

## KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Fatma KÖKSAL, Mustafa SAMASTI

### ÖZET

1997-1999 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan 3080 hastadan bakteriyemi şüphesiyle alınan 4879 kan kültürü Bactec 9120 (Becton Dickinson) otomatik kan kültür sistemi ile değerlendirilmiştir. Üreyen örneklerden izole edilen 382 (% 31) koagülaz negatif stafilocok ve 182 (% 15) *Staphylococcus aureus* suşunun çeşitli antibiyotiklere dirençleri NCCLS standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Metisilin direnci koagülaz pozitif ve negatif stafilocoklarda sırasıyla % 51 ve % 56 olarak bulunmuştur. Metisiline dirençli stafilocok suşlarının, metisiline duyarlı stafilocok suşlarına göre diğer antibiyotiklere daha dirençli olduğu saptanmıştır. Suşların tamamı vankomisine ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Stafilocok, kan kültürü, antibiyotik direnci

### SUMMARY

#### *Antimicrobial resistance in Staphylococcus strains isolated from blood cultures.*

Between 1997 and 1999, 4879 blood samples from 3080 hospitalized patients with suspected bacteremia in different departments of the Cerrahpaşa Faculty of Medicine were evaluated by the Bactec 9120 automatic blood culture system (Becton Dickinson). Antibiotic susceptibilities of 382 (31%) coagulase negative staphylococci and 182 (15%) *Staphylococcus aureus* strains were determined by the disk diffusion method according to the NCCLS recommendation.

Methicilline resistance were found to be 51% and 56% in coagulase-positive and negative staphylococci, respectively. Methicillin-resistant *Staphylococcus* strains were found to be more resistant to other antibiotics than methicillin-sensitive *Staphylococcus* strains. All *Staphylococcus* strains were susceptible to vancomycine and teicoplanin.

**Key words:** Staphylococci, blood culture, antibiotic resistance

### GİRİŞ

İnfektif endokardit, sepsis gibi birçok infeksiyon hastalığının tanısı için gerekli tetkiklerin başında kan kültürü gelmektedir (1,3,11). Kandan izole edilen mikroorganizmalar arasında koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) ve *Staphylococcus aureus* önemli bir yer tutmaktadır. Bu mikroorganizmalar hastane çevresinde ve hastanede yatan hastaların derisinde kolonize olmuş şekilde bulunurlar. İmmun sistemi baskılayan ajanlar, bakterinin vücut içine girmesini kolaylaştıran invaziv işlemler, normal florayı baskılayan ve dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, bu bakterilerle oluşan infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarında beta-laktam antibiyotiklerin kullanılmaması önemli tedavi sorunlarına yol açmaktadır. Bu nedenle hastanemizin değişik kliniklerinde yatan hastaların laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus* cinsi bakterilerin antimikrobiklere direnç patternleri incelenerek ampirik tedavi planlarına yardımcı olmak amaçlanmıştır.

İnfektif endokardit, sepsis gibi birçok infeksiyon hastalığının tanısı için gerekli tetkiklerin başında kan kültürü gelmektedir (1,3,11). Kandan izole edilen mikroorganizmalar arasında koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) ve *Staphylococcus aureus* önemli bir yer tutmaktadır. Bu mikroorganizmalar hastane çevresinde ve hastanede yatan hastaların derisinde kolonize olmuş şekilde bulunurlar. İmmun sistemi baskılayan ajanlar, bakterinin vücut içine girmesini kolaylaştıran invaziv işlemler, normal florayı baskılayan ve dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, bu bakterilerle oluşan infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarında beta-laktam antibiyotiklerin kullanılmaması önemli tedavi sorunlarına yol açmaktadır. Bu nedenle hastanemizin değişik kliniklerinde yatan hastaların laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus* cinsi bakterilerin antimikrobiklere direnç patternleri incelenerek ampirik tedavi planlarına yardımcı olmak amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

1997-1999 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına hastanemizin çeşitli kliniklerinde yatan 3080 hastadan bakteriyemi şüphesiyle gönderilen 4879 kan kültürü,

Bactec 9120 (Becton Dickinson) otomatik kan kültür sistemi ile incelenmiştir. Üreyen bakteriler Gram boyama, koloni morfolojisi ve biyokimyasal özelliklerine göre değerlendirilmiştir. Gerektiğinde ticari identifikasyon sistemleri (API,

\*15. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (5-10 Haziran 2000, Antalya).  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul.

