

# ÇEŞİTLİ MATERYALLERDEN SOYUTULAN BAZI MİKROORGANİZMALARA KARŞI AMİNOGLİKOZİD, SEFALOSPORİN VE PENİSİLİN GRUPLARINDAN BAZI ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ DURUMLARI

Mehtap TURFAN, Eralp ARIKAN, Ömer METE, Kadri GÜL,  
Celal GÜRKAN

## ÖZET

Antibiyotiklere karşı kısa sürede direnç kazanan ve halen birçok antibiyotiğe dirençli olan toplam 725 *Pseudomonas*, *Proteus*, *E.coli*, patojen *Staphylococcus*, *S.pneumoniae* ve *Neisseriae* suşlarının aminoglikozid grubundan gentamisin, streptomisin, kanamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin ile sefalosporin grubundan sefazolin, sefotaksim, seftriakson ve penisilin grubundan amoksisilin ile mezlosiline karşı direnç durumları incelenmiştir.

*E.coli*, *Proteus* ve *Pseudomonas* suşlarına en düşük direnç oranı aminoglikozidlerden amikasine (%9-14), sefalosporinlerden seftriaksona (%13-43) karşı saptanmıştır. Penisilin grubundan amoksisilin ve mezlosiline bu suşlarda yüksek oranda (%56-69) direnç saptanmıştır.

Kok şeklindeki bakterilere en etkili antibiyotik olarak aminoglikozid grubundan tobramisin bulunmuştur. Sefalosporinlerin bu bakterilere etkinliği çok değişken bulunmuştur.

## SUMMARY

*The effect of some aminoglycosides, cephalosporins and penicillins on some microorganisms isolated from various clinical specimens.*

The susceptibility of totally 725 *Pseudomonas*, *Proteus*, *E.coli*, *Staphylococcus*, *S.pneumoniae* and *Neisseria* strains which have acquired a considerable degrees of resistance to antibiotics was determined for gentamicin, streptomycin, kanamycin, tobramycin and netilmicin from aminoglycoside group, for cefazolin, cefotaxime and ceftriaxone from cephalosporin group, and for amoxycillin and mezlocillin from penicillin group antibiotics.

The lowest ratios of resistance in *E.coli*, *Proteus* and *Pseudomonas* strains were for amikacin (9-14%) among aminoglycosides, and for ceftriaxone (13-43%) among cephalosporins. High ratios of resistance were found for amoxycillin and mezlocillin from penicillin group antibiotics in these species of bacteria (56-69%).

The most effective antibiotic for cocci was found to be tobramycin. The activity of cephalosporins on these bacteria was found considerably variable.

## GİRİŞ

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde eldeki en büyük silah kemoterapötik maddeler ve antibiyotikler olmuştur. Domag'ın prontosilini, Fleming'in penisilini buluşuyla başlayan mikroorganizmalara karşı savaş, gün geçtikçe anlam kazanmakta, boyutları değişmekte ve beraberinde de değişik sorunlar getirmektedir. İlaç endüstrisindeki gelişmelere bağlı olarak bu sorunlar geçici olarak çözümlenmekte, ancak kesin bir sonuca ulaşılamamaktadır.

Bilindiği üzere piyasaya sürülen her yeni antibiyotiğe karşı-değişik süreler içerisinde-mikroorganizmalar direnç kazanırlar. Bazı hallerde bu direnç mikroorganizmalar arasında genetik olaylarla aktarılabilmektedir. Bu durum tedavide başarı şansını azaltmaktadır. Bu başarısızlıkta maalesef insanoğlu bilerek veya bilmeyerek mikroorganizmalara yardımcı olmaktadır. Çünkü mikroorganizmaların kemoterapötiklere duyarlılıkları saptanmadan kemoterapötiklerin yetersiz süre ve yetersiz dozda bilinçsizce kullanılmaları, duyarlı suşların ortadan kalkmasına, ancak bu esnada hastalık etkeni olmayan bazı dirençli mikroorganizmaların floradaki dengeyi bozarak aşırı çoğalmalarına neden olmaktadır. Böylece, potansiyel patojen bu mikroorganizmalar süper infeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle barsak florasında bulunan *Pseudomonas*, *Proteus* ve *E. coli* suşlarının oluşturdukları infeksiyonların kemoterapötik maddelerle tedavisinde güçlük çekilmektedir. Bu nedenle dış ülkelerde antibiyotiklerin kullanımları hakkında özel uygulamalar ele alınmış ve reçetesiz olarak, üstelik antibiyotik duyarlık deneyleri yapılmadan kullanımları engellenmiştir.

