

# MUAYENE MADDELERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN BAZI AMİNOGLİKOZİD, SEFALOSPORİN, PENİSİLİN GRUBU ANTİBİYOTİKLERE, BETA-LAKTAMAZ İNİHİTÖRLERİ İLE BİRLİKTE KULLANILAN PENİSİLİNLERE VE OFLOKSASİNE DUYARLIKLARI

Enver Tali ÇETİN<sup>1</sup>, Kurtuluş TÖRECİ<sup>1</sup>, Selim BADUR<sup>1</sup>, Habibe ERDENİZ<sup>2</sup>

## ÖZET

Muayene maddelerinden izole edilen *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *S.typhimurium*, *Shigella*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter*, *P.mirabilis* cins veya türlerinden 750 bakteri suşunun onu sefalosporin, dördü penisilin, dördü aminoglikozid, biri kuinolon grubundan olan 19 antibiyotiğe ve iki beta-laktamaz inhibitörü ve penisilin grubu antibiyotik kombinasyonuna duyarlılıkları disk yöntemi ile denenmiştir.

*S.aureus* için suşların %90-100'üne etkili olan netilmicin, ofloxacin, ampicillin+sulbactam, amikacin, amoxicillin+clavulanic acid, tobramycin, cefoperazone, ceftriaxone ve cefuroxime; *P.aeruginosa* için suşların %84-92'sine etkili olan amikacin ve ofloxacin; *S.typhimurium* için suşların % 91-99'una etkili olan netilmicin, ofloxacin, ceftizoxime, amikacin, ceftriaxone ve ceftazidime; *Shigella* için suşların tamamına etkili olan gentamicin, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime ve cefoperazone; *E.coli* için suşların %90-94'üne etkili olan ceftizoxime, ceftriaxone ve cefotaxime; *K.pneumoniae* için suşların %85-89'una etkili olan ofloxacin ve amikacin; *Enterobacter* için suşların %87-98'ine etkili olan netilmicin, amikacin ve ceftizoxime; *P.mirabilis* için suşların %93-98'ine etkili olan ceftizoxime, ceftriaxone ve cefotaxime en etkili antibiyotikler olarak saptanmıştır.

## SUMMARY

*Susceptibility of bacteria isolated from clinical specimens to some aminoglycosides, cephalosporins, penicillins, ofloxacin, and penicillin group antibiotics combined with beta-lactamase inhibitors.*

The antibiotic susceptibility of 750 strains from *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *S.typhimurium*, *Shigella*, *E.coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* and *P.mirabilis* genus or species isolated from various clinical specimens was investigated by disk method for ten cephalosporins, four penicillins, four aminoglycosides, one quinolone and two combinations of penicillin group antibiotics with beta-lactamase inhibitors.

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

2- İstanbul Tıp Fakültesi, Mikroorganizma Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi (KÜKENS), Çapa, İstanbul.

Netilmicin, ofloxacin, ampicillin+sulbactam, amikacin, amoxicillin+clavulanic acid, tobramycin, cefoperazone, ceftriaxone and cefuroxime were effective on 90-100 % of *S.aureus* strains; amikacin and ofloxacin on 84-92 % of *P.aeruginosa* strains; netilmicin, ofloxacin, ceftizoxime, amikacin, ceftriaxone and ceftazidime on 91-99 % of *S.typhimurium* strains; gentamicin, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime and cefoperazone on all of *Shigella* strains; ceftizoxime, ceftriaxone and cefotaxime on 90-94 % of *E.coli* strains; ofloxacin and amikacin on 85-89 % of *K.pneumoniae* strains; netilmicin, amikacin and ceftizoxime on 87-98 % of *Enterobacter* strains; ceftizoxime, ceftriaxone and cefotaxime on 93-98 % of *P.mirabilis* strains.