Crystal ve Sceptor) kullanılmıştır. Çalışmada farklı hastalardan izole edilen ve etken olduğu kabul edilen 382 koagülaz negatif stafilokok ve 182 *S.aureus* suşunun NCCLS standartlarına göre antimikrobiklere direnç durumları belirlenmiştir (14). Bu amaçla oksasilin (1 µg), penisilin, vankomisin, teikoplanin, siprofloksasin, ofloksasin, eritromisin, gentami-

sin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, klindamisin ve fusidik asit (Oxoid) diskleri kullanılmıştır. Fusidik asit için Fransa Mikrobiyoloji ve Antibiyogram Komitesi'nin 1996'da belirlediği kriterler (10 µg'lık fusidik asit diski ile zon çapı ≥22 mm duyarlı, <15 mm dirençli) dikkate alınmıştır (5).

## BULGULAR

Bakteriyemi şüphesiyle gönderilen 4879 kan kültüründen 382 (% 31) koagülaz negatif stafilokok (KNS) ve 182

(% 15) *S. aureus* izole edilmiştir. İzole edilen suşların kliniklere göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Üreyen stafilokok suşlarının klinikleri dağılımı.

Klinik	KNS	S.aureus
Hematoloji	103	34
Yoğun Bakım	90	28
İç Hastalıkları	53	70
Çocuk Cerrahisi	41	
Kli.Mik.Inf.Hast.	31	7
Cerrahi		21
Göğüs Hastalıkları	16	5
Nöroloji	14	10
Onkoloji	10	7
Transplantasyon	10	
Ortopedi	6	
Diğer	8	
Toplam	382	182

KNS suşlarının 169'u (% 44) metisiline duyarlı, 213'ü (% 56) dirençli; *S.aureus* suşlarının 89'u (% 49) metisiline duyarlı, 93'ü (% 51) dirençli bulunmuştur. Metisiline duyar-

lı ve dirençli suşlarda diğer antibiyotiklere direnç oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Metisiline duyarlı ve dirençli stafilokok suşlarında diğer antibiyotiklere direnç oranları (%).

Antibiyotik	MS-KNS	MR-KNS	MS-SA	MR-SA
Penisilin	89		91	
Vankomisin	0	0	0	0
Teikoplanin	0	0	0	0
Siprofloksasin	8	66	7	82
Ofloksasin	14	64	12	76
Eritromisin	38	77	14	75
Gentamisin	6	89	9	98
Tetrasiklin	42	59	33	85
Kloramfenikol	11	54	4	14
Klindamisin	17	73	9	70
Fusidik asit	5	15	0	3
Trimetoprim/ sulfametoksazol	36	62	15	37

MS: metisiline duyarlı, MR: metisiline dirençli, KNS: koagülaz negatif stafilokok, SA: *S.aureus*.

## TARTIŞMA

Son yıllarda bakteriyemi insidansındaki artışa paralel şekilde Gram pozitif bakteriler kan kültürlerinden sıklıkla izole edilmektedir (7,12). Bunların büyük bölümünü koagülaz negatif stafilokoklar ve *S.aureus* teşkil etmektedir. Çalışmamızda pozitif kan kültürlerinin yarıya yakınında (% 46) stafilokoklar üretilmiştir. Stafilokokların klinik önemine paralel şekilde, giderek artan metisilin direnci ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır; çünkü, metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarında beta-laktam antibiyotiklerin hiçbiri kullanılamamaktadır (14).

