

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *S.AUREUS* SUŞLARINDA VANKOMİSİN, METİSİLİN, AMPİSİLİN+SULBAKTAM VE AMOKSİSİLİN+KLAVULANAT DUYARLILIĞI

Nihal KARABİBER¹, Gürol EMEKDAŞ², Sevgi TÜRET³

ÖZET

Klinik örneklerden izole edilen 85 *S.aureus* suşunun disk difüzyon yöntemi ile tümü vankomisine, % 89'u ampisilin+sulbaktama, % 87'si metisiline duyarlı, amoksisilin+klavulanik aside % 25'i duyarlı, % 51'i orta duyarlı bulunmuştur.

SUMMARY

Sensitivity to vancomycin, methicillin, ampicillin+sulbactam and amoxicillin+clavulanic acid in clinical S.aureus isolates.

All of 85 clinical *S.aureus* isolates were found to be sensitive to vancomycin by disk diffusion method. The ratios of sensitive strains to ampicillin+sulbactam and methicillin were 89 % and 87 %, respectively. For amoxicillin+clavulanic acid, 25 % of strains were found to be sensitive and 51 % to be moderately sensitive.

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, infeksiyon etkeni olarak ilk tanımlandığı zamandan bu yana, kullanıma sunulan çok sayıdaki antibiyotiğe rağmen bugün de hem hastanelerde hem hastane dışında önemli bir infeksiyon etkeni olmayı sürdürmektedir (6). Bu organizmaların antibiyotiklere direnç geliştirmeleri tedavide güçlükler yaratmaktadır. Tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli olan metisiline dirençli *S.aureus* suşları ile meydana gelen infeksiyonların tedavisinde seçilecek antibiyotiğin vankomisine olduğu ve *S.aureus* suşlarının vankomisine tamamen duyarlı olduğu klasik yayınlarda belirtilmektedir (9). Ancak son yıllarda yerli literatürde vankomisine dirençli suşlara rastlandığı bildirilmektedir (12, 14). Bu çalışmanın amacı 1991 yılında izole edilen metisiline duyarlı veya dirençli *S.aureus* suşlarında vankomisine direnç gelişip gelişmediğini araştırmak, aynı zamanda bu suşların beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine edilmiş bazı antibiyotiklere duyarlılıklarını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 56'sı burun, 11'i yara, 7'si idrar, 7'si kan, 3'ü kateter, 1'i balgam kültüründen izole edilen toplam 85 *S.aureus* suşunun vankomisine, metisiline, ampisilin+sulbaktam ve amoksisilin+klavulanik aside duyarlılığı disk difüzyon

7. Türk Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (31 Mayıs-5 Haziran 1992, Kuşadası).

1- Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

2- 600 Yataklı Mevki Askeri Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

3- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

yöntemiyle araştırılmıştır. İzole edilen *S.aureus* suşları çalışma yapılınca kadar yatık jeloz pasajları şeklinde buzdolabında saklanmış, 15 günde bir pasajlar tekrarlanmış, test edileceği zaman Petri kutularında kanlı jeloz besiyerine tekrar pasajları yapılarak saflık yönünden kontrol edilmiştir (13).

Antibiyotik duyarlılık deneyi için suşların Mueller-Hinton buyyonundaki 18-20 saatlik kültürleri 0.5 nolu McFarland tüpü bulanıklığında sulandırılmış, Mueller-Hinton jelozuna yayıldıktan sonra üzerine antibiyotik diskleri yerleştirilip 35°C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra meydana gelen zon çapları ölçülmüştür (3). Kullanılan antibiyotik disklerinin içerdiği antibiyotik miktarı ve değerlendirme kriterleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotik disklerinin içerdiği antibiyotik miktarı ve değerlendirme kriterleri.

