

STAFİLOKOKLARIN ANTİBİYOTİKLERE İN VİTRO DUYARLILIĞI

Halil Kurt*

Dicle Tural**

Emin Tekeli***

Melahat Onul***

Stafilokoklar doğada oldukça yaygın olarak bulunan mikroorganizmalardır. Güçlü antimikrobiyal ajanların elde edilebilmesi ve halkın sağlık şartlarının iyileştirilmesine rağmen, günümüzde stafilokok infeksiyonlarına ilişkin problemler devam etmektedir.

S. aureus toplumda hem sağlıklı kişilerde hemde hastanede yatan ve immün sistemi baskılanmış kişilerde kolonize olan ve ağır infeksiyonlara neden olan önemli patojenlerden birisidir.

Normal kimselerin yaklaşık % 30'unun nazofarengeal *S. aureus* taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir. Bazı gruplarda, örneğin diabeti nedeniyle insülin enjeksiyonu yapılan hastalarda, hemodializ hastalarında, intravenöz ilaç alışkanlığı olanlarda nazofarengeal taşıyıcılık oranı daha yüksektir. Doktor, hemşire ve yardımcı sağlık personelinde ise bu oran daha da yüksektir (12).

Koagülaz negatif stafilokoklardan *S. epidermidis* de insanın normal deri ve mukozasında bulunan mikroorganizmalardır. *S. epidermidis* son yıllarda hastane infeksiyonlarında sık karşılaşılan bir patojen olarak görülmekte ve özellikle devamlı ayaktan periton dializi ve intravenöz kateter, kalp kapak protezleri, yapay kalça eklemi, şant uygulanan hastalarda ve malign hematolojik hastalığı olanlarda başlıca patojenler olarak görülmektedir (1,3).

Bu bakterilerle oluşan infeksiyonlarda en önemli sorun, bakterilerin antibakteriyel kemoterapötiklere göstermiş olduğu dirençtir.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
Yardımcı Doçenti

** A.Ü. Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Bakterioloji Uzmanı

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
Profesörü

Stafilokokların antibiyotiklere duyarlılıkları zaman içerisinde değişmekte, ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin değişik servislerinde farklılıklar göstermektedir. Çok sayıda antibiyotiğe karşı direnç gösteren *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının oranının artması nedeniyle hastanemizde çeşitli klinik örneklerde izole edilen stafilokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

A.Ü. Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarında 1990 yılında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 1517 stafilokok suşu ile çalışıldı. 935'i koagülaz pozitif ve 582'si koagülaz negatif bulunan toplam 1517 stafilokok suşunun çeşitli antimikrobik ilaçlara karşı duyarlılıkları disk diffüzyon yöntemiyle araştırıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri NCCLS'nin tavsiye ettiği yöntemlere uyularak yapıldı.

Test sonuçlarının değerlendirilmesinde sadece duyarlı ve dirençli sonuçlar alındı, orta duyarlı sonuçlar değerlendirme dışında bırakıldı ve kontrol için *S. aureus* ATCC 29213 suşu kullanıldı.

Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri (OXOID) şunlardır : Penisilin, Ampisilin, Mezlosilin, Amoksisilin + Klavulanik asit, Ampisilin + Sulbaktam, Sefalotin, Sefaleksim, Sefradin, Sefuroksim, Sefaklor, Sefotaksim, Sefoperazon, Seftriakson, Seftizoksim, Settazidim, Amikasin, Netilmisin, Vankomisin, Kloramfenikol, Ko-trimoksazol, Tetrasiklin, Eritromisin, Linkomisin, Ofloksasin, Siprofloksasin.

BULGULAR

935'i koagülaz pozitif ve 582'si koagülaz negatif toplam 1517 stafilokok suşunun antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo I'de gösterilmiştir.

Penisilin, ampisilin, mezlosilin ve tetrasiklinin stafilokoklara karşı çok az etkili oldukları, Vankomisin'in ise stafilokokların hepsine etkili oldukları görüldü. Vankomisinden sonra amoksisilin + klavulanik asit, ampisilin + sulbaktam, siprofloksasin, ofloksasin, sefalotin, sefuroksim, sefotaksim, kloramfenikol, netilmisin, amikasin'in stafilokoklara en etkili kemoterapötikler oldukları görüldü.