Bu çalışmada halen piyasada en çok kullanılan aminoglikozid, sefalosporin ve penisilin grubundan bazı antibiyotiklerin *Pseudomonas*, *Proteus* ve *E. coli*'nin yanı sıra patojen *Staphylococcus*, *S.pneumoniae* ve *Neisseria* grubu bakterilere etkinliklerinin saptanması amaçlanmıştır. Böylelikle antibiyogram olanağı bulunmayan yörelerde tedavi edici hekimlikte antibiyotik seçimine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımıza değişik kliniklerden gönderilen, kan, idrar, boğaz, kulak sürüntüsü, cerahat gibi materyellerden izole edilen 192 *E. coli*, 92 *Pseudomonas*, 95 *Proteus*, 220 patojen *Staphylococcus*, 65 *Neisseria spp.*, 61 *S.pneumoniae* suşları bu çalışmanın kapsamına alınmıştır. Suşların izolasyonu için bilinen rutin yöntemler kullanılmıştır (4,5).

Antibiyotiklere duyarlık deneylerinde DST agar besiyeri (Oxoid) kullanılmıştır. Antibiyotik diskleri gentamisin, streptomisin, tobramisin, amoksisilin için 10 µg; netilmisin için 25 µg; kanamisin, amikasin, sefazolin, sefotaksim, seftriakson için 30 µg; mezlosilin için 75 µg aktif madde içerecek şekilde laboratuvarda hazırlanmıştır. Denenen antibiyotikler aminoglikozid grubundan gentamisin, streptomisin, kanamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin; sefalosporin grubundan sefazolin, sefotaksim, seftriakson; penisilin grubundan amoksisilin ve mezlosilindir. Antibiyotiklere duyarlılığın saptanması için disk difüzyon yöntemi ve Kirby-Bauer yöntemi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Denenen bakterilerin kullanılan antibiyotiklere duyarlılık deneyi sonuçları tablo 1'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi *E.coli*, *Proteus* ve *Pseudomonas* gibi Gram negatif çomaklara en etkili antibiyotiğin aminoglikozid grubundan amikasin olduğu saptanmıştır. Bu bakterilerde, amikasine direnç oranı %9-14 arasında değişmiştir. Amikasini tobramisin izlemiş (%18-27 direnç), en fazla direnç ise kanamisine karşı bulunmuştur (%46-73 direnç). Sefalosporin grubu antibiyotiklerden Gram negatif çomaklara en az direncin seftriaksona olduğu (%13-43 direnç), bunu sefotaksim izlediği (%24-44 direnç) görülmüştür. Penisilin grubundan denenen amoksisilin ve mezlosilin birbirine yakın sonuçlar vermiştir.

*Staphylococcus*, *Neisseria* ve *S.pneumoniae* gibi kok şeklindeki bakterilerde en düşük direncin tobramisine olduğu (%9-13 direnç), bunu amikasinin izlediği (%10-14 direnç) saptanmıştır. Sefalosporin grubunda türlere göre farklı direnç bulunduğu, penisilin grubunda mezlosilinin amoksisilinden daha etkili olduğu görülmüştür.

Tablo 1. 725 bakteri şuşunun denenen antibiyotiklere duyarlılıkları (%).