Kan kültürlerinden izole edilen stafilokokların antibiyotik direnç paternleri hastaneler arasında hatta aynı hastanenin farklı birimlerinde değişiklikler göstermektedir (15,17). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* ve KNS'larda metisilin direnci % 51 ve % 56 olarak bulunmuştur. Aynı hastanede 1993-1996 tarihlerinde kan kültürlerinden ürettiğimiz *S.aureus* ve KNS'ların metisilin direnci % 33 ve % 38 olarak belirlenmişti (12). Yine Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastaların değişik örneklerinden elde edilen koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokoklarda metisilin direnci 1996'da % 33 ve % 43 olarak bildirilmişti (17). Bu veriler 3-4 yıl gibi kısa bir sürede metisilin direncinde belirgin bir artış olduğunu göstermektedir.

Metisiline dirençli stafilokoklar yaygın olarak kullanılan diğer birçok antibiyotiğe (kinolonlar, makrolit grubu antibiyotikler, aminoglikozitler, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, kloramfenikol, rifampisin) karşı da çoğunlukla dirençlidir. Bu durum nozokomiyal epidemilere de yol açabilen bu bakterilerin ciddi sağlık sorunu haline gelmelerine neden olmuştur.

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça sınırlıdır. Bunlar arasında ilk sırayı glikopeptitler almaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkileri ve sadece parenteral uygulanabilmeleri nedeniyle alternatif ilaçlara gereksinim vardır. Çalışmamızda vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Buna karşılık Japonya'da vankomisin için MİK değeri 8 mg/L olan vankomisine azalmış duyarlılık gösteren *S.aureus* suşu bildirilmiş olması (4) gelecekte direnç probleminin başlayacağı endişesini doğurmaktadır.

Çalışmamızda metisiline dirençli *S.aureus* ve KNS

suşlarında antibiyotiklere direnç oranları sırasıyla gentamisinde % 98 ve % 89, tetrasiklinde % 85 ve % 59, siprofloksasinde % 82 ve % 66, ofloksasinde % 76 ve % 64, eritromisinde % 75 ve % 77 ve klindamisinde % 70 ve % 73 gibi oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur.

Metisiline dirençli stafilokoklarda çok yüksek bulduğumuz gentamisin direnci başka araştırmacılar tarafından % 71-86 oranlarında bildirilmiştir (8,20,21).

Tedavide sık kullanılan tetrasiklinlere ve siprofloksasine yüksek oranlarda direnç tespit edilmektedir (1,3,20,21). Ülkemizde yapılan çalışmalarda MRSA suşlarında siprofloksasine direnci % 43-96 arasında bildirilmiştir (2,8,9,20,21). Metisiline dirençli stafilokoklarda diğer kinolonlara karşı da çapraz direnç oluşmaktadır (14).

Eritromisin ve klindamisin direnci konusunda yapılmış diğer çalışmalarla bizim bulgularımız paralellik göstermektedir (2,9,10,20,21).

Kloramfenikol direnci % 48-68 arasında bildirilmiştir (9,18). Çalışmamızda kloramfenikol direnci MRSA için % 14, MRKNS için ise % 54 bulunmuştur.

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde alternatif bir ilaç olan trimetoprim-sulfametoksazole karşı da direnç artışı dikkati çekmektedir. Trimetoprim-sulfametoksazol direnci ülkemizde % 10-53, Avrupa ülkelerinde ise % 47-76 arasında bildirilmiştir (2,9,18,20,21). Çalışmamızda ise % 37 ve % 62 oranlarında direnç saptanmıştır.

