

## ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ\*

Melek DEMİR, İlknur KALELİ, Nural CEVAHİR, Ergun METE

### ÖZET

Ocak 2000 - Ocak 2002 arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniklerine başvuran ve yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplam 307 *S.aureus* suşunun 194 (% 63)'ü yatan hastalardan, 113 (% 37)'ü ayaktan izlenen hastalardan soyutlanmıştır. İncelenen suşlarda metisiline direnç oranı % 38 olarak bulunmuştur. Tüm suşlar vankomisine duyarlıydı. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarında klindamisine % 53, eritromisine % 62, gentamisine % 68, trimetoprim-sulfametoksazole % 46, siprofloksasine % 66, ofloksasine % 68, rifampisine % 66, tetrasikline % 67 oranlarında direnç saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** *Staphylococcus aureus*, antibiyotik direnci

### SUMMARY

*The evaluation of antibiotic resistance of Staphylococcus aureus strains isolated from various clinical specimens.*

The rate of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* strains isolated from various clinical specimens of patients treated at Pamukkale University Hospital between January 2000 and January 2002 were evaluated retrospectively. Of the 307 *S.aureus* strains, 194 (63 %) have been isolated from hospitalized patients and 113 (37 %) from outpatients. Methicillin resistance were found to be 38 %. All strains were sensitive to vancomycin. The rates of antibiotic resistance in methicillin resistant *S.aureus* strains were found as 53 % for clindamycin, 62 % for erythromycin, 68 % for gentamicin, 46 % for trimethoprim- sulfamethoxazol, 66 % for ciprofloxacin, 68 % for ofloxacin, 66 % for rifamycin, 67 % for tetracycline.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance

### GİRİŞ

Cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, bakteriyemi, toksik şok sendromu, endokardit gibi birçok infeksiyona neden olan *Staphylococcus aureus* suşları için doğal rezervuar insandır (13,19). Stafilokok infeksiyonlarında temel sorun giderek artan metisilin direncidir. Nozokomiyal infeksiyonlara yol açması ve beraberinde çoklu antibiyotik direncinin gelişmesi nedeniyle *S.aureus* suşlarının klinik önemi giderek artmaktadır. Metisiline direnç tüm beta-laktam antibiyotiklere

direnci de beraberinde getirmektedir (15). Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarında tercih edilecek antibiyotikler glikopeptid antibiyotiklerdir. Glikopeptid antibiyotiklere direnç henüz çok nadirdir (4,19).

Bu çalışmada Ocak 2000 - Ocak 2002 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilmiş olan çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *S.aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000 - Ocak 2002 arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi polikliniklerine başvuran ve yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden soyutlanan *S.aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları

rı disk diffüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Metisilin direncinin araştırılmasında oksasilin diski (1 µg) kullanılmıştır. Sonuçlar NCCLS M2-A6 standartlarına göre yorumlanmıştır. Kontrol suş olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır (10,16).

\* XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (30 Eylül - 5 Ekim 2002, Antalya).

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.



## BULGULAR

Toplam 307 *S.aureus* suşunun 194 (% 63)'ü yatan hastalardan, 113 (% 37)'ü ayaktan izlenen hastalardan alınan yara, dren, trakeal aspirat, kan, BOS, idrar, balgam, göz, göbük sürüntüsü gibi örneklerden soyutlanmıştır. Örneklerin 84'ü yoğun bakım, 58'i dahili bilimler, 86'sı cerrahi bilimler ve 79'u çocuk bölümünden gönderilmiştir. İncelenen *S.aureus*

suşlarının 190 (% 62)'i oksasiline duyarlı, 117 (% 38)'si oksasiline dirençli bulunmuştur. Oksasiline en fazla direnç yoğun bakım servisinde gönderilen 84 örneğin 58'inde (% 50) saptanmıştır. Çeşitli antibiyotiklere direnç durumu tabloda verilmiştir.

## TARTIŞMA

Stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde eğer suş penisiline duyarlı ise ilk seçilecek ilaç penisilindir. Penisilinler beta-laktam halkasını hidrolize eden beta-laktamaz tarafından inaktive edilmektedir. Penisilinlerin beta-laktamazlar ile inaktivasyonu, metisilin, nafsilin ve oksasilin gibi antibiyotiklerde olduğu gibi yan zincirlere metil veya etil grupları içeren büyük aromatik halkaların eklenmesi ile önlenmiştir. Suşların halen ancak % 5'den azının penisiline duyarlı olduğu belirtilmektedir (6,15). MRSA suşlarının varlığında glikopeptid antibiyotikler tercih edilecek ilaçlardır (4). Henüz yaygın olmamakla birlikte glikopeptid antibiyotiklere heterojen direnç bildirilmiştir (11). Glikopeptid ilaçları tolere edemeyen hastalarda ise florokinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), klindamisin veya minosiklin ile tedavi önerilmektedir. Ancak bu ilaçlar daha az antistafilokokal aktiviteleri olduğundan ya da tedavi sırasında direnç geliştiğinden vankomisin kadar etkili değildir (15). Antibiyotiklere karşı hızla direnç gelişmesi nedeniyle, özellikle *S.aureus* suşlarıyla oluşan infeksiyonlarda metisilin direncinin belirlenmesi uygun tedavi yaklaşımı açısından önemlidir.

