

DİŞ ÇÜRÜĞÜ KAVİTESİNDEN İZOLE EDİLEN VİRİDANS STREPTOKOKLAR VE ESKİ / YENİ NESİL ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

VIRIDANS STREPTOCOCCI ISOLATED FROM DENTIN CARIES AND THEIR SUSCEPTIBILITIES TO COMMON AND NEW GENERATION ANTIBIOTICS

Gülçin AKCA¹

Güven KAYAOĞLU²

Ahmet Eralp AKCA³

Nedim SULTAN⁴

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı çürük kavitesinden izole edilen viridans streptokoklarının sık kullanılan (penisilin, ampisilin, ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanat, eritromisin, tetrasiklin, sefaklor, klindamisin) ve yeni nesil (linezolid, kinupristin/dalfopristin) antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının test edilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Dentin çürüğü kavitesinden toplanan örnekler RTF solüsyonu içerisinde dağıtıldı, katı besiyerlerine ekilerek çoğaltıldı ve saf kolonileri elde edildi. Geleneksel mikrobiyolojik tanımlama testleri ve biyokimyasal profillerine göre tür tiplendirme yoluyla viridans streptokok grubuna ait 62 köken tanımlandı: *S. anginosus* (2), *S. constellatus* (3), *S. intermedius* (3), *S. mutans* (12), *S. sobrinus* (7), *S. mitis* (15), *S. oralis* (5), *S. sanguinis* (6) ve *S. salivarius* (9). Saf kültürler katı besiyerine ekilerek Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik diskleri etrafında oluşan inhibisyon çapları değerlendirildi.

Bulgular: Tüm kökenlerin amoksisilin/klavulanat, ampisilin/sulbaktam, linezolid ve kinupristin/dalfopristine duyarlı olduğu görüldü. Kökenlerin % 27'si penisiline, % 27'si ampisiline, % 39'u tetrasikline, % 21'i eritromisine, % 19'u sefaklor ve % 24'ü klindamisine karşı yüksek oranda dirençli bulundu. Direnç en sık olarak *S. mitis* türünde görüldü. *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguinis* ve *S. salivarius* kökenlerinde çoklu antibiyotik direnci görüldü. Penisilin-ampisilin-sefaklor çoklu direnci sık bulundu.

Sonuç: Sık kullanılan antibiyotiklere karşı bakteriyel direnç dikkat çekicidir. β-laktamaz inhibitörü içeren amoksisilin/klavulanat ve ampisilin/sulbaktam ve yeni nesil antibiyotiklerden linezolid ve kinupristin/dalfopristin, viridans streptokoklarına karşı güvenilir antimikrobiallerdir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, enfeksiyon, odontojenik

SUMMARY

Objective: To investigate the susceptibility to common (penicillin, ampicillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate, erythromycin, tetracycline, cefaclor, clindamycin) and new antibiotics (linezolid, quinupristin/dalfopristin) of viridans streptococci isolated from carious lesions.

Material and Method: Samples taken from dentin caries were maintained in RTF solution, cultured on agar plates and pure colonies were isolated. Through conventional and biochemical methods 62 strains that belonged to viridans group streptococcus were identified: *S. anginosus* (2), *S. constellatus* (3), *S. intermedius* (3), *S. mutans* (12), *S. sobrinus* (7), *S. mitis* (15), *S. oralis* (5), *S. sanguinis* (6) and *S. salivarius* (9). Pure cultures were seeded onto agar plates, and using Kirby-Bauer disc diffusion method inhibition zones around antibiotic discs were evaluated.

Results: All strains were susceptible to amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam, linezolid and quinupristin/dalfopristin. Resistance frequency among all tested strains were: penicillin: 27 %, ampicillin: 27 %, tetracycline: 39 %, erythromycin: 21 %, cefaclor: 19 % and clindamycin: 24 %. *S. mitis* was the species most-associated with resistance. Multiple antibiotic resistance was found for *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguinis* and *S. salivarius*. Multiple resistance to penicillin-ampicillin-cefacylor was common.

Conclusion: Reduced susceptibility to commonly used antibiotics is striking. β-lactamase-containing antibiotics amoxicillin/clavulanate and ampicillin/sulbactam, and new-generation antibiotics linezolid and quinupristin/dalfopristin are reliable antimicrobials against viridans streptococci.

Key Words: Antibiotic resistance, infection, odontogenic

Makale Gönderiliş Tarihi : 19.04.2010

Yayına Kabul Tarihi : 05.10.2010

¹Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Dr.

²Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti Anabilim Dalı, Dr.

³GATA Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Periodontoloji Anabilim Dalı, Uzman Dr.

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

GİRİŞ

Viridans streptokokları, fakültatif-anaerob, katalaz-negatif, zincir şeklinde sıralanmış gram-pozitif koklar olup kanlı agarda alfa-hemoliz yaparlar. Viridans streptokoklarının insanda görülen türleri 5 grup içerisinde sınıflandırılmıştır: Mutans grubu (*S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. cricetus*, *S. rattii*), Salivarius grubu (*S. salivarius*, *S. vestibularis*, *S. infantarius*), Anginosus grubu (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*), Sanguinis grubu (*S. sanguinis*, *S. parvasanguinis*, *S. gordonii*) ve Mitis grubu (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. cristatus*, *S. infantis*, *S. perois*)⁶.

Viridans streptokokları ağız, üst solunum yolu ve gastro-intestinal sistemin normal florasında bulunurlar. Ancak, dolaşıma karışıklarında patojenik olabilirler. Dental işlemler (cerrahi, periodontal ve endodontik tedavi) sırasında meydana gelen bakteriyemide sıklıkla bulunurlar^{17,29}. Bunun yanı sıra, kalp kapakçığı problemlili hastalarda enterokoklar ve stafilokoklarla birlikte bakteriyel endokardite yol açan başlıca bakterilerdendir^{2,5,33}. Bilindiği üzere diş çürüğü pulpa enfeksiyonunun en sık nedenidir. Çürük kavitesinde yer alan mikroorganizmalar (örn: Streptokoklar, Laktobasiller, Aktinomiçes, Neisseria, Veillonella ve diğerleri) pulpa ve periradiküler hastalıklar için potansiyel etiyolojik ajanlardır. Bunlar arasından viridans streptokoklarının endodontik enfeksiyonlarda rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Viridans streptokokları nekrotik pulpalı ve periradiküler lezyonlu dişlerin²⁵ ve daha sık olarak da endodontik tedaviye rağmen iyileşmeyen inatçı periradiküler lezyonlu dişlerin kök kanal örneklerinde tespit edilmiştir^{18,20}. Viridans streptokokları, bu durumda *Enterococcus faecalis*'ten sonra en sık kültüre edilen bakteri grubudur²⁰. Ağrısız seyirli bu kronik tabloların yanı sıra odontojenik kaynaklı abselerde ve osteomyelitte viridans streptokokları yine sıklıkla bulunmaktadır^{9,12,13,19,21,22,27,31}.

Günümüzde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı sayesinde enfektif endokardit, perikardit, mediastinit, torasik empiyem veya çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan septik şok gibi ciddi komplikasyonlar daha az görülmektedir. Bu tür komplikasyonların önlenmesinde ve bunlara ek olarak profilaktik rejimlerde ve baş-boyun bölgesi enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih olarak penisilin

ve sıklıkla sefalosporin, makrolid, linkozamid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak, sık kullanılan bu antibiyotiklere karşı son zamanlarda viridans streptokoklarının artan direnç eğilimi endişe yaratmaktadır. Özellikle penisilin, klindamisin, makrolidler (eritromisin, azitromisin), tetrasiklin, doksisisiklin gibi antibiyotiklere karşı belirgin direnç bildirilmiştir^{12,13,16,19,21,27,31}. Mevcut antibiyotiklere karşı gelişen bakteri direnci, etkili olabilecek yeni antibiyotikler arayışına yol açmıştır. Linezolid ve kinupristin/dalfopristin, bu arayışlar sonucunda bulunmuş bakteride protein sentezi inhibisyonu yapan iki yeni nesil antibiyotiktir.

Bu çalışmanın amacı viridans streptokoklarının sık kullanılan (penisilin, ampisilin, ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanat, eritromisin, tetrasiklin, sefaklor, klindamisin) ve yeni nesil antibiyotiklere (linezolid, kinupristin/dalfopristin) karşı duyarlılığının test edilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çürük dentin örneklerinin alınması

Klinik ve radyografik olarak dentin çürüğü olduğu tespit edilen 67 hastanın çürük lezyonundan örnek alındı. Anestezinin ardından diş lastik örtü ile izole edildi ve gevşek çürük lezyonu ekskavatörle uzaklaştırıldı. Ekskavatörle kaldırılamayan ancak belirgin şekilde yumuşamış dentin mikromotora takılmış steril çelik rond frezle alınarak 3 ml 'indirgenmiş taşıma solüsyonu' (Reduced Transport Fluid; RTF)²⁸ içerisine aktarıldı ve bekletilmeden mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Viridans streptokokların izolasyonu ve tanımlanması

