

METİSİLİN DİRENÇLİ STAFİLOKOKLARDA İSEPAMİSİNE VE DİĞER AMİNOGLİKOZİTLERE DİRENCİN KARŞILAŞTIRILMASI

Latife İŞERİ ABUT, Bengül DURMAZ, Mehmet S. TEKEREKOĞLU,
Neşe TAŞTEKİN

ÖZET

İrin, kan, idrar ve diğer steril vücut sıvılarından izole edilen 159 metisiline dirençli stafilocok (MRS) suşunun gentamisin, amikasin, tobramisin, netilmisin ve isepamisine duyarlılıkları NCCLS önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır.

MRS'larda isepamisine direnç % 32 oranında belirlenirken, netilmisine % 14, amikasinine % 58, tobramisine % 70 ve gentamisine % 73 oranında direnç belirlenmiştir.

Hastanemizde kullanıma yeni giren isepamisine MRS suşlarının in-vitro direnci, netilmisin dışındaki üç aminoglikozite olan dirençten anlamlı derecede düşük bulunmakla birlikte, Gram pozitif koklarda gentamisin direnci en sık netilmisin ve isepamisinini de modifiye edebilen APH(2⁺)+AAC(6⁻) enzimi ile oluştuğundan, gentamisin ve tobramisinle saptanan ~ % 70'lik in-vitro direnç oranı, ampirik netilmisin ve isepamisin kullanımında göz önüne alınmalıdır.

SUMMARY

The comparison of the resistance to isepamicin and other aminoglycosides in methicillin resistant staphylococci.

The susceptibilities of 159 methicillin resistant *Staphylococcus* strains isolated from pus, blood, urine, and other sterile body fluids were determined by disk diffusion test according to the NCCLS directions to gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin and isepamicin.

The resistance rates were found to be 14 % for netilmicin, 32 % for isepamicin, 58 % for amikacin, 70 % for tobramycin, 73 % for gentamicin. The resistance to isepamicin were significantly lower for three aminoglycosides other than netilmicin. Because of the gentamicin resistance in Gram positive cocci is usually due to the APH(2⁺)+AAC(6⁻) enzyme which also modifies netilmicin and isepamicin, the in vitro rates of ~ 70 % resistance to gentamicin and tobramycin should be considered in empirical use of netilmisin and isepamicin.

GİRİŞ

Özellikle cerrahi servisler ve yoğun bakım birimlerindeki hastalarda metisiline dirençli stafilocok (MRS) infeksiyonlarına sıklıkla rastlanmakta ve bu suşlar beta-laktam antibiyotikler yanında diğer antibiyotik gruplarına da dirençli olduklarından tedavide sorun oluşturmaktadırlar.

Bakteriyemi, endokardit, sepsis, üriner infeksiyon ve daha birçok stafilocoklara bağlı infeksiyonlarda aminoglikozitler bir beta-laktam antibiyotikle beraber ya da tek başına tedavide kullanılmaktadır.

İsepamisin ülkemizde kullanıma yeni girmiş aminoglikozit grubu bir antibiyotiktir. Bu ilacın, aminoglikozitlerin aktivitesini inhibe eden enzimlerin birçoğuna karşı halen mevcut aminoglikozitlere göre çok daha fazla stabilite gösterdiği, amikasin ve gentamisine göre daha az nefrotoksik, amikasine göre daha az ototoksik olduğu bildirilmektedir. Ancak in-vitro çalışmalarda stafilokoklara karşı amikasinden daha az etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (4,5). Bu çalışmada bir yıllık (Mart 2000-2001) süre içinde hastanemizde yatan hastalardan etken olarak izole edilen, MRS suşlarının isepamisine in-vitro duyarlılığını araştırmak ve diğer aminoglikozitlerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yatan hastaların irin, kan, idrar ve diğer steril vücut sıvılarından etken olarak izole edilen 159 MRS suşu, koloni özelliği, hücre morfolojisi, Gram boyanma özelliği, katalaz testi ile stafilokok olarak tanımlanmıştır. Metisiline dirençleri, 1 µg oksasilin diski kullanılarak, NCCLS kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır (9). Bu suşlar skim milk (Oxoid) içinde -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Suşların gentamisin (GN), netilmisin (NET), amikasin (AK) ve tobramisine (TOB) duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile NCCLS önerilerine göre belirlenmiştir (9). Duyarlılık test edilirken Oxoid diskleri kullanılmıştır. İsepamisine (ISP, Mast Diagnostics, 30 mg) duyarlılık zon çapları ≤ 14 mm dirençli ve ≥17 mm duyarlı olarak yorumlanmıştır (4). Standart suş olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

BULGULAR

Etken olarak saptanan 159 MRS suşunun 116'sı (% 73) gentamisine, 111'i (% 70) tobramisine, 92'si (% 58) amikasine, 51'i (% 32) isepamisine ve 23'ü (% 14) netilmisine dirençli olarak belirlenmiştir (Tablo).