Antibiyotik	Disk içeriği (µg)	Zon çapı (mm)		
		Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Vankomisin	30	≥ 14	10-13	≤ 9
Metisilin	5	≥ 14	10-13	≤ 9
Ampisilin+sulbaktam	20	≥ 14	12-13	≤ 11
Amoksisilin+ klavulanik asit	30	≥ 21	14-20	≤ 13

BULGULAR

İncelenen 85 *S.aureus* suşunda vankomisine dirençli bir suşa rastlanmamış, zon çapları 16-20 mm arasında ölçülmüştür. Diğer antibiyotiklere duyarlılık oranları sırasıyla ampisilin+sulbaktam için % 89, metisilin için % 87, amoksisilin+klavulanik asit için % 25 olarak saptanmıştır. Amoksisilin+klavulanik aside suşların % 51'i de orta derecede duyarlı bulunmuştur. Metisiline duyarlı bulunan 74 suştan 72'si (% 97) ampisilin+sulbaktama, 17'si (% 23) amoksisilin+klavulanik aside duyarlı bulunmuştur. Bulgular tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. *S.aureus* suşlarının denenen 4 antibiyotiğe duyarlılığı.

Antibiyotik	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Vankomisin	85	(100)	-	-	-	-
Metisilin	74	(87)	-	-	11	(13)
Ampisilin+sulbaktam	76	(89)	-	-	9	(11)
Amoksisilin+klavulanik asit	21	(25)	43	(51)	21	(25)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci tüm beta-laktam antibiyotiklere direncin bir göstergesidir. Metisiline dirençli suşlarla meydana gelen infeksiyonların tedavisinde seçilecek ilaç vankomisindir. Bir trisiklik glikopeptid olan vankomisin 1958'de klinik kullanıma girmiş, 1960'larda beta-laktamaza dirençli penisilinler ve sefalosporinlerin çıkmasıyla kullanılmaz olmuştur. Ancak çoklu direnç gösteren *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokok, enterokok suşlarının

hastalık etkeni olarak giderek artmaya başlaması vankomisini yeniden güncel hale getirmiştir (9). 1988'de Fransa'da *Enterococcus faecium*'da, bir plazmid üzerinde taşınan Van A geniyle vankomisine direnç görülmesi kaygı verici olmuş, bu direnç *S.aureus*'a geçirilememiş, ancak başka stafilokoklara geçirilebilmiştir. Daha sonra *Enterococcus faecalis*'de vankomisine direnç sağlayan başka genler bulunmuştur (10). Klasik kitaplarda *S.aureus* suşlarının vankomisine tamamen duyarlı olduğu bildirilmesine karşın (9) son yıllarda yerli literatürde vankomisine dirençli suşlara rastlandığının bildirilmesi bizi bu çalışmaya yönlendirmiştir (12, 14).

İncelediğimiz 85 *S.aureus* suşunun hiçbirinde vankomisin direncine rastlanmamıştır. 1989 yılında makro tüp dilüsyon yöntemiyle yaptığımız bir başka çalışmada da yine *S.aureus* suşları vankomisine son derece duyarlı bulunmuştur ($MIC \leq 2 \mu g/ml$) (16). Bu bulgumuz yerli literatürde yer alan benzer araştırma sonuçlarının büyük bir çoğunluğu ile uyumludur (1, 11, 15, 17). Öte yandan Sultan ve arkadaşları (14) inceledikleri metisiline dirençli 231, metisiline duyarlı 76 *S.aureus* suşu arasında birer tanesini vankomisine dirençli bulmuşlar, yine Ankara'da yapılan bir başka çalışmada *S.aureus* suşları için vankomisin direnci % 25 olarak bildirilmiştir (12).

Ampisilin+sulbaktam için saptadığımız duyarlılık oranı (metisiline duyarlı olanlarda % 97, tümünde % 89) benzer araştırma bulgularıyla uyumludur (4, 5, 7, 8, 12, 18).

Amoksisilin+klavulanik asit için saptadığımız duyarlılık oranı (% 25) Ayaşlıoğlu ve arkadaşlarının (2) bulgusuyla uyumlu, diğer araştırmacıların (8, 15, 18) bulgularından daha düşüktür. Bizim çalışmamızda ancak orta duyarlı bulunan suşlar (% 51) duyarlı olanlara katılırsa bu araştırmacıların bulgularıyla uyum sağlanabilmektedir.

