

STAFİLOKOKLARIN KEMOTERAPÖTİK DUYARLILIKLARI

Gürol EMEKDAŞ, Ömer KOCABEYOĞLU, Sevgi SONUVAR

ÖZET

Çeşitli klinik materyalden izole edilen 124 koagülaz pozitif stafilokok (KPS) ve 36 koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşunun 30 kemoterapötiğe karşı duyarlılığı disk agar diffüzyon (DAD) testi ile araştırılmıştır.

Çalışmada kullanılan 160 stafilokok suşunun tamamı netilmisine, KPS'lerin hepsi ve KNS'ların % 91.7'si novobiyosine duyarlı bulunmuştur. KPS'lara en etkin antibiyotiklerin amikasin (% 96.8), tobramisin, ofloksasin, sefoperazon (% 88.7), gentamisin, sefuroksim (% 87.1), sefotaksim ve seftizoksım (% 86.3) olduğu saptanmıştır. KPS'ların tamamı penisilin G'ye, % 96.8'i ampisiline ve % 96'sı aztreonama dirençli bulunmuştur.

KNS'ların tamamı amikasin, gentamisin ve tobramisine duyarlı bulunmuştur. KNS'lara etkili diğer antibiyotiklerin ise piperasilin, amoksisilin+klavulanik asit (% 91.7), seftizoksım, sefoperazon, streptomisin (% 88.9), sefuroksim, sefazolin, karbenisilin, sefalotin, sefotaksim (% 86.1) ve seftazidim (% 83.3) olduğu saptanmıştır. KNS'ların tamamı aztreonama, % 97.2'si penisilin G'ye, % 94'ü ampisiline dirençli bulunmuştur.

Bu çalışmadan alınan sonuçlar KPS ve KNS'lar üzerine en etkin antibiyotiklerin aminoglikozidler olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

Chemotherapeutic susceptibility of Staphylococcus strains.

Susceptibility to 30 chemotherapeutic agents of 124 coagulase positive *Staphylococcus* (CPS) and 36 coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) strains, isolated from various clinical materials were investigated with disk agar diffusion (DAD) method.

All of the 160 *Staphylococcus* strains were found to be susceptible to netilmicin. All CPS and 91.7 % of CNS strains were susceptible to novobiocin. The most effective antibiotics on CPS strains were amikacin (96.8 %), tobramycin, ofloxacin, cefoperazone (88.7 %); gentamicin, cefuroxime (87.1) and ceftizoxime, cefotaxime (86.3 %). For penicillin G all, for ampicillin 96.8 % and for aztreonam 96 % of CPS strains were found to be resistant.

All of CNS strains were found susceptible to amikacin, gentamicin and tobramycin. Other antibiotics effective on CNS strains were piperacillin, amoxicillin-clavulanat (91.7 %), ceftizoxime, cefoperazone,

streptomycin (88.9 %), cefuroxime, cefazolin, carbenicillin, cephalothin, cefotaxime (86.1 %) and ceftazidime (83.3 %).

It was found that all, 97.2 % and 94 % of CNS strains had resistance to aztreonam, penicillin G and ampicillin, respectively.

The results obtained have showed that the most effective antibiotics on CPS and CNS strains were aminoglycosides.

GİRİŞ

Stafilokok türleri klinik materyalden sıklıkla izole edilmekte (7) ve insanlarda bu bakterilerle oluşan infeksiyonlar çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır (3, 6, 8, 11).

Antimikrobiklerin etkilerine karşı bakterilerde gelişen direnç, günümüzde kemoterapinin en önemli sorunlarından birini oluşturmaktadır. Stafilokoklarda genellikle plazmid aracılığıyla yönetilen ve diğer stafilokok suşlarına aktarılabilen direnç genleri toplumda multipl dirençli suşların artmasına ve sonuçta bunların duyarlılık paternlerinde değişmelere neden olmaktadır. Oksasiline direncin stafilokok suşlarında multipl direncin bir göstergesi olarak kabul edilebileceği daha önce yaptığımız bir çalışmada (10) bildirilmiştir.

Etiyolojisinde stafilokok düşünülen infeksiyonların ampirik tedavisinde bu suşlara en etkin antibiyotiğin kullanılması halinde tedavide daha başarılı sonuçlar alınabilecektir.

Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen 124 koagülaz pozitif stafilokok (KPS) ve 36 koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşunun 30 kemoterapötiğe karşı duyarlılığı araştırılmış ve stafilokok suşlarına en etkin kemoterapötiklerin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Stafilokok suşları Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik materyalden saf olarak izole ve idantifiye edilen suşlardan ayrılmıştır.