## GİRİŞ

Bakterilerin çeşitli mekanizmalarla antibiyotiklere direnç kazanması ve insanların bu direnç mekanizmalarının üstesinden gelecek yeni antibiyotikler bulma gayretleri günümüzde amansız bir yarış halinde devam etmekte ve antibiyoterapiyi karmaşıklığı giderek artan bir alan haline koymaktadır. Topikal uygulananlar dikkate alınmadığında bile 1981'de dünyada 218 farklı antibakteriyel bileşiğin kullanımda bulunduğu, bunların 74'ünün beta-laktam antibiyotikler, 14'ünün aminoglikozid antibiyotikler olduğu; İngiltere'de ise 1985'de 94 antibakteriyel bileşiğin kullanımda bulunduğu, bunun 40'ünün beta-laktam antibiyotikler, sekizinin aminoglikozid antibiyotikler olduğu bildirilmiştir (2). Bu sayılar sadece kimyasal bileşikler gösterdiği için bu bileşikler çeşitli kullanım şekilleri, dozları ile içeren ticari preparasyon adedi çok daha yüksektir. Nitekim Türkiye'de 1985 yılında ruhsatlı 254 antibiyotik preparatının ve 95 antibiyotik kombinasyonu preparatının bulunduğu bildirilmiştir (3). Diyarbakır yöresinde hastane eczanelerinden 1985'de verilen ilaçların parasal tutarının % 41.5'ini, özel eczanelerden verilen ilaçların ise % 22.4'ünü sulfonamid ve trimetoprim preparasyonları ile antibiyotiklerin oluşturduğu; yine parasal değerine göre antibiyotikler içinde penisilinlerin % 51.2, aminoglikozidlerin % 21.1, sefalosporinlerin % 8.5 pay aldığı hesaplanmıştır (5). 1986 sonlarında Türkiye'de piyasadaki 8 sefalosporin bileşiğinin (6) 1-2 ay içinde en az 11'e çıktığı ve son zamanda kazandığı popülerite düşünülürse bu dağılımda sefalosporinlerin payının iki yıl içinde çok arttığı ve yeni penisilinlerin, kuinolonların, beta-laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılan penisilin grubu preparatların da kullanıma sürülmesi ile antibakteriyel preparasyon sayısında önemli artış olduğu anlaşılır.

Bu kadar çok kemoterapötik çeşidi ve preparasyon sayısı bulunan bir ortamda, çok defa hastasından mikrobiyolojik inceleme, etken izolasyonu ve duyarlık deneyi yaptırmak olanağından da yoksun olan hekimde giderek "en yenisi, en iyisi" kanaati yerleşmektedir. Yeni kullanıma sürülen kemoterapötik maddelerin daha uzun bir zamandır kullanılan ve daha fazla tanınanlarla birlikte sık izole edilen infeksiyon etkenlerine karşı denenmesi ve sonuçların yayınlanması, hekime bu kemoterapötikler hakkında daha doğru bir kanaat edinmesinde yardımcı olacaktır. Bu çalışma yeni bazı antibiyotiklerin İstanbul'da muayene maddelerinden sık izole edilen bakteri suşlarına etkinliğini, aynı gruplardan iyi tanınan birkaç antibiyotikle mukayeseli olarak belirlemek amacı ile yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Anabilim Dalımız laboratuvarlarına gönderilen çeşitli muayene maddelerinden izole edilen toplam 750 bakteri suşunun onu sefalosporin, dördü penisilin, dördü aminoglikozid, biri kuinolon grubundan olan 19 antibiyotik ve iki beta-laktamaz inhibitörü ve penisilin grubu antibiyotik kombinasyonuna duyarlılıkları disk yöntemi ile denenmiştir. Bakteri suşlarının buyyon besiyerindeki 18-20 saatlik kültürleri Kirby-Bauer yöntemine göre 0.5 No.lu Mc Farland tüpü bulanıklığına sulandırılarak kullanılmıştır. Duyarlık deneyleri Mueller Hinton besiyerinde yapılmıştır. Kullanılan antibiyotik disklerinin içerdiği antibiyotik miktarı ve değerlendirme kriterleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotik disklerinin içerdiği antibiyotik miktarları ve oluşan inhibisyon zonlarının değerlendirme kriterleri.