RTF solüsyonu içinde getirilen örnekler 1 dakika vorteks ile karıştırıldı. Örnekler, Mutans grubu bakterilerin izolasyonu için triptik soy, maya özütü, L-sistein, sukroz, basitrasin agar (TYCSB) besiyerine³⁰, diğer viridans streptokokların izolasyonu için % 5 koyun kanı içeren triptik soy agar besiyerine ekilerek % 5 CO₂'li etüvde 37°C'de 48-72 saat enkübasyona bırakıldı. Enkübasyon sonunda üreyen koloniler her iki grup için de belirtilen besiyerleri kullanılarak saflaştırıldı. Mutans grubu bakterilerin TYCSB agar-daki koloni tiplerine göre *S. mutans* ve *S. sobrinus* türleri belirlendi. Tüm saf koloni olarak izole edilen

streptokoklar koloni morfolojileri, gram boyanma özellikleri, katalaz testi gibi geleneksel mikrobiyolojik tanımlama testleri ile incelendi. Enzimatik/biyokimyasal profillerine göre tür düzeyinde tiplendirme için ticari API20 Strep kiti (bioMérieux, Marcy l'Étoile, Fransa) kullanıldı. Sonuçlar, üretici firmanın önerisine göre API Plus bioMérieux bilgisayar programı yardımıyla tanımlandı ve bakteriler tür düzeyinde tiplendirildi.

Antibiyotik duyarlılık testi

Beyin-kalp infüzyon buyyonu içeren tüplerde bir gece üretilen izolatlar penisilin (10 U), ampisilin (10 µg), ampisilin/sulbaktam (20 µg), amoksisilin/klavulanat (30 µg), eritromisin (15 µg), tetrasiklin (30 µg), sefaklor (30 µg), klindamisin (2 µg), linezolid (30 µg), kinupristin/dalfopristin (15 µg) grubu antibiyotiklere karşı test edildi. Bakterilerin saf kültürlerinden 0.5 McFarland eşeli esas alınarak süspansiyonlar hazırlandı. Bu bakteri süspansiyonlarına batırılan steril pamuklu eküvyon yardımıyla, TYCSB agar besiyerine (Mutans grubu için) ve % 5 koyun kanı içeren triptik soy agar besiyerine (diğer viridans grupları için) bakteri ekimi yapılmıştır. Seçilen antibiyotik diskleri (Oxoid, İngiltere) bekletilmeden agar yüzeyine yerleştirilip Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıkları test edildi. Diskler etrafında oluşan inhibisyon bölgelerinin çapları Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI)³ kriterlerine göre değerlendirilerek bakteriler duyarlı (S), orta duyarlı (I) veya dirençli (R) olarak kategorize edildi.

BULGULAR

67 hastadan alınan örneklerden üçünde bakteri türü yapılan testler ile tanımlanamadı. Ayrıca, 4 örnekten izole edilen bakteri türlerinin viridans streptokok grubundan olmadığı saptandı (1 adet *Pedococcus pentosaceus*, 2 adet *Abiotrophia adiacens* ve 1 adet *Aerococcus viridans*). Bu nedenle bu 7 bakteri çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 60 hasta örneğinden 62 adet viridans streptokok grubuna ait köken izole edildi: 2 adet *S. anginosus* (% 3), 3 adet *S. constellatus* (% 5), 3 adet *S. intermedius* (% 5), 12 adet *S. mutans* (% 19), 7 adet *S. sobrinus* (% 11), 15 adet *S. mitis* (% 24), 5 adet *S. oralis* (% 8), 6 adet *S. sanguinis* (% 10) ve 9 adet *S. salivarius* (% 15).

İncelenen tüm viridans grubu streptokoklarının amoksisilin/klavulanat, ampisilin/sulbaktam, linezolid ve kinupristin/dalfopristine duyarlı olduğu görüldü. Mutans grubu streptokoklardan *S. mutans* kökenlerinin tetrasiklin hariç tüm antibiyotiklere, *S. sobrinus* kökenlerinin ise tüm antibiyotiklere duyarlı olduğu tespit edildi. Diğer 4 gruptaki türlerin geleneksel antibiyotiklere değişken oranlarda duyarlılık gösterdiği bulundu. Deney sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir. Test edilen tüm izolatların yaklaşık % 27'si penisiline, % 27'si ampisiline, % 39'u tetrasikline, % 21'i eritromisine, % 19'u sefaklor ve % 24'ü klindamisine karşı yüksek oranda dirençli bulundu.