Sonuç olarak, hepsi hastanede yatan hastalardan izole edilmiş olan 1991 yılı *S.aureus* izolatlarında vankomisine direnç bulunmamıştır. Metisiline duyarlı *S.aureus* suşları ile meydana gelen infeksiyonların tedavisi için ampisilin+sulbaktam uygun bir antibiyotik gibi görünmektedir. Ancak amoksisilin+klavulanik asit için aynı şeyi söylemek zordur. Stafilokok kuşku lu infeksiyonların tedavisinde kullanılmadan önce antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasının uygun olacağı görüşü geçerliliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE, Çelik E, Baykal M, Kardeş T: Metisiline dirençli Staphylococcus'ların bazı antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg 1*: 122 (1987).
- 2- Ayaşlıoğlu E, Arman D, Balık İ, Altay G: Koagulaz negatif ve pozitif stafilokokların ampisilin, penisilin, ampisilin+sulbaktam ve amoksisilin+klavulanat duyarlılıkları, *ANKEM Derg 2*: 111 (1988).
- 3- Bauer AW, Kirby MM, Sherris JC, Truck M: Antibiotic susceptibility testing by a standart single disk method, *Am J Clin Pathol 45*: 493 (1966).
- 4- Baykal M, Akalın E: Sulbaktam/ampisilinin ve ampisilinin invitro etkinliklerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült 21*: 16 (1987).
- 5- Candan İ, Töreci K: Muayene maddelerinden izole edilen suşların ampisiline ve sulbaktam/ampisilin kombinasyonuna duyarlılıkları, *ANKEM Derg 2*: 251 (1988).
- 6- Cohen ML: Staphylococcus aureus: Biology, mechanisms of virulence, epidemiology, *J Pediatr 108*: 756 (1986).
- 7- Çetin, ET, Gürler N, Sarpel C, Töreci K: Muayene maddelerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının kemoterapötiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg 2*: 105 (1988).

- 8- Çetin ET, Töreci K, Badur S, Erdeniz H: Muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin bazı aminoglikozid, sefalosporin, penisilin grubu antibiyotiklere, beta-laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılan penisilinlere ve ofloksasine duyarlılıkları, *ANKEM Derg 1*: 423 (1987),
- 9- Hoeprich PD: Antimicrobics and antihelmintics for systemic therapy "Hoeprich PD, Jordan C (eds): *Infectious Diseases*, 4th ed.", p.246, JB Lipincott Co, Philadelphia (1991).
- 10- Jacoby GA, Archer GL: New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324: 601 (1991).
- 11- Kayaokay Y, Hasçelik G, Gür D, Akalın E: Teicoplanin ve vancomycin'in Gram pozitif mikroorganizmalara karşı invitro aktiviteleri, *Mikrobiyol Bült* 25: 321 (1991).
- 12- Özsan M, Tan G, Özenci H: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antibakteriyellere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 23: 246 (1989).
- 13- Sonnenwirth AC: Collection and culture of specimens and guides for bacterial identification, "Sonnenwirth AC, Jarret L (eds): *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*", The CV Mosby Co, St. Louis (1980).
- 14- Sultan N, Türet S, İmir T: Metisiline dirençli stafilocokların antibiyotik dirençliliklerinin incelenmesi, *Mikrobiyol Bült* 25: 227 (1991).
- 15- Töreci K, Gürler N, Çalangu S, Sarpel C, Eraksoy H, Özüt H, Çetin ET: İstanbul'da izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci, *ANKEM Derg 2*: 110 (1988).
- 16- Türet S, Rota S, Kuştimur S, Karabiber N: Kardiyovasküler cerrahide sıklıkla kullanılan bazı antibiyotiklerin stafilocoklara etkinlikleri ve MIC değerleri, *İnfeksiyon Derg 4*: 375 (1990).
- 17- Ünal S, Korten V, Gür D, Akalın HE, Baykal M: Klinik örneklerden izole edilen S.aureus suşlarında metisilin direnci, *ANKEM Derg 4*: 235 (1990).
- 18- Willke A, Tural D, Gülten K, Tekeli G: Ampisilin ve beta-laktamaz inhibitörlü kombine preparatların bazı bakterilere karşı karşılaştırmalı etkinlikleri, *ANKEM Derg 2*: 127 (1988).