Antibiyotik	Diskteki miktar (µg)	Zon çapı (mm)		
		Duyarlı (D <sub>u</sub> )	Orta duyarlı (O)	Dirençli (D <sub>i</sub> )
<b>Sefalosporinler</b>				
1.jenerasyon:				
Cephadrine	30	≥18	15-17	≤14
Cephalexin	30	≥18	15-17	≤14
Cefazolin	30	≥18	15-17	≤14
Cephalothin	30	≥18	15-17	≤14
2.jenerasyon				
Cefuroxime	30	≥18	15-17	≤14
3.jenerasyon				
Ceftriaxone	30	≥18	14-17	≤13
Cefoperazone	75	≥21	16-20	≤15
Cefotaxime	30	≥20	15-19	≤14
Ceftazidime	30	≥18	15-17	≤14
Ceftizoxime	30	≥20	15-19	≤14
<b>Penisilinler</b>				
Ampicillin	10			
S.aureus		≥29		≤28
Diğerleri		≥14	12-13	≤11
Carbenicillin	100			
P.aeruginosa		≥17	14-16	≤13
Enterobacteriaceae		≥23	18-22	≤17
Mezlocillin	75	≥18	15-17	≤14
Piperacillin	100	≥18	15-17	≤14
<b>Aminoglikozidler</b>				
Gentamicin	10	≥15	13-14	≤12
Tobramycin	30	≥19	17-18	≤16
Amikacin	30	≥17	15-16	≤14
Netilmicin	30	≥15	13-14	≤12
<b>Kuinolon</b>				
Ofloxacin	5	≥22	15-21	≤14
<b>Beta-laktamaz inhibitörlü + penisilin gr.</b>				
Amoxicillin + clavulanic acid				
	20+10			
S.aureus		≥20		≤19
Diğerleri		≥18	14-17	≤13
Ampicillin + sulbactam	10+10	≥14	12-13	≤11

Duyarlılığı denenen bakteri tür veya cinsleri ve suş sayıları tablo 2'de gösterilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesinde dirençli suş sayısına, diğer suşların orta duyarlı veya duyarlı olmasından daha fazla önem verilmiştir.

## BULGULAR

Çeşitli cins ve türden bakterilerde denenen antibiyotiklere duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak saptanan suş oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

*S.aureus* için netilmicin, ofloxacin, ampicillin+sulbactam, amikacin, amoxicillin+clavulanic acid, tobramycin, cefoperazone, ceftriaxone ve cefuroxime; *P.aeruginosa* için amikacin ve ofloxacin; *S.typhimurium* için netilmicin, ofloxacin, cefprozime, amikacin, ceftriaxone ve ceftazidime; *Shigella* için gentamicin, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime ve cefoperazone; *E.coli* için cefprozime, ceftriaxone ve cefotaxime; *K.pneumoniae* için ofloxacin ve amikacin; *Enterobacter* için netilmicin, amikacin ve ceftazidime; *P.mirabilis* için cefprozime, ceftriaxone ve cefotaxime en etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Bir ülkede yeni bir antibiyotik kullanılmaya başlandığında, bu antibiyotiğe etki spektrumu içinde bulunan bakteri türlerindeki suşların duyarlı olacağı düşünülür. Ancak eskidenberi kullanılan benzer antibiyotiklere karşı gelişmiş, özellikle plazmit kontrolündeki direnç bu yeni antibiyotiği de kapsamına alabilir ve daha kullanımın başında oldukça yüksek oranda dirençli suşa rastlanabilir. Dirençli suşlara özellikle hastane ortamında ve hastanede yatan hastalardan izole edilen bakterilerde daha sık rastlanır. Nitekim birçoğu ülkemizde oldukça yakın zamanda kullanılmaya başlanmış olan antibiyotikler çalışmamızdaki suşlara genelde etkili bulunurken, bazı bakteri türlerinde oldukça yüksek oranlarda dirençli suşa rastlanmıştır.

