

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Ülkü ALTOPARLAK, Hakan USLU, Ekrem KİREÇÇİ, Ferda AKTAŞ

ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 83 *Staphylococcus aureus* suşunun 48'i (% 58) ve 117 koagülaz-negatif stafilocok suşunun 68'i (% 58) metisiline dirençli bulunmuştur. Vankomisin direnci saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus*, koagülaz-negatif stafilocok, metisilin direnci

SUMMARY

Antibiotic resistance of staphylococci isolated from clinical specimens.

Forty eight (58%) of 83 *Staphylococcus aureus* clinical isolates, and 68 (58%) of 117 coagulase-negative staphylococcal clinical isolates were found to be methicillin resistant. No vancomycin resistance was observed.

Key words: *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, methicillin resistance

GİRİŞ

S.aureus hem toplumdaki kazanılmış, hem de nozokomiyal enfeksiyonların en önemli etiyolojik ajanları arasında yer alan bir insan patojenidir. Stafilocokların neden olduğu enfeksiyonlarda önemli sorun bu bakterinin kemoterapötik maddelere gösterdikleri dirençtir. Son yıllarda metisilin ve çoğul antibiyotik dirençli *S.aureus* suşları ile nozokomiyal enfeksiyon salgınları büyük bir problem oluşturmıştır. Ço-

ğul dirençli suşlar antibiyotik alan hastalarda da kolonize olabilmekte ve bu nedenle nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaları ve hastane ortamında yayılmaları kolaylaşmaktadır (1,2,4).

Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının bazı antibiyotiklere karşı direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışılan toplam 200 stafilocok suşunun 65'i yara yeri, 33'ü kan, 31'i idrar, 17'si meni, 14'ü abse, 11'i trakeal aspirat, 8'i vajinal akıntı, 5'i boğaz salgısı, 4'ü kulak akıntısı, 4'ü kateter, 3'ü dren, 2'si beyin omurilik sıvısı, 2'si kemik iliği, 1'i bronşial lavaj örneklerinden izole edilmiştir. Hastane enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen suşlar hastane kaynaklı, enfeksiyon nedeniyle polikliniğe başvuran veya hastaneye enfeksiyon nedeniyle yatırılan olguların klinik örneklerinden izole edilen suşlar toplum kaynaklı olarak kabul edilmiştir. Kulak, boğaz, vajina, meni, idrar, trakea, yüzeysel

yaralardan izole edilen suşlar yüzeysel; kan, abse, kateter, dren, beyin omurilik sıvısı, kemik iliği ve bronşial lavajdan izole edilenler derin doku izolatları olarak değerlendirilmiştir. Kan, kemik iliği ve kateter kültürleri BACTEC cihazında yapılmıştır. Stafilocok suşları konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Tüm stafilocok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları NCCLS M100-S9 önerileri doğrultusunda yapılmış ve değerlendirilmiştir. İsepamisin zon çapları ≤ 14 mm ise dirençli, 15-16 mm olduğunda orta duyarlı ve ≥ 17 mm olduğunda duyarlı olarak değerlendirilmiştir (3,6).

BULGULAR

İzole edilen 200 stafilokok suşunun 83'ü *S.aureus*, 117'si koagülaz negatif stafilokok idi. *S.aureus* suşlarının 48'i (% 58) metisiline dirençli, 35'i (% 42) metisiline duyarlı olarak tespit edilirken, koagülaz negatif stafilokokların 68'i (% 58) metisiline dirençli, 49'u (% 42) metisiline duyarlı bulunmuştur. Tüm stafilokok suşlarının 44'ü toplum kaynaklı, 156'sı ise hastane kaynaklı olup, 59'u derin, 141'i yüzeysel

bölgelerden izole edilmiştir. Stafilokok suşlarının koagülaz pozitifliği ve metisilin direncine göre antibiyotik direnç durumunun dağılımı tablo 1'de, kaynağına göre antibiyotik direnç durumunun dağılımı tablo 2'de ve izole edildiği bölgeye göre antibiyotik direnç durumunun dağılımı tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Stafilokoklarda çeşitli antibiyotiklere direnç.

