and in a neutropenic mouse model of infection, *Eur J Clin Microbiol* 5: 23 (1986).
- 9- Farrell W, Wilks M, Drasar F A: Synergy between aminoglycosides and semi-synthetic penicillins against gentamicin-resistant Gram negative rods, *J Antimicrob Chemother* 5: 23 (1979).
- 10- Fass R J: Comparative *in vitro* activities of β -lactam-tobramycin combinations against *Pseudomonas aeruginosa* and multidrug-resistant Gram-negative enteric bacilli, *Antimicrob Agents Chemother* 21: 1003 (1982).
- 11- Gür D, Korten V, Ünal S, Akalın H E, Baykal M: Kan kültürlerinden izole edilen 10 *Pseudomonas* suşuna karşı amikacin+ceftazidime, amikacin+ciprofloxacin ve ceftazidime+ciprofloxacin'in *in vitro* etkileşimleri, *ANKEM Derg* 4: 210 (1990).
- 12- Krogstad D J, Moellering R C: Antimicrobial combinations "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2. baskı" kitabında s 537, Williams and Wilkins, Baltimore (1986).
- 13- Moody J A, Peterson L R, Gerding D N: *In vitro* activity of ciprofloxacin combined with azlocillin, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 849 (1985).
- 14- Scribner R K, Marks M I, Weber A H, Tarpay M M, Welch D F: Activities of various β -lactams and aminoglycosides, alone and in combination, against isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 21: 939 (1982).
- 15- Stutman H R, Welch D F, Scribner R K, Marks M I: *In vitro* antimicrobial activity of aztreonam alone and in combination against bacterial isolates from pediatric patients, *Antimicrob Agents Chemother* 25: 212 (1984).