Disk agar diffüzyon testi: 160 stafilokok suşunun 30 kemoterapötiğe karşı duyarlılığı "Mueller-Hinton agar (Oxoid)" besiyeri kullanılarak saptanmıştır. Bu amaçla suşlar "tryptic soy broth (Oxoid)" besiyerinde McFarland 0.5 numaralı eşeli bulanıklığına uyacak şekilde üretilmiş ve Petri kutularındaki 3-4 mm kalınlıktaki Mueller-Hinton agar besiyerine eküvyon yardımıyla ekilmiş, diskler dizildikten sonra buzdolabında 1 saat, 35°C etüvde 18-24 saat bekletilmiş ve diskler etrafındaki inhibisyon çapları ölçülerek kaydedilmiştir.

Sonuçların değerlendirilmesi: "M2-A3 Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests" verilerine göre, duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilmiştir (4, 12). Sonuçların yorumlanmasında duyarlılık ve dirençlilik üzerinde durulmuştur.

BULGULAR

124 KPS ile 36 KNS'un sefalosporinlere duyarlılık dağılımı tablo 1'de, penisilinlere duyarlılık dağılımı tablo 2'de, aminoglikozidlere duyarlılık dağılımı tablo 3'de ve diğer 10 kemoterapötiğe duyarlılık dağılımı da tablo 4'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Ampisilin, amoksisilin gibi geniş spektrumlu penisilinlerin yaygın kullanımı sonucu bu antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliğinde önemli derecede azalma ortaya çıkmıştır. Penisilinlere karşı stafilokok suşlarında oluşan direnç, genellikle beta-laktamaz enzimi yapımına bağlı bulunmaktadır. Son yıllarda beta-laktamaz inhibitörleri olan sulbaktam ve klavulanik asit kullanıma girmiş ve bunların ampisilin ve amoksisilin kombinasyonları hazırlanarak bu antibiyotiklerin etkinliğinde artma sağlanmıştır (1).

Daha önce yaptığımız bir çalışmada KPS suşlarının % 71'inin ve KNS suşlarının % 44.4'ünün beta-laktamaz enzimi ürettiği ve KPS'lerin % 8.9'unun, KNS'lerin ise % 8.3'ünün penisilinaz enzimine dirençli bir penisilin olan oksasiline de dirençli olduğu saptanmıştır (10).

Demiröz (5), hastane ortamından izole edilen KPS suşlarının % 97.8'inin ve KNS suşlarının % 66.6'sının beta-laktamaz enzimi ürettiklerini bildirmiştir.

1987 yılında yaptığımız bir çalışmada KPS suşlarının % 31.85'i ampisiline duyarlı bulunurken, sulbaktam+ampisilin kombinasyonunda bu oran % 85.5 olarak bulunmuştur. KNS'lerin ampisiline duyarlılık oranı % 39.3, sulbaktam + ampisiline ise % 89.5'dir (7).

Baykal ve Akalın (1), *S.aureus* suşlarının ampisiline % 11 oranında, sulbaktam+ampisiline % 98 oranında duyarlı olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada *S.epidermidis* suşlarının ampisiline duyarlılığının % 29, sulbaktam+ampisiline ise % 99 olduğu ve etkinlik artışının daha çok Gram negatif koklarda gözleendiği bildirilmiştir.

Tokbaş ve arkadaşları (13) ampisiline dirençli *S.aureus* suşlarının sulbaktam+ampisiline % 83 oranında duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmamızda, sulbaktam+ampisilin ve ampisiline direnç artışı gözlenmiştir. KPS'lerin % 29.8'i ve KNS'lerin % 8.3'ü sulbaktam+ampisiline dirençli bulunmuştur. Novobiyosine dirençli KPS suşuna rastlanmamış, buna karşı idrardan izole KNS'lerin % 8.3'ü novobiyosine dirençli bulunmuştur.

Berkman ve Akça (2), *S.aureus* suşlarına en etkin antibiyotiklerin seftriakson (% 88) ve sefoperazon (% 86) olduğunu saptamışlardır.

Töreci ve arkadaşları (14), *S.aureus* suşlarına en etkin antibiyotiklerin netilmisin, amikasin, sefalotin, seftriakson, sefoperazon ve sefotaksim olduğunu bildirmişlerdir.