Hastane ortamında izole edilen *S.aureus* suşları yaygın kullanılan antibiyotiklere oldukça dirençli suşlardır. Nitekim çalışmamızdaki 100 suştan 99'u ampicillin'e dirençli bulunmuştur. Buna karşılık cephalexin'e % 42 oranındaki direnç dışında denenen diğer antibiyotiklere direnç oranı % 25'i geçmemiştir. Yeni antibiyotiklerin ülkemizde kullanımı yaygınlaştıkça dirençli *S.aureus* suşlarının artışı saptamak bu antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımının işareti olacaktır. Ampicillin'e suşların % 99'u dirençli iken, beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine ampicillin veya amoxicillin'e % 4 ve % 1 oranlarında dirençli *S.aureus* suşuna rastlanması, suşlarımızın çoğunun beta-laktamaz oluşturduğunu ve şimdilik beta-laktamaz inhibitörleri ile bu direncin kırılabileceğini göstermektedir.

Kemoteropötiklere dirençliliği ile tanınan *P.aeruginosa* suşları, bu çalışmamızda da *S.aureus* veya *Enterobacteriaceae* türlerinden daha dirençli bulunmuştur. *Pseudomonas*'lara karşı ülkemizde uzun zamandır kullanılan carbenicillin'e suşlarımızın % 80'i, gentamicin'e % 72'si dirençli bulunmuştur. Birinci ve ikinci jenerasyondan sefalosporinlere suşların pratik olarak tamamı dirençli iken denenen 3. jenerasyon sefalosporinlerden en etkili bulunan ceftazidime

Tablo 2. Denemenen antibiyotiklere çeşitli bakterilerde duyarlı (Du), orta duyarlı (O) ve dirençli (Di) suş yüzdeleri.

Antibiyotikler	S. aureus n=100			P. aeruginosa n=100			Shigella n=50			E. coli n=100			K. pneumoniae n=100			Enterobacter n=100			P. mirabilis n=100						
	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di				
Cephadrine	86	2	12	1	0	99	15	38	47	76	20	4	35	32	33	8	12	80	1	2	97	6	12	82	
Cephalexin	39	19	42	1	0	99	23	1	76	70	18	12	12	1	87	13	16	71	2	3	95	17	15	68	
Cefazolin	80	2	18	1	0	99	3	10	87	92	4	4	71	6	23	15	16	69	2	1	97	20	16	64	
Cephalothin	82	4	14	1	0	99	3	3	94	48	34	18	37	23	40	11	7	82	1	0	99	24	11	65	
Cefuroxime	87	4	9	2	1	97	7	12	81	72	26	2	67	14	19	29	15	56	6	10	84	48	23	29	
Ceftriaxone	78	15	7	20	18	62	67	28	5	98	2	0	74	17	9	46	16	38	57	17	26	92	4	4	
Cefoperazone	68	18	14	8	31	61	49	38	13	98	2	0	54	25	21	12	18	70	10	32	58	22	31	47	
Cefotaxime	69	17	14	51	20	29	46	46	8	88	12	0	80	10	10	41	21	38	58	17	25	86	6	16	
Ceftazidime	78	11	11	3	5	92	55	43	2	94	4	2	86	8	6	46	13	41	51	27	22	92	6	2	
Ceftizoxime	1	0	99	1	0	99	1	1	98	68	2	30	19	7	74	5	0	95	3	0	97	14	1	85	
Ampicillin	-	-	-	10	10	80	0	3	97	20	54	26	22	17	61	1	3	96	1	7	92	10	3	87	
Carbencillin	69	10	21	33	14	53	2	1	97	74	18	8	49	10	41	10	14	76	13	7	80	24	5	71	
Mezlocillin	67	8	25	56	9	35	2	0	98	72	16	12	50	8	42	9	11	80	12	4	84	25	6	69	
Piperasillin	86	1	13	21	7	72	9	1	90	100	0	0	81	5	14	28	5	67	34	2	64	28	0	72	
Gentamicin	94	1	5	44	3	53	8	6	86	84	8	8	78	8	14	26	16	58	25	12	63	35	14	51	
Tobramycin	98	0	2	89	3	8	79	16	5	88	8	4	83	4	13	75	10	15	77	15	8	60	1	39	
Amikacin	99	1	0	75	2	23	98	1	1	96	0	4	86	2	12	63	10	25	96	2	2	44	7	49	
Neulimin	91	9	0	17	67	16	34	65	1	56	42	2	59	28	13	46	43	11	24	53	23	36	24	40	
Ofloxacin	Amoxicillin+																								
Clavulanic acid	96	0	4	3	0	97	5	19	76	80	18	2	83	6	11	10	24	66	0	7	93	31	22	47	
Ampicillin+	98	1	1	6	1	93	5	2	93	82	4	14	67	10	23	12	6	82	8	4	88	15	3	82	
Sulbactam																									