Beş bakteri türünde çoklu antibiyotik direnci bulundu. Anginosus grubundaki *S. intermedius* kökenlerinin bir tanesinde penisilin, ampisilin, tetrasiklin, sefaklor ve klindamisine direnç görüldü. Mitis grubunda *S. mitis* kökenleri arasında 6 kökenin aynı anda penisilin, ampisilin, eritromisin ve klindamisin'e dirençli olduğu ve bu 6 kökenden 3'ünün ek olarak sefaklor da dirençli olduğu görüldü. *S. oralis* kökenlerinin 2 tanesinde penisilin, ampisilin, eritromisin ve sefaklor direnci olduğu, 3 tanesinde ise tetrasiklin ve klindamisin direnci olduğu bulundu. Sanguinis grubunda *S. sanguinis* kökenlerinden 2 tanesinde penisilin, ampisilin, eritromisin ve sefaklor karşı, diğer 2 tanesinde ise tetrasiklin ve klindamisine karşı çoklu direnç olduğu görüldü. Salivarius grubunda ise *S. salivarius* kökenleri arasında 4 tanesinin penisilin, tetrasiklin ve sefaklor dirençli olduğu, bu 4 kökenden 3 tanesinin ek olarak ampisiline de dirençli olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana bulgusu, viridans streptokokların sık kullanılan antibiyotiklerin çoğuna farklı oranlarda direnç gösterdikleridir. Yeni nesil antibiyotiklere (linezolid ve kinupristin/dalfopristin) ve sık kullanılan antibiyotiklerden β-laktamaz inhibitörü içerenlere (amoksisilin/klavulanat ve ampisilin/sulbaktam) karşı direnç görülmemiştir.

Penisilin ve ampisilin günümüzde sıklıkla kullanılan β-laktam türü antibiyotiklerdir. β-laktam antibiyotikleri bakteri hücre membranında peptidoglikan çapraz bağlanmasını sağlayan enzimi (DD transpep-

Tablo I. Test edilen viridans streptokoklarının antibiyotik duyarlılıkları, duyarlı (S), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) kategorilerine ayrılarak gösterilmiştir. Belirtilen değerler test edilen izolatların % kaçının ilgili kategoriye girdiğini ifade etmektedir. Tam olmayan sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır. Parantez içerisindeki değer izolat sayısıdır.

			Penisilin	Ampisilin	Amoksisilin/ Klavulanat	Ampisilin/ Sulbactam	Tetrasiklin	Eritromisin	Sefaktor	Klindamisin	Linezolid	Kinupristin/ Dalifopristin	
Anginosus grubu	S. anginosus (n=2)	S	100 (2)	100 (2)	100 (2)	100 (2)	100 (2)	100 (2)	100 (2)	50 (1)	100 (2)	100 (2)	
		I	-	-	-	-	-	-	-	50 (1)	-	-	
		R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	S. constellatus (n=3)	S	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	33 (1)	100 (3)	100 (3)
		I	-	-	-	-	-	-	-	-	67 (2)	-	-
		R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S. intermedius (n=3)	S	67 (2)	67 (2)	100 (3)	100 (3)	67 (2)	100 (3)	67 (2)	67 (2)	67 (2)	100 (3)	100 (3)
		I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		R	33 (1)	33 (1)	-	-	33 (1)	-	33 (1)	33 (1)	33 (1)	-	-
Mutans grubu	S. mutans (n=12)	S	100 (12)	100 (12)	100 (12)	100 (12)	83 (10)	100 (12)	100 (12)	100 (12)	100 (12)	100 (12)	
		I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		R	-	-	-	-	17 (2)	-	-	-	-	-	
	S. sobrinus (n=7)	S	100 (7)	100 (7)	100 (7)	100 (7)	100 (7)	100 (7)	100 (7)	100 (7)	100 (7)	100 (7)	
		I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mitis grubu	S. mitis (n=15)	S	47 (7)	40 (6)	100 (15)	100 (15)	33 (5)	53 (8)	73 (11)	60 (9)	100 (15)	100 (15)	
		I	-	-	-	-	-	-	7 (1)	-	-	-	
		R	53 (8)	60 (9)	-	-	67 (10)	47 (7)	20 (3)	40 (6)	-	-	
	S. oralis (n=5)	S	60 (3)	60 (3)	100 (5)	100 (5)	40 (2)	60 (3)	60 (3)	40 (2)	100 (5)	100 (5)	
		I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		R	40 (2)	40 (2)	-	-	60 (3)	40 (2)	40 (2)	60 (3)	-	-	
Sanguinis grubu	S. sanguinis (n=6)	S	67 (4)	67 (4)	100 (6)	100 (6)	33 (2)	67 (4)	67 (4)	50 (3)	100 (6)	100 (6)	
		I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		R	33 (2)	33 (2)	-	-	67 (4)	33 (2)	33 (2)	50 (3)	-	-	
Salivarius grubu	S. salivarius (n=9)	S	56 (5)	67 (6)	100 (9)	100 (9)	56 (5)	78 (7)	56 (5)	78 (7)	100 (9)	100 (9)	
		I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		R	44 (4)	33 (3)	-	-	44 (4)	22 (2)	44 (4)	22 (2)	-	-	

