

# MİKROBİYOLOJİK KANITLI HASTANE KÖKENLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS BAKTEREMİLERİNDE DİRENÇ PATERNLERİ: 2001-2005 YILLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Oğuz Reşat SİPAHİ\*, Hüsnü PULLUKÇU\*, Şöhret AYDEMİR\*\*, Meltem TAŞBAKAN\*,  
Alper TUNGER\*\*, Bilgin ARDA\*, Tansu YAMAZHAN\*, Sercan ULUSOY\*

\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

\*\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

## ÖZET

Hastanemizde 2001-2005 yılları arasında mikrobiyolojik kanıtlı hastane kökenli bakteremi etkeni olarak soyutlanan *Staphylococcus aureus* kökenlerinin direnç paternlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Metisilin direnci 2001'de % 73.8 iken 2005'de % 55.3 olmuştur. 2001-2002 ve 2004-2005 dönemleri karşılaştırıldığında metisilin, gentamisin, levofloksasin, eritromisin ve klindamisin direncinde istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) azalma saptanmıştır. 2003 bütçe uygulama talimatı sonrasında metisilin ve diğer antibiyotiklere karşı dirençteki istatistiksel olarak anlamlı düşüş uygulamanın yalnızca antibiyotik harcamalarında düşüşe değil, antibakteriyel dirençte azalmaya da neden olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** direnç değişimi, metisilin direnci, *Staphylococcus aureus*

## SUMMARY

### Resistance Patterns of Microbiologically Confirmed Nosocomial Bacteremia Related *Staphylococcus aureus* Strains: Evaluation of Results of 2001-2005 Periods

It was aimed to evaluate the resistance patterns of microbiologically confirmed nosocomial bacteremia related *Staphylococcus aureus* strains between 2001-2005 retrospectively. Methicillin resistance in 2001 was 73.8 % and 55.3 % in 2005. When 2001-2002 and 2004-2005 periods were compared, resistance to methicillin, gentamicin, levofloxacin, erythromycin and clindamycin decreased significantly ( $p<0.001$ ). Decrease in the resistance rates after the 2003 budget application suggests that the application is useful not only in decreasing the cost of antibiotics but also the antimicrobial resistance.

**Keywords:** change in resistance, methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*

## GİRİŞ

*Staphylococcus aureus* tüm dünyada en önemli hastane kökenli enfeksiyon etkenlerinden biridir. Direnç geliştirmek açısından oldukça başarılı bir etken olan *S.aureus* kökenlerinde 1940 yılında penisilinin kullanıma girmesinden

dört sene sonra penisilin direnci, 1960 yılında metisilin kullanıma girmesinden bir sene sonra ise metisilin direnci tanımlanmıştır. O zamanlardan beri dünyanın pek çok ülkesinde giderek artan oranda problem olan metisilin direnci ülkemizde de ciddi bir problem olmaya devam etmektedir<sup>(4,5,7,8,9,13,19)</sup>.

**Yazışma adresi:** Hüsnü Pullukçu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Tel.: (0232) 393 4510

e-posta: husnu.pullukcu@ege.edu.tr

Alındığı tarih: 31.11.2006, revizyon kabulü: 20.12.2006

Direnç paternlerinin düzenli olarak incelenmesi hastanelerdeki ampirik tedavi seçimleri açısından önem taşır. Bu çalışmada hastanemizde 2001-2005 yılları arasında nozokomiyal bakteremi etkeni olarak soyutlanan *S.aureus* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi, 2003 bütçe uygulama talimatının direnç paternlerine etkisinin incelenmesi amacıyla 2001-2002 dönemi ile 2004-2005 dönemleri karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

2001-2005 yılları arasında kan kültürlerinden *S.aureus* soyutlanan tüm olgular belirlenmiştir. Bu olguların hastane kayıtları retrospektif olarak incelenerek, hastaneye yatıştan 72 saat ve sonrasında gönderilen kan kültürlerinden soyutlanan *S.aureus* kökenleri, mikrobiyolojik kanıtı hastane kökenli bakteremi etkeni olarak kabul edilmiştir<sup>(9)</sup>. Aynı hastanın tekrarlayan üremeleri çalışma dışında bırakılmıştır. BacT/ALERT (bioMerieux) kan kültürü otomatize sisteminde üreme saptandıktan sonra, kanlı ve EMB agar besiyerlerine yapılan subkültürlerde soyutlanan bakteriler konvansiyonel yöntemler ile tür düzeyinde isimlendirilmiştir.