Antibiyotikler	E.coli n=192			Proteus n=95			Pseudomonas n=92			Staphylococcus n=220			Neisseria n=65			S.pneumoniae n=61		
	Du	A	Di	Du	A	Di	Du	A	Di	Du	A	Di	Du	A	Di	Du	A	Di
Aminoglikozidler:																		
Gentamisin	33	27	40	34	7	59	20	26	54	47	23	30	48	31	21	24	39	37
Streptomisin	19	20	61	27	19	54	11	18	71	26	21	53	23	31	46	24	16	60
Kanamisin	25	20	55	27	27	46	14	13	73	37	25	38	39	17	44	27	35	38
Tobramisin	55	27	18	54	26	20	45	28	27	68	23	9	71	19	10	48	39	13
Amikasin	66	20	14	71	19	10	75	16	9	74	16	10	70	19	11	69	17	14
Netilmisin	49	16	35	53	22	25	35	21	44	62	15	23	56	27	17	33	28	39
Sefalosporinler:																		
Sefazolin	35	25	40	6	29	65	12	10	78	56	17	27	49	37	14	41	33	26
Sefotaksim	58	18	24	41	31	28	35	21	44	67	16	17	40	35	25	61	29	10
Seftriakson	78	9	13	54	24	22	36	21	43	69	15	16	59	25	16	64	15	21
Penisilinler:																		
Amoksisilin	13	19	68	14	22	64	13	18	69	29	35	36	36	27	37	39	22	39
Mezlosilin	21	23	56	19	17	64	17	19	64	35	32	33	60	16	24	66	19	15

Du= duyarlı, A= az duyarlı, Di= dirençli.

## TARTIŞMA

Antibiyotiklere karşı direnç oluşum mekanizması ve aktarımı suşlara göre değişmekte ise de, bugün özellikle tedaviye cevap vermeyen inatçı infeksiyonların etkeni olarak başta *Proteus*, *Pseudomonas*, *E. coli* ve patojen *Staphylococcus* suşları gelmektedir. Adı geçen bu mikroorganizmalar inatçı infeksiyonların yanı sıra büyük sorunlar yaratan hastane infeksiyonlarından da sorumlu tutulmaktadır. Bunun içindir ki, bu çalışmada özellikle bu mikroorganizmalara karşı bugün serbest hekimlikte en çok kullanılan antibiyotiklerin etki durumları ele alınmıştır. Bulgular kısmında belirtildiği üzere değişik gruplardaki farklı antibiyotiklerin etki durumları suşlara göre değişmektedir. Özellikle aminoglikozid grubundan amikasinin yukarıda adı geçen inatçı patojenlere karşı yüksek oranda etkili olduğu dikkati çekmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar yurt dışında yapılan araştırmalara uygunluk göstermektedir (7,9).

Sefalosporin grubundan seftriaksonun amikasin ile mukayese edildiğinde bazı suşlara etkisinin çok daha az olduğu (Örneğin *Pseudomonas* suşları amikasine %9 oranında direnç gösterirken, seftriaksona %43 oranında direnç göstermiştir) saptanmıştır. Penisilin grubundan amoksisilin ve mezlosiline direncin suşlara göre farklılık gösterdiği görülmüştür.

Günümüzde çok etkili olduğu bilinen antibiyotiklerin ne kadar süre sonra bu etkilerini kaybedeceklerini tahmin etmek mümkün değildir. Gönül ister ki, çok uzun süre tedavi edici hekimlikte en iyi şekilde kullanılabilirler. Ancak, daha önce çok etkili olduğu bilinen bazı antibiyotikler bugün piyasadan çekilirken, bu antibiyotiklerin de aynı akibete uğramaları acı bir gerçek olarak karşımıza çıkacaktır. Burada esas hata antibiyotiklerin ne zaman, nerede, hangi doz ve sürede kullanılmasını bilememekten ortaya çıkmaktadır. Örneğin: herhangi bir viral infeksiyonda hastanın ateşi gözönünde bulundurularak bakteriyel bir infeksiyon olabilir kanısıyla gereksiz yere antibiyotik verilmekte, hatta geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır. Keza antibiyotik duyarlılık deneyi yapılmaksızın veya duyarlılık deneyi yapıp, etkisiz olduğu anlaşılan bir antibiyotiklerin dozu artırılarak etkili olabileceği düşünülerek kullanılması, dirençli suşların artmasına ve tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olmaktadır. Gereksiz yere antibiyotik ve kemoterapötik maddelerin kullanılması, dirençli mikroorganizmaların artışlarına, ekonomik zararlara, süper infeksiyonlara ve hastada beklenmedik yan etkilere neden olmaktadır (8). Dolayısıyla hem ülkeye, hem de tedavi altındaki hastaya zarar verilmektedir.