İsepamisin direnci, netilmisin hariç diğer aminoglikozitlere dirençten istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.001).

Tablo. Metisilin dirençli 159 stafilokok suşunda aminoglikozitlere direnç.

	n	(%)
İsepamisin	51	(32)
Gentamisin	116	(73)
Tobramisin	111	(70)
Amikasin	92	(58)
Netilmisin	23	(14)

TARTIŞMA

Stafilokokların aminoglikozidlere direncinde temel mekanizma, aminoglikozidleri modifiye eden enzimlerin salgılanmasıdır. Bu enzimlerden en sık saptananı hem fosfotransferaz hem de asetiltransferaz aktivitesine sahip çift fonksiyonlu APH(2⁺)+AAC(6⁺) ve nükleotidil transferaz aktivitesine sahip ANT(4⁻)-I enzimleridir (1,8,16).

Avrupa'nın 12 ülkesinden toplanan metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA)'larda % 76 oranında APH(2⁺)+AAC(6⁻) enzimi, % 53 oranında da ANT(4⁻)-I enzimi saptanmıştır (16).

APH(2⁺)+AAC(6⁻) enziminin, *S.aureus*'da hem kromozomal hem de konjugatif plazmid üzerinde bulunabilen bir transpozon tarafından kodlandığı ve gentamisin, tobramisin ve kanamisine birlikte dirençten sorumlu olduğu bilinmektedir. ANT(4⁻)-I enzimi ise stafilokoklarda amikasin, tobramisin, neomisin ve kanamisine birlikte dirençten sorumlu olup, küçük plazmidler üzerinde taşınır. Büyük konjugatif plazmidlere integre olması sonucu, muhtemelen rekombinasyonla *S.aureus* izolatlarının kromozomal *mec* bölgesine de integre olur (15,16). Bu nedenle stafilokoklarda metisilin direnci ile ilişkili olarak aminoglikozidlere direnç de artmaktadır. Avrupa'da MRSA'larda gentamisine % 75, tobramisine % 93 oranında direnç bildirilmiştir (16). Dünyanın diğer ülkelerinde MRS'larda gentamisine % 83-85.5 (14,18), amikasine ise % 20-46 oranında direnç saptanmıştır (1,10,14).

Ülkemizde MRS'ların direnç oranları, gentamisine % 88-91 (2,3,12,13), tobramisine % 79-90, amikasine % 70-74 (3,13), netilmisine % 11-14 (6,13) olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda da MRS'ların klinik kullanımında olan aminoglikozidlerden gentamisin, tobramisin, amikasine direnci ülkemizin değişik bölgelerinden ve yurt dışından bildirilenlere benzer şekilde % 50'nin üzerinde ve netilmisine direnç %14 oranında bulunmuştur.

Gram pozitif koklarda bulunan APH(2⁺)+AAC(6⁻) enzimi, netilmisini de etkiler (17). İn-vitro direnç oranı az bulunmasına rağmen, bu enzim netilmisinin in-vivo bakterisit etkisini yok edeceğinden, ampirik kullanımda gentamisin ve tobramisinin in-vitro direnç oranı ile birlikte değerlendirilmeli, rutin duyarlılık deneylerinde stafilokoklar için netilmisin denenmemelidir.

Klinik kullanıma çok yeni girmiş bir aminoglikozit olmasına rağmen çalışmamızda MRS'ların isepamisine % 32 oranında in-vitro dirençli olduğu saptanmıştır. Japonya'da 10 yıldan beri kullanılan bir antibiyotik olmasına rağmen, yapılan bir çalışmada MRSA'ların % 14'ü isepamisine in-vitro dirençli bulunmuş ve klinik izolatlarda anti-bakteriyel etkinliğinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada isepamisinin MİK'i amikasininkinden daha düşük bulunmuştur (11).

Çalışmamızda isepamisine in-vitro direnç oranı, gentamisin, tobramisin ve amikasinin direnç oranlarından istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak isepamisin de aynı şekilde APH(2⁺)+AAC(6⁻) enziminden etkilendiğinden in-vivo bakterisit etki gösteremeyecektir. Bu nedenle yeni bir antibiyotik olduğu yanlılığına düşmeden, gentamisin ve tobramisinle saptanan ~ % 70'lik in-vitro direnç oranı, ampirik isepamisin kullanımında da göz önüne alınmalı, rutin duyarlılık deneylerinde stafilokoklar için isepamisin de denenmemelidir.