Antibiyotik duyarlılık testleri Clinical Laboratory Standards Institute<sup>(16)</sup> kriterleri doğrultusunda oksasilin 1 µg, gentamisin 30 µg, levofloksasin 5 µg, eritromisin 15 µg, klindamisin 15 µg, penisilin 10 µg diskleri (Oxoid) kullanılarak, disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Haf-

talık kalite kontrol programı çerçevesinde rutin olarak yapılan kontrollerde kontrol kökeni olarak *S.aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır. 2003 bütçe uygulama talimatının direnç paternlerine etkisini incelemek amacıyla 2001-2002 dönemi ile 2004-2005 dönemleri karşılaştırılmıştır. Veriler SPSS 11.0 paket programı ile ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

2001-2005 yılları arasındaki 825 kökenin yıllara göre direnç oranları incelendiğinde metisilin direncinin en yüksek düzeye % 76.7 ile 2003 yılında ulaştığı, 2004'ten itibaren düşüşün başladığı ve 2005 yılında bu direncin % 55.3'e düştüğü görülmüştür. Aynı yıllar karşılaştırıldığında levofloksasin direncinde % 76.1'den % 54.2'ye, gentamisin direncinde % 61.4'den % 51.0'e, eritromisin direncinde % 66.9'dan % 40.7'ye, klindamisin direncinde % 43.4'den % 33.1'e varan düşüşler gözlemlenmiştir (Tablo).

2003 bütçe uygulama talimatının direnç üzerindeki etkisini incelemek amacıyla 2001-2002 ve 2004-2005 dönemleri karşılaştırıldığında (Tablo); metisilin, gentamisin, levofloksasin, eritromisin ve klindamisin direncinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ( $p < 0.001$ ) saptanmıştır. Penisiline karşı dirençte ise % 0.1'lik azalma saptanmış ama istatistiksel olarak anlamsız ( $p > 0.05$ ) bulunmuştur.

**Tablo:** 2001-2005 yıllarında *S.aureus* kökenlerinde direnç oranları.

	2001	2002	2003	2004	2005	2001-2002	2004-2005	p*
Metisilin	% 73.8 (186/252)	% 70.1 (124/177)	% 76.7 (89/116)	% 63.3 (119/188)	% 55.3 (115/208)	% 72.3 (310/429)	% 59.1 (234/396)	p<0.001
Levofloksasin	% 76.1 (118/155)	% 76.2 (93/122)	% 64.4 (67/104)	% 57.6 (99/172)	% 51.5 (106/206)	% 76.2 (211/277)	% 54.2 (205/378)	p<0.001
Gentamisin	% 61.4 (153/249)	% 61.0 (108/177)	% 69.6 (80/115)	% 54.3 (102/188)	% 48.1 (100/208)	% 61.3 (261/426)	% 51.0 (202/396)	p<0.001
Eritromisin	% 66.9 (168/251)	% 61.0 (108/177)	% 62.9 (73/116)	% 48.4 (91/188)	% 33.7 (70/208)	% 64.5 (276/428)	% 40.7 (161/396)	p<0.001
Klindamisin	% 43.4 (109/251)	% 36.7 (65/177)	% 50.9 (59/116)	% 38.0 (71/187)	% 28.8 (60/208)	% 40.7 (174/428)	% 33.1 (131/396)	p<0.05
Penisilin	% 92.8 (233/251)	% 93.2 (165/177)	% 96.6 (112/116)	% 93.1 (175/188)	% 92.3 (192/208)	% 93.0 (398/428)	% 92.7 (367/396)	p>0.05

\*p:2001-2002 ile 2004-2005 sonuçlarının karşılaştırılması.

## TARTIŞMA

*S.aureus*'un antibiyotik direnç genlerini, antibiyotikler çıktıktan kısa bir süre sonra mutasyon ya da gen transferiyle edinebilmesi, hastane kökenli infeksiyon hastalıkları etkenleri arasındaki öneminin başta gelen nedenlerinden biridir<sup>(7,14)</sup>. Bindokuzyüzedokuz yılında penisilinazın amit bağa ulaşımını engellemek amacıyla, benzil penisilindeki fenoksi grubunun yerine metoksi grubunun eklenmesiyle metisilin elde edilmiştir. Fakat klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra 1961'de metisiline dirençli ilk köken tanımlanmıştır. Bu kökenler de penisilin dirençlilerde olduğu gibi yanlarında diğer antibiyotiklere karşı direnç genlerini de taşımışlardır<sup>(21)</sup>. Oksasilinin minimal inhibitör konsantrasyonunun 4 µg/mL'nin üzerinde olması ya da disk difüzyon testinde zon çapının 11 mm'nin altında olması halinde metisilin direncinden söz edilir<sup>(16,20)</sup>. MRSA, pratik olarak bütün beta-laktam antibiyotiklere dirençlidir<sup>(17,19)</sup>.