Antibiyotik	MRSA (n:48)		MSSA (n:35)		MRKNS (n:68)		MSKNS (n:49)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Penisilin	-	-	27	33	-	-	47	40
Amikasin	10	12	1	1	7	6	1	1
Gentamisin	36	43	4	5	13	11	2	2
Netilmisin	1	1	1	1	2	2	1	1
Tobramisin	18	2	5	9	7	6	7	6
İsepamisin	9	11	0	0	7	6	3	3
Ko-trimoksazol	17	20	9	11	36	31	22	19
Vankomisin	0	0	0	0	0	0	0	0
Teikoplanin	3	4	1	1	3	3	0	0
Siprofloksasin	43	52	3	4	25	21	14	12
Ofloksasin	32	39	0	0	17	15	5	4
Tetrasiklin	39	47	4	5	23	20	16	14
Rifampisin	38	46	1	1	21	18	14	12
Eritromisin	31	37	11	13	35	30	29	25
Klindamisin	21	25	8	10	32	27	20	17

Tablo 2. Stafilokoklarda kaynağına göre antibiyotik direnci.

Antibiyotik	Toplum kaynaklı stafilokoklar (n:44)		Hastane kaynaklı stafilokoklar (n:156)	
	Sayı	%	Sayı	%
Penisilin	31	70	130	83
Metisilin	12	27	104	67
Amikasin	3	7	16	10
Gentamisin	5	11	50	32
Netilmisin	2	5	3	2
Tobramisin	2	5	35	22
İsepamisin	2	5	17	11
Ko-trimoksazol	17	39	67	43
Vankomisin	0	0	0	0
Teikoplanin	0	0	7	4
Siprofloksasin	8	18	77	49
Ofloksasin	4	9	51	33
Tetrasiklin	18	41	64	41
Rifampisin	4	9	70	45
Eritromisin	26	59	80	51
Klindamisin	15	34	66	42

Tablo 3. Stafilokokların izole edildiği bölgeye göre antibiyotik dirençleri.

Antibiyotik	Yüzeysel bölgelerden (n:141)		Derin bölgelerden (n:59)	
	Sayı	%	Sayı	%
Penisilin	124	88	37	63
Metisilin	97	69	19	32
Amikasin	13	9	6	10
Gentamisin	39	28	16	27
Netilmisin	3	2	2	3
Tobramisin	34	24	3	5
İsepamisin	10	7	9	15
Ko-trimoksazol	61	43	23	39
Vankomisin	0	0	0	0
Teikoplanin	6	4	1	2
Siprofloksasin	62	44	23	39
Ofloksasin	39	28	16	27
Tetrasiklin	57	40	25	42
Rifampisin	53	38	21	36
Eritromisin	81	57	25	42
Klindamisin	61	43	20	34

TARTIŞMA

1940 yılında penisilinin kullanıma girmesiyle stafilokok infeksiyonları başarılı bir şekilde tedavi edilmeye başlanmışsa da, bir süre sonra ortaya çıkan ve günümüzde hemen tüm stafilokok kökenlerinde saptanan penisilnaz üretimi, penisilin ve hidrolize duyarlı tüm türevlerinin (ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosilin) kullanımını kısıtlamıştır. 1960 yılından itibaren klinik kullanıma giren oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin ve metisilin gibi penisilnaz ile hidrolize dirençli ajanlarla penisilnaz sorunu çözümlenmiştir. Ancak metisiline dirençli *S.aureus* kökenlerinin ortaya çıkmasıyla bu ajanlar da etkinliklerini kaybetmişlerdir (11).

Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda metisilin direnci *S.aureus* suşlarında % 43 ile % 65 arasında, koagülaz negatif stafilokoklarda % 44 ve % 57 arasındaki oranlarda tespit edilmiştir (2,4,8,9,10,12,13). Çalışmamızda *S.aureus* suşlarının % 58’i, koagülaz negatif stafilokokların da % 58’i metisiline dirençli bulunmuştur. Toplum kaynaklı stafilokoklarda metisilin direnci % 27, hastane kaynaklı suşlarda % 67, yüzeysel bölgelerden izole edilenlerde % 69, derin bölgelerden izole edilen suşlarda ise % 32 olarak bulunmuştur. Hastanemizde metisilin direncinin yüksek olması klinisyenin alternatif ilaç seçimini azaltmakta ve metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde altın standart olan glikopeptit antibiyotiklere yönlendirmektedir. Çalışmamızda stafilokok suşlarının hiç birinde vankomisin direnci saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bugüne dek sadece bir metisiline dirençli *S.aureus* suşunda vankomisine azalmış duyarlılık saptanmıştır (Kocazeybek B, kişisel görüşme). Teikoplanin direnci ise *S.aureus* suşlarında % 5, KNS suşlarında ise % 3 olarak saptanmış ise de, bu oranlar testin hata sınırları içerisinde bulunduğundan, bunların ne kadarının gerçekten teikoplanine dirençli olduğuna karar vermek zordur

ve bu suşların daha başka yöntemlerle de araştırılması gerekmektedir.

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları ve 1. kuşak sefalosporinler gibi beta-laktamların metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde yararlı oldukları bilinmektedir. Stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde trimetoprim-sulfametoksazol de kullanılmaktadır. Çalışmamızda trimetoprim-sulfametoksazol direnç oranları arasında çalışılan gruplarda önemli farklılıklar izlenmemesi ve bu antibiyotikğin alternatif seçenek olarak hala değerini koruması sevindiricidir. Stafilokok infeksiyonlarında kombinasyon tedavisi tartışmalı ve netleşmemiş bir konu olma özelliğini sürdürmektedir. Bu tedavide adı geçen antibiyotikler rifampisin ve aminoglikozidlerdir. Metisiline dirençli suşlarda vankomisinle kombinasyonları sinerjik etki göstermektedir. Çalışmamızda toplum (% 9) ve hastane kökenli suşlar (% 45) arasında rifampisine karşı belirgin bir direnç farklılığı dikkati çekmektedir. Aminoglikozitlerden gentamisin ve tobramisinine karşı olan direnç amikasin, netilmisin ve isepamisine göre daha fazla bulunmakla birlikte tedavide bunun önemi yoktur ve pratikte gentamisine dirençli stafilokoklar, netilmisin, amikasin ve isepamisine de dirençli kabul edilirler. Çünkü gentamisine en sık direnç sağlayan mekanizmalar, bu antibiyotiklerin bakterisid etkilerini, dolayısı ile kombinasyon amacıyla kullanımını yersiz kılmaktadır. Kinolonlar da son on yılda stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastane kaynaklı stafilokok suşlarında her iki kinolona karşı direncin, toplum kaynaklı suşlardan daha fazla olarak saptanması dikkat çekicidir. Tetrasiklin, eritromisin ve klindamisin direnci de yüksek bulunmuştur ve bu antibiyotikler antibiyogram sonuçlarına göre kullanılmadığıdır.

Türkiye’de buna benzer çalışmalarda; Vardar Ünlü ve ark. (13) MSSA, MSKNS ve MRKNS suşlarında en fazla direnç tespit edilen antibiyotiği eritromisin (% 6.6, % 28.8, % 54.0), MRSA’da gentamisin (% 48.2) olarak saptamışlardır. Bir başka çalışmalarında vankomisin ve teikoplanine direnç tespit etmemişlerdir (12). Songür ve ark. (9) trimetoprim-sulfametoksazole MRSA ve MSSA suşlarında sırasıyla % 9 ve % 4 oranlarında direnç saptamışlardır. Değerli ve ark. (4), MRSA suşlarında en fazla direnci klindamisine (% 27), MSSA suşlarında ise penisiline (% 85) karşı bulmuşlardır. Ögünç ve ark.(8) çalışmalarında MSKNS suşlarında tetrasikline (% 37.1), MRKNS suşlarında gentamisine (% 72.2) karşı en fazla direnç oranlarını saptamışlardır. Çalışmamızda MRSA suşlarının en duyarlı olduğu netilmisin (% 1), MSSA’ları % 1’lik oranlarıyla amikasin, netilmisin ve rifampisin; MRKNS’lerin en az dirençli olduğu netilmisin (% 2), MSKNS suşlarında % 1’lik oranlarıyla amikasin ve