Ulutan ve arkadaşları (15) yaptıkları bir çalışmada *S.aureus* suşlarına en etkin antibiyotiklerin vankomisin (% 98.3), sulbaktam+ampisilin (% 87.7), ofloksasin (% 85.9) ve amoksisilin+klavulanat (% 82.4); KNS için ise vankomisin (% 100), ofloksasin (% 100), seftizoksim

Tablo 1. 124 KPS ve 36 KNS'un sefalosporin grubu antibiyotiklere duyarlılık dağılımı.

Antibiyotik	Duyarlılık sonucu					
	KPS			KNS		
	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Sefoperazon	110 (88.7)	2 (1.6)	12 (9.7)	32 (88.9)	1 (2.8)	3 (8.3)
Seftizoksım	107 (86.3)	2 (1.6)	15 (12.1)	32 (88.9)	-	4 (11.1)
Sefazolin	105 (84.7)	4 (3.2)	15 (12.1)	31 (86.1)	1 (2.8)	4 (11.1)
Sefuroksım	108 (87.1)	2 (1.6)	14 (11.3)	31 (86.1)	-	5 (13.9)
Sefotaksım	107 (86.3)	13 (10.5)	4 (3.2)	31 (86.1)	-	5 (13.9)
Sefalotin	106 (85.5)	4 (3.2)	14 (11.3)	31 (86.1)	-	5 (13.9)
Seftazidim	100 (80.7)	7 (5.6)	17 (13.7)	30 (83.3)	-	6 (16.7)
Seftriakson	80 (64.5)	28 (22.6)	16 (12.9)	15 (41.7)	17 (47.2)	4 (11.1)

Tablo 3. 124 KPS ve 36 KNS'un aminoglikozidlere duyarlılık dağılımı.

Antibiyotik	Duyarlılık sonucu					
	KPS			KNS		
	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Netilmisin	124 (100)	-	-	36 (100)	-	-
Amikasin	120 (96.8)	4 (3.2)	-	36 (100)	-	-
Tobramisin	110 (88.7)	4 (3.2)	10 (8.1)	36 (100)	-	-
Gentamisin	108 (87.1)	2 (1.6)	14 (11.3)	36 (100)	-	-
Streptomisin	103 (83.1)	3 (2.4)	18 (14.5)	32 (88.9)	2 (5.5)	2 (5.5)

Tablo 4. 124 KPS ve 36 KNS'un diğer kemoterapötiklere duyarlılık dağılımı.

Kemoterapötik	Duyarlılık sonucu			
	KPS		KNS	
	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı
Novobiyosin	124 (100.0)	-	-	33 (91.7)
Tetrasiklin	60 (48.3)	6 (4.9)	58 (46.8)	30 (83.3)
Rifamisin	90 (72.6)	-	34 (27.4)	29 (80.5)
Ofloksasin	110 (88.7)	10 (8.1)	4 (3.2)	27 (75.0)
Kloramfenikol	100 (80.7)	7 (5.6)	17 (13.7)	25 (69.4)
Eritromisin	97 (78.2)	6 (4.9)	21 (16.9)	25 (69.4)
Linkomisin	46 (37.1)	-	78 (62.9)	15 (41.7)
Trimetoprim + sulfametoksazol	106 (85.5)	-	18 (14.5)	4 (11.1)
Nalidiksik asit	1 (0.8)	4 (3.2)	119 (96.0)	-
Aztreonam	2 (1.6)	3 (2.4)	119 (96.0)	-
				11 (30.6)
				-
				25 (69.4)
				36 (100)

(% 95.4), seftazidim (% 90.9) ve sefotaksim (% 88.8) olduğunu bildirmişlerdir.

Karabiber ve arkadaşları (9) ise *S.aureus* suşlarına en etkin antibiyotiklerin ofloksasin (% 100), sefalotin ve sefotaksim (% 82.45) ile seftriakson (% 80.7) olduğunu; *S.epidermidis* suşlarının da ofloksasin ve sefotaksim (% 98.3) ile seftriaksona (% 94.9) duyarlı olduklarını bildirmişlerdir (9).

Çalışmamızda kullanılan 160 stafilokok suşunun tamamı netilmisine duyarlı bulunmuştur. KPS'lara en etkin diğer kemoterapötikler şunlardır: amikasin (% 96.8); tobramisin, ofloksasin, sefoperazon (% 88.7); gentamisin, sefuroksim (% 87.1); seftizoksım ve sefotaksim (% 86.3). KPS'ların tamamı penisilin G'ye, % 96.8'i ampisiline ve % 96'sı aztreonama dirençli bulunmuştur.