Metisiline dirençli *S.aureus* infeksiyonlarında ana tedavi seçeneği glikopeptitlerdir. Halen ülkemizde kullanımda olan iki glikopeptitten vankomisin 1956, teikoplanin 1988 yılında kullanıma girmiştir. *S.aureus* bu iki glikopeptide uzun süre direnç geliştirememiş fakat 1997 yılında glikopeptitlere orta düzey dirençli ve 2002 yılında dirençli *S.aureus* kökenleri tanımlanmıştır<sup>(19)</sup>.

MRSA oranları ülkelere, bölgelere, hastanelere ve hatta aynı hastane içinde servislere göre büyük farklılıklar gösterebilir. Danimarka'da % 0.1 olan metisilin direnci, Japonya'da % 60'lara çıkmakta, ABD'de eyaletler arasında % 5-40 arasında değişmektedir<sup>(21)</sup>. Ülkemizde çeşitli hastanelerden bildirilmiş MRSA oranlarına bakıldığında bu farklar rahatlıkla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda bildirilen MRSA oranları; Marmara Üniversitesi'nde 2000'de % 67, 2001'de % 60<sup>(13)</sup>; Gazi Üniversitesinde 2001'de % 73, 2002'de % 77'dir<sup>(10)</sup>. Çetinkaya Şardan<sup>(4)</sup> MRSA oranlarının Ankara Üniversitesinde 1988'de % 32, 1995'te % 45; Hacettepe Üniversitesinde 1988'de % 20, 1995'de % 25; İstanbul Üniversitesinde 1990'da % 32, 1995'te % 42 olduğunu bil-

dirmiştir. Genelde yıllar geçtikçe bir artış gözlenmektedir. Ülkemizdeki hastane infeksiyonlarını ortak bir paydada kaydedebilmek ve inceleyebilmek için kurulan ve belli başlı merkezlerin katıldığı NOSOLINE sisteminin 1997'deki ilk verilerine göre Türkiye'deki metisilin direnci % 46'dır<sup>(13)</sup>. Kocazeybek<sup>(12)</sup> özel bir hastanede yaptığı çalışmada 1993-1999 yılları arasındaki kan kültürü pozitifliklerini incelemiş, etken olarak *S.aureus* rapor edilen tüm pozitifliklerin % 76'sının metisiline dirençli olduğunu bildirmiştir. Esel ve ark.<sup>(8)</sup> ise 2001-2002 arasında Erciyes Üniversitesi'ndeki hastane kökenli bakteremileri prospektif olarak inceledikleri çalışmada 103 bakteremi etkeni *S.aureus* kökeninde % 66 metisilin direnci bildirmişlerdir. Hastanemizin 2001-2002 verileri bu çalışmalar ile uyumludur. MRSA kökenleri çoğu kez eş zamanlı olarak aminoglikozitler, kinolonlar, klindamisin ve eritromisin gibi diğer antibiyotiklere de dirençlidirler<sup>(6)</sup>. Kaşifoğlu ve ark.<sup>(11)</sup> Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kliniklerde yatan tüm hastalardan soyutlanan tüm *S.aureus* kökenlerinin 2001-2005 yılları arasındaki direnç değişimini inceledikleri çalışmada çalışmamızla paralel şekilde metisilin direncinde % 70'den % 56.1'e, siprofloksasin direncinde % 72'den % 32.1'e, eritromisin direncinde % 43.9'dan % 19'a, klindamisin direncinde % 41'den % 12.9'a düşüş bildirmişlerdir. Çalışmamızda klindamisin, gentamisin ve eritromisin direncindeki düşüşün de metisilin direncindeki düşüşe bağlı gelişmiş olabileceği düşünülmüştür.