netilmisin olmuştur. Türk Arıbaş ve ark.(10) yaptıkları bir çalışmada tüm stafilokok suşlarını vankomisine duyarlı bulmuşlardır. Fergie ve Purcel (5) toplumdan kazanılmış MRSA izolatlarının hastane kaynaklı olanlara göre, trimetoprim-sulfametoksazol ve klindamisine daha fazla, tetrasikline daha az duyarlı olduklarını saptamışlardır. Orrett (7) hastane ve toplumdan metisiline dirençli MRSA izolasyon oranlarını sırasıyla % 12.5 ve % 4.1 olarak bulmuştur. Bu suşların non-beta-laktam antibiyotiklere direnç durumları ise şu şekildedir: tetrasiklin % 93.2, eritromisin % 68.2, gentamisin % 61.4, ko-trimoksazol % 45.5 ve siprofloksasin % 20.5.

Sonuç olarak her hastanede izole edilen stafilokok suşlarının antiyotik direnç profilleri yakından takip edilmeli, profilaktik tedavi seçenekleri bu sonuçlara göre değerlendirilmeli, spesifik tedavi seçiminde mutlaka kültür yapılarak antibiyogram sonuçları göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akata F: Dirençli Gram pozitif kok infeksiyonlarının yaygınlığı, *ANKEM Derg* 15:391 (2001).
- 2- Arslan H, Tunçbilek S, Nazher S: Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilokoklarda glikopeptid antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *İnfeksiyon Derg* 12:347 (1998).
- 3- Barry AL, Thornsberry C, Jones RN, Gerlach EH: Interpretive standards for disk susceptibility tests with Sch 21420 and amikacin, *Antimicrob Agents Chemother* 18:616 (1980).
- 4- Değerli K, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Kurutepe S: Klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus suşlarının çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 14:87 (2000).
- 5- Fergie JE, Purcel K: Community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus infections in South Texas children, *Pediatr Infect Dis J* 20:860 (2001).
- 6- Kloos WE, Bannerman TL: Staphylococcus and Micrococcus, “P R Murray, E J Baron, M A Pfaller, F C Tenover, R H Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, Third edition” kitabında s. 282, ASM Press, Washington (1995).
- 7- Orrett FA: Methicillin resistance among Trinidadian isolates of community and hospital strains of Staphylococcus aureus and their patterns of resistance to non-beta-lactam antibiotics, *Jpn J Infect Dis* 52:238 (1999).
- 8- Ögünç D, Vural T, Çolak D, Gültekin M, Mutlu G: Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli koagülaz negatif stafflokok suşlarının antibiyotiklere direnç özellikleri, *İnfeksiyon Derg* 12:157 (1998).
- 9- Songür M, Sayan M, Yüce A, Yuluğ N: Staphylococcus aureus’a karşı vankomisin ve trimetoprim-sulfametoksazol etkinliğinin karşılaştırılması, *İnfeksiyon Derg* 12:39 (1998).
- 10- Türk Arıbaş E, Özcan M, Altındış M: Klinik örneklerden izole edilen stafilokokların antibiyotik direnç oranları, *İnfeksiyon Derg* 15:73 (2001).
- 11- Ulusoy S: Dirençli Gram pozitif kok infeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi, *ANKEM Derg* 15:407 (2001).
- 12- Vardar Ünlü G, Ünlü M: Yara örneklerinden soyutlanan Staphylococcus aureus kökenlerinin glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 15 :239 (2001).
- 13- Vardar Ünlü G, Ünlü M, Bakıcı MZ, Gür D: Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus kökenlerinin antibiyotik duyarlılıklarının Biomic sistemi ile saptanması, *İnfeksiyon Derg* 15:235 (2001).