Aminoglikozitler bir müddet dikkatli kullanıldığı takdirde tekrar kazanılabilecek antibiyotiklerdir. Aminoglikozitlerin hepsine birden yüksek direnç gelişmesi durumunda, her birini o hastanede periyodik bir şekilde kullanımdan çekmek, direnç gelişmiş antibiyotiği yıllar sonra tekrar kazanmamızı sağlayabilir. MRS kontrol politikaları ile MRS oranının düşürülmesi aminoglikozitlere direnç oranlarında da belirgin azalmaya yol açmaktadır. Fransa'da 1975-1991 yılları arasında MRSA'larda gentamisine direnç oranının % 27'den % 99'a yükseldiği saptanmış, 1993-1996 yılları boyunca, alınan enfeksiyon kontrol önlemleri ile % 29'a kadar düştüğü gösterilmiştir (7).

Ülkemizde de stafilokoklarda yüksek oranda görülen aminoglikozid direncini düşürmek için bu tip önlemler alınmasını diliyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Busch-Sorensen C, Frimodt-Moller N, Miller GH, Espersen F: Aminoglycoside resistance among Danish blood culture isolates of coagulase-negative staphylococci, *APMIS* 104: 873 (1996).
- 2- Büyükbaba Ö, Nakipoğlu Y, Katrancı H, Derbentli Ş, Gürler N: S.aureus suşlarında çeşitli antibiyotiklere ve klorheksidine direnç, *ANKEM Derg* 12: 70 (1998).
- 3- Göral G: Türkiyede değişik merkezlerde aminoglikozit direnci, *ANKEM Derg* 10: 255 (1996).
- 4- Gür D: İsepamisin: Mikrobiyolojik özellikleri, *Hastane Enfeksiyon Derg* 5(Ek 1): 3 (2001).
- 5- Jones RN: Isepamicin (SCH 21420, 1-N-HAPA gentamicin B): microbiological characteristics including antimicrobial potency of spectrum of activity, *J Chemother* 7(Suppl 2): 7 (1995).
- 6- Kocabeyoğlu Ö, Keskin K, Koşan E, Birinci İ, Fidan A: Metisilin rezistan stafilocokların bazı kinolon ve aminoglikozitlere dirençliliği, *ANKEM Derg* 8: 98 (1992).
- 7- Lemaître N, Sougakoff W, Masmoudi A, Fievet M-H, Bismuth R, Jarlier V: Characterization of gentamicin susceptible strain of meticillin-resistant Staphylococcus aureus involved in nosocomial spread, *J Clin Microbiol* 36: 81 (1998).
- 8- Mingeot-Leclercq M-P, Glupczynski Y, Tulkens P: Aminoglycosides: Activity and resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 43: 727 (1999).
- 9- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Approved standard M2-A7, NCCLS, Wayne (1999).
- 10- Neeling AJ, Leeuwen WJ, Schouls LM, Schot CS, Veen-Rutgers A, Beunders AJ, Buiting AG, Hol C, Ligtoet EE, Petit PL, Sabbe LJ, Griethuysen AJ, Embden JD: Resistance of staphylococci in the Netherlands: surveillance by an electronic network during 1989-1995, *J Antimicrob Chemother* 41: 93 (1998).
- 11- O'Hara K, Nakamura A, Sawai T, Hosino K, Iwai Y, Nakamura S, Seto I: The resistance of recent clinical isolates against isepamicin, other aminoglycosides and injectable beta-lactams, *Jpn J Antibiot* 53: 46 (2000).
- 12- Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 14: 36 (2000).
- 13- Özyurt M, Albay A, Taner Ş, Saraçlı A, Kısa O, Gün H: Hastane enfeksiyonlarında izole edilen MRSA suşlarında siprofloksasin ve çoklu antibiyotik direnci, *Hastane Enfeksiyon Derg* 1: 55 (1999).
- 14- Samra Z, Gadba R: Antibiotic susceptibility and phage typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical isolates from blood cultures of 692 patients in 15 Israeli hospitals, *Eur J Epidemiol* 9: 558 (1993).
- 15- Schmitz F-J, Fluit A C: Mechanisms of resistance, "Armstrong D, Cohen J (eds): *Infectious Diseases*" kitabında s. 7.2.1, Mosby, Barcelona (1999).
- 16- Schmitz F-J, Fluit A C, Gondolf M, Beyrau R, Lindenlauf E, Verhoef J, Heinz H-P, Jones M E: The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals, *J Antimicrob Chemother* 43: 253 (1999).
- 17- Van Bambeke F, Lambert DM, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM: Mechanisms of action, "Armstrong D, Cohen J (eds): *Infectious Diseases*" kitabında s. 7.1.1, Mosby, Barcelona (1999).
- 18- Zaman R, Dibb WL: Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolated in Saudi Arabia: epidemiology and antimicrobial resistance patterns, *J Hosp Infect* 26: 297 (1994).