Tablo I - 935 koagülaz pozitif ve 582 koagülaz negatif stafilokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık yüzdeleri :

Antibiyotikler	Koagülaz pozitif staf. (%)	Koagülaz negatif staf. (%)
Penisilin	8	36
Ampisilin	14	43
Mezlosilin	17	64
Amoksisilin + klavul.	98	97
Ampisilin + sulbaktam	98	94
Sefalotin	96	88
Sefaleksim	79	81
Sefradin	88	77
Sefuroksim	94	84
Sefaklor	80	81
Sefotaksim	97	87
Sefoperazon	93	86
Seftriakson	96	81
Seftizoksim	94	80
Seftazidim	96	79
Amikasin	94	89
Netilmisin	96	96
Tobramisin	91	89
Vankomisin	100	100
Kloramfenikol	93	79
Ko-trimoksazol	86	66
Tetrasiklin	52	45
Eritromisin	86	64
Linkomisin	76	56
Ofloksasin	97	90
Siprofloksasin	97	92

TARTIŞMA

Çalışmamızda penisilin grubu antibiyotiklerden penisilin G ampisilin ve mezlosilinin stafilokoklara etkisinin diğer antibakteriyellere göre en düşük olduğu görülmektedir. Penisilinlerin kullanılmaya başlandığı yıllarda *S. aureus* ve *S. epidermidisin* % 80'i penisiline duyarlıydı (11). Bugün penisiline dirençli stafilokoklar dünya çapında

yaygındır ve *S. aureus* suşlarının % 85-90'ı beta laktamaz üretimi nedeniyle penisiline dirençlidir (8).

Metisiline dirençli stafilocokların giderek artan oranda görülmesi ve dirençli suşlarla oluşan infeksiyonlar önemli bir sorun oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada *S. epidermidis*'e son 10 yıl içerisinde % 17'den % 48'e yükselen oranda Metisilin direnci geliştiği görülmektedir (9). Sultan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda Metisiline dirençli suşlarda Metisiline duyarlı olanlara göre daha yüksek oranda antibiyotik direnci tespit edilmiştir (12). Gün ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise koagülaz (+) stafilocoklarda % 25.1, koagülaz (—) stafilocoklarda ise % 44.0 oranında Metisilin'e direnç saptanmıştır (5). Çalışmamızda koagülaz negatif stafilocoklarda pozitiflere göre genellikle daha düşük oranda antibiyotik duyarlılığı görülmesi, çalışmamızdaki koagülaz negatif stafilocoklarda Metisilin direncinin daha yüksek olduğunu akla getirmektedir. Bununla birlikte Metisiline dirençli stafilocoklar invitro olarak beta laktam antibiyotiklere duyarlı bulunsalar bile beta laktam antibiyotiklerin, Metisiline dirençli suşların infeksiyonlarında kullanılmasının yararsız olduğu bildirilmektedir (1,4,5).

Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmelerine karşı beta laktamaz inhibitörü olan klavulanik asit ve sulbaktamın amoksisilin ve ampisilinle kombine edilmesiyle başarılı sonuçlar alınmıştır (11). Çalışmamızda amoksisilin+klavulanik asit koagülaz pozitif ve negatif stafilocoklara % 98-97, ampisilin+sulbaktam ise % 98-94 oranında etkili bulunmuştur. Çetin ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada amoksisilin+klavulanik asit'in % 96, ampisilin+sulbaktam'ın % 98 oranında *S. aureus*'a etkili olduğu bildirilmektedir (2). Çalışmamızda koagülaz pozitif ve negatif stafilocoklar ampisilin+sulbaktam'a % 98-94, amoksisilin+klavulanik asit'e % 98-97 oranında duyarlı saptanırken ampisiline duyarlılığın % 14-43 bulunması beta-laktamaz yapımına bağlı direnç gelişimini düşündürmektedir.

Çalışmamızda koagülaz pozitif ve negatif stafilocoklara 1. jenerasyon sefalosporinlerden sefalotin (% 96-88), 2. jenerasyondan sefu-roksim (% 94-84), 3. jenerasyondan ise sefotaksim (% 97-87) en etkili kemoterapötik olarak bulundu (Tablo D).