tidaz) bloke ederek hücre duvarı sentezini engeller ve ardından hücre lizisine neden olur. Penisilin nispeten dar-spektrumlu bir antibiyotik olup esasen gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir. Ampisilin, penisiline yakın bir gruptur. Ancak, yapısına amino grubunun eklenmesiyle (aminopenisilin) etki spektrumu genişlemiş, gram-pozitiflerin yanısıra bazı gram-negatiflere karşı da etkili olabilen, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Çalışmada aynı türlerin ve hatta çoğu durumda aynı kökenin her iki antibiyotiğe de direnç-

li olduğu görülmüştür. Bu durum, iki antibiyotik grubunun etki mekanizmasının birbirine benzer olmasıyla açıklanabilir. Test edilen tüm izolatların yaklaşık % 27'si penisilin ve ampisiline karşı direnç gösterdi. Odontojenik enfeksiyonlardan izole edilen viridans streptokoklarına karşı penisilin etkinliği üzerine değişik bulgular vardır^{12,19,21,27,31}. Çalışmamızın sonuçları, sırasıyla % 23 ve % 31 direnç bulunan iki çalışmanın sonuçlarına yakındır^{12,27}. Ampisilin için ise genelde penisiline olandan daha düşük direnç ora-

nı bildirilmiştir¹³. Bizim çalışmamızın sonucu bildirilen orandan (% 15)¹³ daha yüksektir.

β -laktam türü antibiyotikler olan amoksisilin ve ampisilin, β -laktamaz üreten bakterilerce parçalanarak etkisiz hale gelebilmektedirler. Bu nedenle bunlara β -laktamaz inhibitörü klavulanat ve sulbaktam eklenerek sırasıyla amoksisilin/klavulanat ve ampisilin/sulbaktam antibiyotikleri üretilmiştir. Çalışmada bu iki antibiyotiğe karşı direnç görülmemiştir. Bu durum, çalışmada görülen penisilin ve ampisiline karşı direncin muhtemelen bakteriyel β -laktamaz enzimlerinden dolayı olduğunu düşündürmektedir. Daha önce viridans streptokokları üzerinde yapılmış çalışmalarda bu iki antibiyotiğin minimum inhibisyon konsantrasyonlarının (MİK) birbirine yakın⁴ ve antimikrobiyal etkinliklerinin iyi olduğu bildirilmiştir^{13,16,27}. Bulgularımız bu çalışmalarla uyumludur.

Tetrasiklin geniş-spektrumlu bir antibiyotiktir. Pek çok gram-pozitif ve negatif bakteriye etki eder. Etki mekanizması, translasyonun inhibe edilerek hücre çoğalmasının engellenmesidir; yani protein sentez inhibisyonudur. Ancak, çalışmamızda çok sayıda kökenin tetrasikline dirençli olduğu görüldü. Bu durum, günümüzde tetrasikline artan dirençle uyumlu bir bulgudur. Test edilen tüm izolatların yaklaşık % 39'u tetrasikline karşı dirençli bulundu. Bu değer, tetrasikline karşı viridans streptokoklarınca yüksek oranda direnç olduğu saptanan iki çalışmanın sonuçlarının (sırasıyla % 33 ve % 52) arasındadır^{10,23}.