Uygun antibiyotik kullanımı, hastane personelinin eğitimi, mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı, mümkünse MRSA ile infekte hastaların izolasyonu, eldiven ve önlük kullanımı, el yıkama, stetoskop, tansiyon aleti, termometre gibi tıbbi aletlerin MRSA infeksiyonu olan hastalarda ayrılması, MRSA infeksiyonlu hastaların odalarından diğer odalara eşya transferinin engellenmesi MRSA yayılımını engellemek için başlıca önlemlerdir<sup>(4)</sup>. Hastanemizdeki el yıkama oranları oldukça yetersizdir<sup>(1)</sup>. Halen hastanemizde MRSA ile infekte hastalara rutin izolasyon uygulanmamaktadır. 2000-2005 yılları arasında hastanemizde yedi vankomisine dirençli enterokok epidemisi olmuştur<sup>(2)</sup>. Bu epi-

demiler sırasında alınan izolasyon önlemlerinin gözlemlenen düşüşte etkisi olabilir. 2003 bütçe uygulama talimatından sonra hastanemizdeki üçüncü kuşak sefalosporin ve parenteral kinolon kullanımında belirgin azalma olmuştur<sup>(3)</sup>. Bu durum metisilin ve levofloksasin direncindeki düşüşün nedeni olabilir.

Hastane kaynaklı *S.aureus* kökenlerinin direnç oranları ülke ortalamalarıyla benzerlik göstermektedir. Bütçe uygulama talimatı sonrasında metisilin ve diğer antibiyotiklere karşı dirençteki istatistiksel olarak anlamlı farkın, uygulamanın faydasının yalnızca antibiyotik kullanımındaki azalma ile sınırlı olmadığını düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Arda B, Şenol Ş, Taşbakan MI, Yamazhan T, Sipahi OR, Arsu G, Ulusoy S: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitelerinde el temizliği kurallarına uyumun değerlendirilmesi, *Yoğun Bakım Derg* 2005;5:182-6.
2. Arda B, Yamazhan T, Aydemir Ş, Tünger A, Özinel MA, Ulusoy S: Vankomisine dirençli enterokok epidemisi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2002;6(4):202-6.
3. Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, Taşbakan MI, Büke Ç, Ulusoy S: 2003 mali yılı bütçe uygulama talimatının Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki bazı antibiyotiklerin kullanımı üzerine etkisi (Özet), *Hastane İnfeksiyon Derg* 2004;8(Ek 2):14.
4. Çetinkaya Şardan Y: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2000;4(4):205-17.
5. Dokuzoğuz B: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü, "Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (eds): Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları" kitabında s.55-71. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
6. Durmaz B, Durmaz R, Şahin K: Methicillin resistance among Turkish isolates of *Staphylococcus aureus* strains from nosocomial and community infections and their resistance patterns using various antimicrobial agents, *J Hosp Infect* 1997;37(4):325-9.
7. Enright CM: The evolution of a resistant pathogen - the case of MRSA, *Curr Opin Pharm* 2003;3:474-9.
8. Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B: Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish University Hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(10):1038-44.
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horon TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, "Olmsted RN (ed): APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice" kitabında A 1-20, Mosby Co., St Louis (1996).
10. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde elde edilen *Staphylococcus aureus*'larda metisilin direnç oranı (Özet), XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Abstrakt Kitabı p 01-38, Antalya (2002).
11. Kaşifoğlu N, Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Metintaş S: Beş yıllık dönemde Gram pozitif bakteri izolatlarının direnç oranlarındaki değişim (Özet), XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı s.419, Antalya (2006).
12. Kocazeybek B: The evaluation of the nosocomial bacteremia in a private university hospital (a six-year prospective study), *İnfeksiyon Derg* 2001;15(2):145-54.
13. Korten V: Hastane enfeksiyonlarına yol açan bakterilerde direnç sorunu, "Uzun Ö (eds): Gram Pozitif Kok Enfeksiyonları. Sorunlar ve Çözümler, İmmüsuprese Hastalar" kitabında s.23-6, Güneş Kitapevi, Ankara (2003).
14. Livermore DM: Antibiotic resistance in staphylococci, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(Suppl):3-10.
15. Maple PAC, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W: World wide antibiotic resistance in methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Lancet* 1989;1(8637):537-40.
16. NCCLS: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eleventh Informational Supplement M100-S13, NCCLS, Wayne, Pa (2003).
17. Robinson DA, Enright MC: Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Microb Infect* 2004;10(2):92-7.
18. Ulusoy S: Dirençli gram pozitif bakteri enfeksiyonları, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1999;3(4):212-21.
19. Ulusoy S, Arda B: Dirençli stafilocok enfeksiyonları ve sağaltımı, "Yüce A, Çakır N (eds): Hastane Enfeksiyonları" kitabında s.49-65, Güven Kitabevi, İzmir (2003).
20. Ünal S: Stafilocoklarda beta-laktam ve glikopeptid antibiyotiklere direnç mekanizmaları, XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Tutanakları s.128-30, Antalya (2002).
21. Ünal S: *Staphylococcus aureus*: Direnç mekanizmaları, "Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (eds): Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları" kitabında s.23-38. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).