Çetin ve arkadaşlarının çalışmalarında sefalotin % 82, sefotaksim % 68 oranında *S. aureus*'a duyarlı bulunmuştur (2). Başka bir çalışmada *S. aureus* ve epidermidise sefuroksim % 95-93, sefotaksim % 90-84 oranında etkili olduğu bildirilmektedir (10). 1. jenerasyon sefalosporinler ve 2. jenerasyondan sefuroksimin en iyi antistafilokok aktivitesi olduğu, 3. jenerasyon sefalosporinlerin ise daha az etkili oldukları bildirilmektedir (4). Bulgularımıza göre sefalotin ve sefuroksimin stafilokoklara karşı oldukça etkili oldukları görülmüştür.

Kinolon grubu ilaçlardan siprofloksasin ve ofloksasinin koagülaz pozitif ve negatif stafilokoklara % 97 - 92 ve % 97 - 90 oranlarında etkili oldukları bulunmuştur (Tablo I). Sultan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ofloksasin ve siprofloksasine metisiline dirençli stafilokoklar için % 10.8 - 8.2, metisiline duyarlı olanlarda ise % 1.3 - 0.0 oranında direnç belirlenmiştir (12). Kinolon grubu ilaçlar metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklara karşı invitro ve invivo oldukça etkilidirler. Ancak metisiline dirençli olan ciddi infeksiyonların tedavisinde tek başına kullanılmamalı, rifampin ile kombine edilmelidir (6).

Çalışmamızda vankomsin koagülaz pozitif ve negatif stafilokoklara % 100 duyarlı bulunmuştur. Aminoglikozid grubu ilaçlardan amikasin ve netilmisin koagülaz pozitif ve negatif stafilokoklara % 94 - 89 ve % 96 - 96 oranında duyarlı bulunmuştur. Vankomisine bugüne kadar dirençli stafilokok suşu bildirilmemiştir ve metisiline dirençli ciddi stafilokok infeksiyonlarında ilk tercih edilecek ilaçtır. Endokardit olgularında vankomisin ile birlikte rifampisin veya aminoglikozid kombinasyonunun daha yararlı olacağı bildirilmektedir (6,7).

Bulgularımıza göre vankomisinden sonra, amoksisilin + klavulanik asit, ampisilin + sulbaktam, ofloksasin, siprofloksasin, sefalotin, sefuroksim, netilmisin, amikasin, kloramfenikol ve 3. kuşak sefalosporinler stafilokoklara oldukça etkili bulunmuştur. Vankomisinin yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlı olmaktadır ve bu ilaç sadece uygun alternatif olmadığı ve kesin klinik endikasyon olduğu durumlar-

da uygulanmalıdır (6). Beta laktam antibiyotikler ise stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılırken metisilin direnci mutlaka gözönünde bulundurulmalı, invitro olarak duyarlı olsalar bile metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır.

ÖZET

Çalışmamızda A.Ü. İbni Sina Hastanesinde 1990 yılında çeşitli klinik materyallerden izole edilen 935 koagülaz pozitif, 582 koagülaz negatif stafilokokun çeşitli antimikrobik ilaçlara karşı disk diffüzyon yöntemiyle duyarlılıkları araştırıldı.

Çalışmada kullanılan antibiyotikler, penisilin G, ampisilin, mezlosilin, amoksisilin + klavulanik asit, ampisilin + sulbaktam, sefalotin, sefaleksim, sefradin, sefuroksim, sefaklor, sefotaksim, sefoperazon, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, amikasin, netilmisin, tobramisin, vankomisin, kloramfenikol, ko-trimoksazol, tetrasiklin, eritromisin, linkomisin, ofloksasin, siprofloksasindir.

Vankomisin koagülaz pozitif ve negatif stafilokoklara % 100 - 100 oranında etkili bulundu. Vankomisinden sonra amoksisilin + klavulanik asit (% 98 - 97), ampisilin + sulbaktam (% 98-94), ofloksasin (% 97 - 90), siprofloksasin (% 97-92), sefalotin (% 96-88), sefuroksim (% 94-84), sefotaksim (% 97-87), kloramfenikol (% 93-79), netilmisin (% 96-96), amikasin (% 94-89), en etkili antibiyotikler olarak bulundu.