1930'larda sülfonamidlerin kullanılıştından bu yana gittikçe artan oranlarda dirençli suşlar ortaya çıkmıştır. Dirençli suşların R faktörü adını verdiğimiz direnç genlerini plazmidler aracılığıyla aktarmaları, antibiyotik ve onunla ilgili sorunların boyutlarını genişletmiş ve bugün tüm dünya ülkelerinin üzerinde hassasiyetle durduğu konular haline gelmiştir (1,2). Bazı mikroorganizmalar salgıladıkları enzimlerle antibiyotik veya kemoterapötikleri inaktive ederek etkisiz hale getirmektedirler. Özellikle penisilin, sefalosporin, kloramfenikol ve aminoglikozidlere karşı enzimle inaktivasyon şeklinde bir direnç söz konusu olmaktadır (2,3,6).

Sonuç olarak piyasaya sürülen her yeni antibiyotik ve kemoterapötikten daha uzun süre etkili bir şekilde faydalanabilmek için birçok araştırmacının önerilerini tekrar etmekte fayda görmekteyiz (2). Bilinen gerçek şu ki, bugün enterik bakterilerin büyük bir kısmı birçok antibiyotiğe karşı multipl direnç göstermektedirler. Bu multipl direncin aktarımında rol oynayan R plazmidleri ile savaştıkları herhangi bir olanağa sahip olmadığımız için ancak aşağıda kısa başlıklar halinde verdiğimiz öneriler dikkate alındığı takdirde bir noktaya kadar bu büyük tehlikeyle savaşmak, daha doğrusu direnç artış hızını azaltmak mümkün olabilecektir. Bunlar:

a) İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde uygun şekilde hazırlanmış diskler ve besiyerleri kullanılarak standardize edilmiş güvenilir yöntemlerle antibiyotik duyarlı dencyelerinin mutlaka yapılması ve elde edilen sonuçlara göre tedaviye başlanması,

b) Antibiyotiklerin gelişigüzel ve dikkatsizce kullanıldığı tüm ülkelerde multipl dirençli suşların aşırı sayıda oluşması hekimin yarattığı bir sorun olduğundan etkili antibiyotiğin tesbiti ile beraber bunun uygun süre ve dozda verilmesi gereği olarak özellenilebilir. Şu da unutulmamalıdır ki, tedavi edici hekimin başarısı, klinik-laboratuvar arasında uyumlu ilişkilere ve büyük oranda laboratuvar sonuçlarının önemsenmesine bağlıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akın A: Proteus'ların antibakteriyellere dirençliliğinin R plazmidleri ile ilişkisi, *Mikrobiyoloji Bülteni* 17: 163 (1983).
- 2- Akman M: Antibiyotiklere dirençli enterik suşlarının artışı ve (R) plazmidleri, *Mikrobiyoloji Bülteni* 13: 313 (1979).
- 3- Berkman E: Aminoglikozid antibiyotikler; Kimyasal yapıları, modifiye edici enzimleri, günümüzdeki etkinlikleri ve geliştirme yöntemleri, *Mikrobiyoloji Bülteni* 15: 189 (1981).
- 4- Bilgehan H: *Klinik Mikrobiyoloji*, Barış yayınları, Fakülte Kitapevi No. 2, İzmir (1987).
- 5- Çetin E T: *Pratik Mikrobiyoloji*, Menteş Matbaası, İstanbul (1968).
- 6- Gür D: Antibiyotik sentezinin genetik kontrolü, *Mikrobiyoloji Bülteni* 16: 283 (1982).
- 7- Mathias R G, Ronald A R, Gurwith M J, McCullough D W, Stiver H G, Berger J, Cates C Y, Fox L M, Lang B A: Clinical evaluation of amikacin in treatment of infections due to Gram-negative aerobic bacilli, *J Infect Dis* 134: 394 (1976).
- 8- Sencer E: Hastanelerde antibiyotik ve kemoterapötiklerin korunma ve tedavide aşırı kullanılması ve bunun sonuçları, "E T Çetin (ed): *Dezenfeksiyon, Antisepsi, Sterilizasyon*" kitabında s. 157, İst. Tıp Fak. Yayın No. 2, İstanbul (1982).
- 9- Young L S, Hewitt W L: Activity of five aminoglycoside antibiotics invitro against Gram-negative bacilli and Staphylococcus aureus, *Antimicrob Agents Chemother* 4: 617 (1973).