Eritromisin bir makrolid antibiyotiktir. Etki spektrumu penisilinden biraz daha geniştir ve esasen gram-pozitiflere karşı etkilidir. Bakteride protein sentez inhibisyonu meydana getirerek özellikle yüksek dozlarda bakterisidal etki göstermektedir. Çalışmada eritromisine karşı direnç Mitis, Sanguinis ve Salivarius gruplarınca gösterildi. Çalışmamızda eritromisine karşı bulunan yaklaşık % 21 oranında direnç, diğer çalışmalarla uyumludur^{13,23,24}. Odontojenik enfeksiyonlardan izole edilen viridans streptokok kökenlerinden penisiline karşı dirençli olanlarının eritromisine karşı da dirençli olduğunu bildiren bir başka çalışma ile de benzerlik mevcuttur¹²; çalışmamızda da penisilin ve eritromisin direnci pek çok kökende birlikte görüldü.

Sefaklor ikinci nesil sefalosporinlerdendir. Penisilin ve ampisilin gibi bir β -laktam antibiyotiktir, do-

layısıyla bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder. Pek çok gram-pozitif ve negatif bakteriye etki ediyor olmasıyla geniş-spektrumlu bir antibiyotiktir. Bu çalışmada penisilin ve ampisiline dirençli türler benzer şekilde sefaklorlara da dirençli bulundu. Bunun nedeni etki mekanizmalarının benzer olmasıdır. Bir çalışmada, sefaklorun penisilin-dirençli viridans streptokok kökenlerine karşı etkisiz kaldığı bildirilmektedir¹. Çalışmamız bunu kısmen desteklemektedir. Ancak bulgularımız, viridans streptokoklarının da dahil olduğu bir grup aerobik ve anaerobik bakteriye karşı sefaklorun penisilin, eritromisin ve klindamisinden daha az etkili olduğunu bildiren bir çalışma ile uyumlu değildir⁷; çalışmamızda sefaklorlara karşı, bahsedilen antibiyotiklerden daha az veya benzer sayıda kökende direnç görüldü (% 19).

Klindamisin, bakteriostatik etkili bir linkozamid antibiyotiktir. Protein sentezi inhibitörüdür. Esasen anaerobik enfeksiyonlarda endikedir. Aerobik gram-pozitif koklar (streptokoklar, stafilokoklar) ve anaerobik gram-negatif rodalara (porfiromonas, füzobakteriler, prevotella) karşı etkilidir. Çalışmamızda, Mutans grubu ve orta duyarlı Anginosus grubu türleri dışında kalan tüm gruplar klindamisine karşı dirençli kökenler içermiştir. Çalışmamızda test edilen tüm izolatların yaklaşık % 24'ü klindamisine direnç göstermiştir; bu değer ağız içinden veya odontojenik enfeksiyonlardan izole edilen viridans streptokokları ile yapılmış daha önceki çalışmaların verilerine oldukça yakındır^{21,23,27}.

Linezolid ve kinupristin/dalfopristin, bakteride protein sentezi inhibisyonu yapan iki yeni nesil antibiyotiktir. Linezolid, oksazolidinon sınıfı bir antibiyotik olup streptokoklar, vankomisin-rezistan enterokoklar (VRE) ve metisilin-rezistan *Staphylococcus aureus* (MRSA) da dahil olmak üzere pek çok Gram-pozitif patojene karşı etkilidir. Kinupristin ve dalfopristin esasen streptogramin sınıfı iki ayrı antibiyotiktir. Kinupristin/dalfopristinin kombinasyonu sinerjistik etki oluşturur; her iki antibiyotik tek başına bakteriostatik etki gösterirken, kombinasyonları bakterisidaldir. Kinupristin/dalfopristin özellikle stafilokok ve vankomisin-rezistan *Enterococcus faecium* enfeksiyonları tedavisinde etkilidir. Bu çalışmada test edilen kökenlerin hiçbiri linezolid ve kinupristin/dalfopristine direnç göstermemiştir. Bu bulgu ön-

ceki çalışmalarda bildirilen yüksek etkinlikle uyumludur^{8,26}. Ancak kinupristin/dalfopristine karşı test edilen viridans streptokoklarının hemen hemen yarısının dirençli olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur^{14,15}. Bu çalışmalardan birinde, kinupristin/dalfopristinin henüz klinik kullanımda olmamasına rağmen bu kadar yüksek direnç oranı görülmesi bu antibiyotiğin hayvancılıkta uzun yıllardır kullanılıyor olmasına bağlanmıştır¹⁵.