KNS'ların tamamı amikasin, gentamisin ve tobramisine duyarlı bulunmuş olup, KNS'lara yüksek oranda etkili diğer antibiyotikler şunlardır: piperasilin, amoksisilin+klavulanat (% 97.1); seftizoksım, sefoperazon, streptomisin (% 88.9); sefuroksim, sefazolin, karbenisilin, sefalotin, sefotaksim (% 86.1); seftazidim (% 83.3). KNS'ların tamamı aztreonama, % 97.2'si penisilin G'ye ve % 94.4'ü ampisiline dirençli bulunmuştur. Sulbaktam +ampisilin dışında alınan sonuçların diğer çalışma sonuçlarıyla uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Bulgularımız sulbaktam+ampisilin kombinasyonuna KPS'larda direnç geliştiğini düşündürmektedir. Bu çalışmadan alınan sonuçlar KPS ve KNS suşlarına en etkin antibiyotiklerin başta netilmisin olmak üzere aminoglikozidler olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Baykal M, Akalın E: Sulbactam-ampicillin ve ampicillin'in invitro etkinliklerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült* 21: 16 (1987).
- 2- Berkman E, Akça Ö: Laboratuvarımızda 1986 yılında yapılmış olan gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin, ceftriaxone, cefoperazone ve cefotaxime duyarlılık deneyleri sonuçları, *Türk Hij Den Biyol Derg* 44: 183 (1987).
- 3- Bilgehan H: *Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları*, Bilgehan Basımevi, İzmir (1986).
- 4- Chambers H F, Miller M H: Emergence of resistance to cephalothin and gentamicin during combination therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in rabbits, *J Infect Dis* 155: 581 (1987).
- 5- Demiröz P: Hastaneden izole edilen *Staphylococcus*'ların tipleri ve antibiyotiklere direnç durumları, *Uzmanlık Tezi*, Ankara (1983).
- 6- Guiney D G: Resistance to antimicrobial drugs "A I Braude, C E Davis, J Fierer (eds): *Infectious Disease and Medical Microbiology*, 2. baskı" kitabında s. 210, W B Saunders Co, Philadelphia (1986).
- 7- Gün H, Yılmaz E, Kocabeyoğlu Ö, Güngör S, Emekdaş G, Küçükkaaraşlan A: Çeşitli klinik materyalden stafilokok izolasyon sıklığı ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi, *GATA Bült* 30: 871 (1988).

- 8- Howard B J, Kloss W E: Staphylococci "B J Howard, J Klaas II, S T Rubin, A S Weissfeld, R C Tilton (eds): *Clinical and Pathogenic Microbiology*" kitabında s. 231, C V Mosby Co, Toronto (1987).
- 9- Karabiber N, Aktaş F, Kılıç H: Sefalotin, sefotaksim, sefoperazon, seftizoksim ve seftriakson'un invitro etkinliğinin ofloksasin'le karşılaştırılması, *Mavi Bült 20*: 79 (1988).
- 10- Kocabeyoğlu Ö, Gün H, Sonuvar S, Demiröz P, Kerse İ, Emekdaş G: Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus suşlarında beta-lactamase aktivitesinin ve oxacillin'e direncin araştırılması, *Türk Hij Den Biyol Derg 46*: 131 (1989).
- 11- Morse S J: Staphylococci "A I Braude, C E Davis, J Fierer (eds): *Infectious Disease and Medical Microbiology*, 2. baskı" kitabında s. 236, W B Saunders Co, Philadelphia (1986).
- 12- Tilton R C, Howard B J: Antimicrobial susceptibility testing "B J Howard, J Klaas II, S T Rubin, A S Weissfeld, R C Tilton (eds): *Clinical and Pathogenic Microbiology*" kitabında s. 121, C V Mosby Co, Toronto (1987).
- 13- Tokbaş A, Tokbaş G, Ulusoy S: Çeşitli bakteriler üzerine sulbaktam/ampisilin kombinasyonunun invitro etkisinin disk diffüzyon yöntemiyle araştırılması, *İnfeksiyon Derg 1*: 151 (1987).
- 14- Töreci K, Çetin E T, Erdeniz H, Badur S, Kurdoğlu N, Ekmekçioğlu S: Bazı beta-laktam ve aminoglikozid antibiyotiklerin muayene maddelerinden izole edilen bakterilere etkilerinin mukayesesi, *KÜKEM Derg 9*: 198 (1986).
- 15- Ulutan F, Sultan N, Akça Ö: Stafilokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Hij Den Biyol Derg 47*: 79 (1990).