Çalışmamızda *S.aureus* suşlarında metisiline direnç % 38 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda % 16-58 arasında metisiline direnç bildirilmiştir (1,3,5,7,12,17,18). Bu çalışmada MSSA'ların % 81'inin penisiline dirençli oldukları bulunmuştur. Tüm suşlar van-

komisine duyarlı bulunmuştur. Ya-tan ve ayaktan izlenen hastalardan soyutlanan MRSA suşlarında direnç oranları benzer bulunmuştur. Çalışmamızda MRSA'larda en düşük direnç TMP-SMX'da (% 46) ve klindamisinde (% 53) saptanmıştır. Kaleli ve ark. (12) 1998 yılında hastanemizde yapmış oldukları çalışmalarında MRSA oranının % 16.1 ve TMP-SMX direncinin % 44, klindamisin direncinin % 40 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı hastanede yıllar arasında direnç oranları karşılaştırıldığında MRSA oranında artış olduğu, klindamisine direncin arttığı, ancak TMP-SMX'e dirençte fazla bir artış olmadığı görülmektedir. Altıparlak ve ark. (3) MRSA suşlarında TMP-SMX'e % 20, klindamisine % 25 oranında direnç saptamışlardır. Erol ve ark. (8) MRSA suşlarında TMP-SMX'e % 47.9 direnç bildirmişler ve vankomisinden sonra en az direnç saptadıkları antibiyotik olduğunu vurgulamışlardır. Sancak ve Günalp (18) çalışmalarında TMP-SMX direncini % 6.5 gibi düşük oranlarda bulmuşlardır. Ercis ve ark. (7) çalışmalarında TMP-SMX'e MRSA suşlarında % 91.3 duyarlılık bildirmişlerdir. Bizim ve diğer çalışmaların bulguları ışığında trimetoprim-sulfametoksazolun MRSA'ya bağlı infeksiyonlarda vankomisinin kullanılmadığı durumlarda alternatif olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada MRSA'lar arasında penisilinden sonra en yüksek direnç oranları sırasıyla gentamisin (% 68), ofloksasin (% 68), siprofloksasin (% 66) için bulunmuştur. Kaleli ve ark. (12)

Tablo. Yatan ve ayaktan izlenen hastalardan soyutlanan *S.aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%).

Antibiyotik	MRSA	MRSA	MRSA	MSSA	MSSA	MSSA
	Yatan hasta (n: 101)	Ayaktan hasta (n: 16)	Toplam (n: 117)	Yatan hasta (n: 93)	Ayaktan hasta (n: 97)	Toplam (n: 190)
Penisilin				80	82	81
Vankomisin	0	0	0	0	0	0
Klindamisin	58	56	53	4	5	5
Eritromisin	64	56	62	8	0	4
Gentamisin	69	63	68	4	0	2
TMP-SMX	47	44	46	5	5	5
Siprofloksasin	66	63	66	3	1	2
Ofloksasin	67	69	68	1	0	0.5
Rifampisin	66	63	66	1	0	0.5
Tetrasiklin	67	63	67	9	19	14



çalışmalarında siprofloksasine direnç oranını % 36 olarak bildirmişlerdir. Yıllar içerisinde hastanemizde MRSA suşlarında siprofloksasine dirençte artış olduğu görülmektedir. Ülkemizde ve Avrupa ülkelerinde yapılan çeşitli çalışmalarda kinolon grubuna değişen oranlarda (% 36 - 96.8) direnç bildirilmektedir (2,9,14,18,20). Antistafilokokal aktivitesi güçlendirilmiş kinolonlar son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bunların kullanımı da tedavi sırasında direnç gelişimi ile sınırlıdır (15). Glikopeptid-intermediate suşların bugüne kadar kloramfenikol, gentamisin, rifampisin, TMP-SMX ve tetrasikline değişik oranlarda duyarlı oldukları belirtilmektedir (15). Rifampin anti-stafilokokal bir antibiyotiktir ancak tek başına kullanıldığında direnç gelişmektedir. Bu çalışmada rifampisine % 66 oranında direnç saptanmıştır. Altoparlak ve ark. (3) rifampisine MRSA suşlarında % 46, Erol ve ark. (8) % 60.4 oranında direnç bildirmişlerdir. Bu çalışma ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda rifampisine yüksek oranda direnç bildirilmiştir. Ancak rifampisinin yaşamı tehdit eden prostatik kapak endokarditi gibi durumlarda gentamisin ve vankomisin veya nafsiline kombine kullanımının önerildiği belirtilmektedir. Ayrıca direnç gelişimini önlemek için kinolonlarla birlikte kullanımı da önerilmektedir (15). Bu çalışmada eritromisine % 62, tetrasikline % 67 oranında direnç bulunmuştur. MRSA suşlarında çalışılan tüm antibi-