Çalışmamızda glikopeptitler dışında en düşük direnç oranları fusidik asit (MRSA % 3, MRKNS % 15 için bulunmuştur. Yurdumuzda yapılmış diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (6,13,16,19). Bu durum metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde endike olduğu durumlarda fusidik asidin halen uygun bir alternatif olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak hastanemizde önemli bir problem olan stafilokokların hem metisilin hem de çoklu ilaç direncine sahip oldukları anlaşılmaktadır. Antibiyotik kullanım prensiplerinin yeterince uygulanmaması ve ampirik tedavilerde yanlış tercihlerin yapılması direnç problemini içinden çıkılmaz bir hale sürüklemektedir. Bu nedenle etken mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik direnç paternlerinin periyodik olarak belirlenmesi, tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Archer GL: Staphylococcus epidermidis and other coagulase negative staphylococci, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 2093, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 2- Arman D, Tural D: Yara örneklerinden izole edilen MRSA suşlarının trimetoprim-sulfametoksazole ve bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 10:428 (1996).
- 3- Boyce JM: Coagulase negative staphylococci, "Mayhall CG (ed): *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 2. baskı" kitabında s. 365, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (1999).

- 4- Chambers HF: Methicillin resistance in staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications, *Clin Microbiol Rev* 10:781 (1997).
- 5- Comité de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie: Communiqué 1996, *Path Biol* 44:1 (1996).
- 6- Çavuşoğlu C, Hilmioğlu S, Dibek MA, Afşar İ, Tümbay E: Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus kökenlerinin in vitro antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 13:497 (1999).
- 7- Gürler N, Karayay S, Atilla Y, Öngen B, Töreci K: 1995 yılında hemokültürden izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 10:99 (1996).
- 8- Gürler N, Kaygusuz A, Karayay S, Töreci K: Methicillin-resistant staphylococci isolated from pus since 1992 and aminoglycoside and quinolone resistance in these strains, *ANKEM Derg* 11:9 (1997).
- 9- Kaleli İ, Şengül M, Özen N, Akşit F: Staphylococcus aureus suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 12:351 (1998).
- 10- Koç AN, Evrensel N, Kaymakçı G, Sümerkan B: Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci, meropenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık, *ANKEM Derg* 10:433 (1996).
- 11- Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5. baskı, s. 539, Lippincott-Raven Publ, Philadelphia (1997).
- 12- Köksal F, Öztürk R, Ayar E, Köksal S, Başaran G, Samastı M: Antimicrobial susceptibility of Gram positive bacteria isolated from blood cultures, *10. Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Abstract Book s. 200, Antalya-Turkey (1996).
- 13- Mamal Torun M, Bahar H, Yüksel P, Alkan EE, Altunkum S: Çeşitli klinik örneklerinden izole edilen stafilocok kökenlerine karşı fusidik asidin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 13:103 (1999).
- 14- National Committee For Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; Ninth Informational Supplement, M100-59, NCCLS, Wayne (1999).
- 15- Oskovi H, Rua Özhan Z, Özkan E, Özhan B, Vidinlisan MS: SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen koagülaz olumlu ve koagülaz olumsuz stafilocoklarda metisilin ve vankomisin direnci, *ANKEM Derg* 12:106 (1998).
- 16- Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 13:100 (1999).
- 17- Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G: Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yatan hastalardan izole edilen stafilocokların antimikrobik maddelere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 10:48 (1996).
- 18- Saltoğlu N, Taşova Y, Yaman A: Çeşitli klinik materyellerden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik duyarlılıkları, *Klinik Derg* 9:31 (1996).
- 19- Taş E, Ceryan N, Gürbüz OA, Çağatay M, Mert A, Apaydın N, Erhan M: Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu, *ANKEM Derg* 13:101 (1999).
- 20- Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özkan F, Tünger A, Tokbaş A: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus kökenlerinin antibiyotik direnci, *İnfeksiyon Derg* 9:7 (1995).
- 21- Yorgancıgil B, Demirci M, Demir İ, Arda M: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus kökenlerinin değişik antibiyotiklere dirençleri, *İnfeksiyon Derg* 13:501 (1999).