Anahtar Kelime : Stafilokok, Koagülaz, Duyarlılık

SUMMARY

The Invitro Susceptibility of Staphylococci to Various Antibiotics

In this study, the invitro susceptibility of 935 coagulase positive and 582 coagulase negative staphylococci isolated from various clinical materials in University of Ankara, İbn-i Sina Hospital in 1990, were studied by disk diffusion method.

The antibiotics used in this study are : Penicillin G, ampicillin, mezlocillin, amoxicillin-lavulanate, ampicillin-sulbactam, cephalothin, cephalixin, cephradine, cefuroxime, cefaclor, cefotaxime, cefoperazone, ceftriaxone, ceftizoxime, ceftazidime, amikacin, netilmicin, tobramycin, vancomycin, chloramphenicol, cotrimoxazole, tetracycline, erytromycin, lincomycin, ofloxacin, and ciprofloxacin.

Coagulase positive and coagulase negative staphylococci are 100 % - 100 % susceptible to Vancomycin. The other antibiotics found to be effective against coagulase positive and coagulase negative staphylococci are : amoxicillin-clavulanate (98-97 %), ampicillin-sulbactam (98-94 %), ofloxacin (97-90 %), ciprofloxacin (97-92 %), cephalothin (96-88 %), cefuroxime (94-84 %), cefotaxime (97-87 %), chloramphenicol (93-79 %), netilmicin (96-96 %) and amikacin (94-89 %).

Key Words : Staphylococcus, coagulase, susceptibility.

KAYNAKLAR

1. Archer GL : Staphylococcus epidermidis and other coagulase negative staphylococci. Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd Edition (Ed : Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE) da New York, Churchill-Livingstone. s : 1511, 1990.
2. 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 penisinlere ve ofloksasine duyarlılıkları. ANKEM Dergisi 1 (4) : 423-28, 1987.
3. Davies AJ : Coagulase negative staphylococcal infections. British Medical Journal Vol : 290. pp : 1230-31, 1987.
4. Goldberg DM : The Cephalosporins. The Med. Clinics of North America Update on Antibiotics I. Ed : Conover BA, W.B. Saunders Company West Washington Square, Philadelphia, Pennsylvania, Vol : 71, Num : 6, 1113-1133, 1987.
5. Gün H Özinel MA Yenen OŞ : Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda methicillin direnci. Türk Mikrobiyoloji Cem. Dergisi. 20 (3-4) : 211-215, 1990.
6. Hackbarth CJ and Chambers HF : Methicillin-Resistans Staphylococci : Detection Methods and Treatment of Infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol : 33, No : 7; 995-999, 1989.
7. Levine JF : Vancomycin. The Med. Clinics of North America Update on Antibiotics I. Ed : Conover BA W.B. Saunders Company West Washington Square, Philadelphia, Pennsylvania, Vol : 71, Num : 6, 1135-45, 1987.

8. Moellering RC : Beta-lactamase Inhibition : Therapeutic Implications in Infectious Disease-an Overview. *Reviews of Infectious Diseases* vol : 13 (suppl. 9) : s 723-6, 1991.
9. Moller JK : Observations on multiple drug resistance in coagulase negative staphylococci isolated in hospitals from 1975 to 1985. *J. Hosp. Infect.* 11 : 26, 1988.
10. Noone P Sage R Guimaraes MA : The in vitro Activity of Betalactam Antibiotics against Hospital Pathogens. *Scand J. Infect. Dis.* 20 : 461, 1988.
11. Parry MF : The penicillins. *The Medical Clinics of North America Update on Antibiotics*. 1. Ed : Conover B.A., W.B. Saunders Company West Washington Square, Philadelphia, Pennsylvania, Vol : 71, Num : 6, 1093-1112, 1987.
12. Sultan N Türet S İmir T : Metisiline dirençli stafilokokların antibiotik dirençliliklerinin incelenmesi. *Mikrobiyal Bult.* 25 : 227-234, 1991.
13. Waldvogel FA : *Staphylococcus aureus (including toxic shock syndrome)*. *Principles and Practice of Infections Diseases*, 3rd Edition (Ed : Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE) da New York, Churchill-Livingstone, s : 1489, 1990.