olmuştur (dirençli oranı % 29). Bu bulgu başka ülkelerde ve Ankara'da izole edilen suşlarla elde edilen bulgulara uymaktadır (1,4). Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarına en etkili antibiyotik olarak, suşların yalnız %8'inin dirençli olduğu amikacin bulunmuş, bunu % 16 ve % 23 dirençli suş oranları ile ofloxacin ve netilmicin izlemiştir. İki çalışmada da kullanılan antibiyotikler dikkate alındığında bu sonuç Akalın ve arkadaşlarının (1) Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde izole edilen suşlarla yaptıkları çalışmada aldıkları sonuçlarla büyük çapta uyum göstermektedir. Laboratuvarımızda uzun yıllardır izole edilen *S.typhimurium* suşları yaygın kullanılan antibiyotiklere çok dirençli bulunurken, 3. jenerasyon sefalosporinlerden ceftrizoxime, ceftriaxone ve ceflazidime'e, aminoglikozidlerden netilmicin ve amikacin'e ve bir kuinolon olan ofloxacin'e dirençli suş oranı % 10'un altında (% 1-8) olmuştur. *Shigella* suşları ise bu çalışmada denenilen bakteriler içinde en duyarlı cinsi oluşturmuş, ampicillin, carbenicillin ve cephalothin dışında kalan antibiyotiklere dirençli suş oranı % 12'yi aşmamıştır.

*Enterobacteriaceae* ailesinden olup benzer infeksiyonlardan izole edilen *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter*, *P.mirabilis* bir arada ele alınırsa en etkili antibiyotik olarak ceftrizoxime bulunmuştur (400 suş içinde dirençli suş sayısı 57, oranı %14). Ceftrizoxime'i amikacin (75 suş, %19), ceftriaxone ve cefotaxime (77 suş, %19), ofloxacin (87 suş, %22), netilmicin (88 suş, %22) ve ceflazidime (94 suş, %23) izlemiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi beta-laktamaz inhibitörü ile birlikte kullanılan amoxicillin ve ampicillin preparatları bütün bakteriler için ampicillin'den daha etkili bulunmuşlar fakat *P.aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* için etkinlik artışı *S.aureus*'taki kadar dikkati çekici olmamıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E, Köksal İ, Kardeş T, Baykal M: Çeşitli antibiyotiklerin Gram negatif bakterilere in-vitro aktiviteleri, *ANKEM Derg 1*: 79 (1987).
- 2- Greenwood D : Strategies for counteracting resistance to antibacterial agents, *J Antimicrob Chemother 18 (Suppl B)*: 141 (1986).
- 3- Hacettepe Üniversitesi Yayın Birliği : *Türk İlaç Rehberi*, Hacettepe Üniv, Ankara (1985).
- 4- Norris M S, Guinthner S H, Wenzel D P : Comparative activity of seven extended-spectrum cephalosporins against Gram-negative bacilli from blood cultures, *J Antimicrob Chemother 16*: 183 (1985).
- 5- Söylemezoğlu T, Yalçınkaya H, Advan M, Çiçek R : Diyarbakır yöresinde antimikrobik ilaçların kullanımı ve yeni antibiyotiklerin bu kullanımındaki yeri, *ANKEM Derg 1*: 85 (1987).
- 6- Törcü K : Sefalosporinler : I. Tarihçe, yapı, etki mekanizması, gruplandırma ve direnç mekanizmaları, *ANKEM Derg 1*: 90 (1987).