yotikler için yatan ve ayaktan izlenen hasta suşlarındaki direnç oranları karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. MRSA soyutlanan ayaktan izlenen hastaların sayısı az olmakla birlikte direnç oranlarının yatan hastalar ile benzer olmasının bu hastaların daha önceden bu suşu hastaneden almış olabileceklere düşündürmektedir.

Çalışmamızda MSSA suşlarında penisilin dışındaki tüm antibiyotiklere düşük oranda direnç bulunmuştur. Ayaktan ve yatan hastalarda direnç oranları karşılaştırıldığında klindamisin ve TMP-SMX'e direnç oranları benzer, tetrasiklin dışındaki diğer antibiyotiklere ayaktan izlenen hasta suşlarındaki direnç oranları daha düşük bulunmuştur. Tetrasiklin, MSSA suşlarında penisilinden sonra ayaktan izlenen ve yatan hastalarda en yüksek direnç saptanan antibiyotik olarak bulunmuştur. Bunun nedeninin ciltteki infekte lezyonlarda sıklıkla kullanılan bir antibiyotik olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak gerek bölgeler arasında, gerekse aynı bölgedeki hastaneler arasında *S.aureus* suşlarında metisiline direnç oranları değişmektedir. MRSA suşlarında diğer antibiyotiklere de direnç oranlarında artış olduğu görülmektedir. Bu nedenle hastanelerin kendi direnç oranlarını uygun aralıklarla gözden geçirmeleri, akılcı antibiyotik kullanımı ve hastane infeksiyonlarının kontrolü açısından önemlidir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akgün Y, Bolatlı T, Güriz H: Eskişehir'de bazı gram olumlu bakterilerin antimikrobik duyarlılık sonuçları, *Mikrobiyol Bül* 28:27 (1994).
- 2- Aktepe OC, Altundış M, Çetinkol Y: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 16:102 (2002).
- 3- Altoparlak Ü, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F: Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 16:69 (2002).
- 4- Arman D: Vankomisin ve diğer glikopeptid antibiyotikler, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 173, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
- 5- Baykal M, Akalın HE: Stafilocoklardaki invitro antibiyotik duyarlılığı, *Mikrobiyol Bül* 23:157 (1989).
- 6- Çolak D: Antimikrobiyal ilaçlar ve etki mekanizmaları, "Ustaçelebi S (eds): *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*" kitabında s. 80, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
- 7- Ercis S, Ergin A, Haşçelik G: Metisilin dirençli ve duyarlı stafilokoklarda trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılığının değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 15:485 (2001).
- 8- Erol S, Ertek M, Görgün S, Taşyaran MA: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokokların antibiyotik direnç oranları, *Mikrobiyol Bül* 33:111 (1999).
- 9- Gedik H, Benzonana N, Taşer B, Ersöz G, Özer S: Homojen MRSA suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 11:457 (1997).
- 10- Hindler J: Antimicrobial susceptibility testing, "Isenberg HD (ed): *Essential Procedures for Clinical Microbiology*" kitabında s. 205, ASM, Washington, DC (1998).
- 11- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kwasaki S, Hosado Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin, *Lancet* 350:1670 (1997).
- 12- Kaleli İ, Şengül M, Özen N, Akşit F: *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 12:351 (1998).
- 13- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: The gram-positive cocci: Part I: *Staphylococci* and related organisms, "Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds): *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5. baskı" kitabında s. 539, JB Lippincott Company, Philadelphia (1997).
- 14- Köksal F, Samastı M: Kan kültürlerinden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 16:10 (2002).
- 15- Lowy FD: *Staphylococcus aureus* infections, *N Engl J Med* 339:520 (1998).

- 16- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performans Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Approved standard M2-A6, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne (1997).
- 17- Sancak B, Gnalp A: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım üniteleri hastalarında metisilin dirençli Staphylococcus aureus'a bağlı kolonizasyon ve infeksiyon, *Mikrobiyol Bült* 33:267 (1999).
- 18- Sancak B, Günalp A: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisilin dirençli Staphylococcus aureus izolatlarının mupirosin ve diğer antibiyotiklere olan duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 34:209 (2000).
- 19- nal S, Akhan Aşçıoğlu S: Stafilokok infeksiyonları, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 773, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
- 20- Voss A, Milatovic D, Walirauch Schworz C, Rosdahi VT, Braveny I: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:50 (1994).