Bu çalışmanın bulgularına göre dirençli türlerin başında *S. mitis* gelmektedir; penisilin, ampisilin, tetrasiklin ve eritromisine karşı direnç en çok bu türün kökenlerinde görüldü. Bu bulgu önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur^{1,11,16,23,32}. Bunun yanısıra çoklu antibiyotik direnci yine en sıklıkla *S. mitis* kökenlerinde saptandı. Bu durum, bu bakteriye bağlı enfeksiyonların ampirik tedavisinde zorluk yaşanacağına işaret etmektedir.

Bu çalışmanın bulgularına göre test edilen viridans streptokoklar sık kullanılan antibiyotiklere karşı gözardı edilmeyecek derecede dirençli bulunmuşlardır. Direnç gösterilen antibiyotikler diş hekimliğinde profilaksi amacıyla veya odontojenik/periodontal kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdir. β -laktamaz inhibitörü içeren amoksisilin/klavulanat ve ampisilin/sulbaktam ve yeni nesil antibiyotiklerden linezolid ve kinupristin/dalfopristine karşı direnç görülmemesi sevindiricidir. Burada elde edilen sonuçlardan yola çıkarak odontojenik kaynaklı ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde amoksisilin/klavulanat ve ampisilin/sulbaktam kullanılması tavsiye edilebilir. Diğer taraftan, muhtemel operasyon alanından veya drene olan abseden bakteriyolojik örneklemeye yapılarak etken mikroorganizmaların ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının önceden test edilmesi ve uygun antibiyotiğin seçilmesi en ideal yaklaşım olacaktır. Ampirik tedavinin tersine, hedefli antibiyotik tedavi dar-spektrumlu antibiyotik kullanımını içereceğinden normal flora daha az etkilenecek ve ayrıca dirençli köken gelişimi riski azalacaktır. Linezolid ve kinupristin/dalfopristin ise, bu çalışmada da gösterildiği gibi, çoklu antibiyotik direnci gösteren streptokoklar ve bunun yanısıra MRSA ve vankomisin-dirençli enterokok enfeksiyonları gibi ciddi durumlar için akılda tutulmalı ve

çok gerekli durumlarda tercih edilmelidir. Odontojenik enfeksiyonların ampirik tedavisinde ilk başvurulacak antibiyotikler β -laktamaz içeren β -laktam antibiyotikler olmalı linezolid ve kinupristin/dalfopristin kullanımına enfeksiyon alanından yapılacak kültür ve antibiogram sonuçlarına göre karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alcaide F, Liñares J, Pallares R, Carratala J, Benitez MA, Gudiol F, Martin R. In vitro activities of 22 beta-lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood. Antimicrob Agents Chemother 39: 2243-2247, 1995.
2. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. Am J Med 97: 256-264, 1994.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement. CLSI/NCCLS document M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2005.
4. Demby LM, Roberts JC, Schock KD, Marino SP, Farrel PA, Andriole VT. Comparison of in vitro activity of trovafloxacin against gram-positive and gram-negative organisms with quinolones and beta-lactam antimicrobial agents. Diagn Microbiol Infect Dis 31: 301-311, 1998.
5. Douglas CW, Heath J, Hampton KK, Preston FE. Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis. J Med Microbiol 39: 179-182, 1993.
6. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. Clin Microbiol Rev 15: 613-630, 2002.
7. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Comparison of E test and agar dilution methods for determining antibiotic susceptibilities of anaerobic bacteria and viridans streptococci isolated from blood. Anaerobe 4: 29-33, 1998.
8. Han XY, Kamana M, Rolston KV. Viridans streptococci isolated by culture from blood of cancer patients: clinical and microbiologic analysis of 50 cases. J Clin Microbiol 44: 160-165, 2006.
9. Huang TT, Tseng FY, Yeh TH, Hsu CJ, Chen YS. Factors affecting the bacteriology of deep neck infection: a retrospective study of 128 patients. Acta Otolaryngol 126: 396-401, 2006.
10. Keleş E, Aral M, Alp HC. Antibiotic sensitivities of Streptococcus pneumoniae, viridans streptococci, and group A hemolytic streptococci isolated from the maxillary and ethmoid sinuses. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 16: 18-24, 2006.
11. Kerawala M, Ambler JE, Lee PY, Drabu YJ. In vitro activity of gemifloxacin (SB-265805) compared to eleven other antimicrobial agents against streptococcal isolates, excluding Streptococcus pneumoniae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 20: 271-275, 2001.

12. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90: 600-608, 2000.
13. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of gram-positive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol* 17: 132-133, 2002.
14. Lindgren M, Jalava J, Rantakokko-Jalava K, Meurman O. In vitro susceptibility of viridans group streptococci isolated from blood in southwest Finland in 1993-2004. *Scand J Infect Dis* 39: 508-513, 2007.
15. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ, Chen YC, Lu JJ, Wu JJ, Ho SW. Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 3374-3380, 2000.
16. Maestre JR, Bascones A, Sánchez P, Matesanz P, Aguilar L, Giménez MJ, Pérez-Balcaño I, Granizo JJ, Prieto J. Odontogenic bacteria in periodontal disease and resistance patterns to common antibiotics used as treatment and prophylaxis in odontology in Spain. *Rev Esp Quimioter* 20: 61-67, 2007.
17. Maestre Vera JR, Gómez-Lus Centelles ML. Antimicrobial prophylaxis in oral surgery and dental procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12: E44-52, 2007.
18. Noda M, Komatsu H, Inoue S, Sano H. Antibiotic susceptibility of bacteria detected from the root canal exudate of persistent apical periodontitis. *J Endod* 26: 221-224, 2000.
19. Pigrau C, Almirante B, Rodriguez D, Larrosa N, Bescos S, Raspall G, Pahissa A. Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28: b317-323, 2009.
20. Pinheiro ET, Gomes BP, Ferraz CC, Sousa EL, Teixeira FB, Soza-Filho FJ. Microorganisms from canals of root-filled teeth with periapical lesions. *Int Endod J* 36: 1-11, 2003.
21. Poeschl PW, Spusta L, Russmueller G, Seemann R, Hirschl A, Poeschl E, Klug C, Ewers R. Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and its clinical impact on severe deep space head and neck infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 110: 151-156-2010.
22. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Oral Maxillofac Surg* 64: 1377-1380, 2006
23. Rozkiewicz D, Daniluk T, Sciepek M, Zaremba ML, Cylwik-Rokicka D, Luczaj-Cepowicz E, Milewska R, Marczuk-Kolada G, Stokowska W. Prevalence rate and antibiotic susceptibility of oral viridans group streptococci (VGS) in healthy children population. *Adv Med Sci* 51 Suppl 1: 191-195, 2006.
24. Seppälä H, Haanperä M, Al-Juhaish M, Järvinen H, Jalava J, Huovinen P. Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of viridans group streptococci from normal flora. *J Antimicrob Chemother* 52: 636-644, 2003.
25. Siqueira JF Jr, Rôças IN, Souto R, de Uzeda M, Colombo AP. Actinomyces species, streptococci, and Enterococcus faecalis in primary root canal infections. *J Endod* 28: 168-172, 2002.
26. Simonsen GS, Bergh K, Bevanger L, Digranes A, Gaustad P, Melby KK, Høiby EA. Susceptibility to quinupristin-dalfopristin and linezolid in 839 clinical isolates of Gram-positive cocci from Norway. *Scand J Infect Dis* 36: 254-258, 2004.
27. Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzer U, Mack D. In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 4019-4021, 2002.
28. Syed SA, Loesche WJ. Survival of human dental plaque flora in various transport media. *Appl Microbiol* 24: 638-644, 1972.
29. Takai S, Kuriyama T, Yanagisawa M, Nakagawa K, Karasawa T. Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99: 292-298, 2005.
30. Van Palenstein Helderma WH, Ijsseldijk M, Huis in 't Veld JH. A selective medium for the two major subgroups of the bacterium Streptococcus mutans isolated from human dental plaque and saliva. *Arch Oral Biol* 28: 599-603, 1983.
31. Warnke PH, Becker ST, Springer IN, Haerle F, Ullmann U, Russo PA, Wiltfang J, Fickenscher H, Schubert S. Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. *J Craniomaxillofac Surg* 36: 462-467, 2008.
32. Westling K, Julander I, Ljungman P, Jalal S, Nord CE, Wretling B. Viridans group streptococci in blood culture isolates in a Swedish university hospital: antibiotic susceptibility and identification of erythromycin resistance genes. *Int J Antimicrob Agents* 28: 292-296, 2006.
33. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Palasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 139 Suppl:3S-24S, 2008

Yazışma Adresi

Dr. Güven KAYAOĞLU,
Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi
Restoratif Dış Tedavisi ve Endodonti Anabilim Dalı, Ankara
e-posta: guvenk@gazi.edu.tr

boş