

YARA ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN MRSA SUŞLARININ TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOLE VE BAZI ANTİBİYOTİKLERE İN-VİTRO DUYARLILIKLARI*

Dilek ARMAN, Dicle TURAL

ÖZET

1995 yılı içinde yara örneklerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisiline duyarlılıkları; metisiline dirençli suşların trimetoprim-sulfametoksazol, amikasin, siprofloksasin, eritromisin, klindamisin, rifampisin ve vankomisine duyarlılığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır.

Toplam 372 izolatın 136'sını (%37) metisilin-dirençli *S.aureus* suşlarının oluşturduğu; bunların %90'ının trimetoprim-sulfametoksazole, %70'inin amikesine, %20'sinin eritromisine, %18'inin klindamisine, %4'ünün siprofloksasine, %4'ünün rifampisine ve hepsinin vankomisine duyarlı olduğu belirlenmiştir.

SUMMARY

In-vitro susceptibility of MRSA wound isolates to trimethoprim-sulfamethoxazole and some antibiotics.

In vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains, isolated from wound specimens in 1995, to methicillin and that of methicillin-resistant strains to trimethoprim-sulfamethoxazole, amikacin, ciprofloxacin, erythromycin, clindamycin, rifampicin and vancomycin were determined retrospectively.

136 of 372 isolates (37%) were methicillin resistant *S.aureus* and 90% of these were susceptible to trimethoprim-sulfamethoxazole, 70% to amikacin, 20% to erythromycin, 18% to clindamycin, 4% to ciprofloxacin, 4% rifampicin, and all of them to vancomycin.

GİRİŞ

Koagülaz negatif stafilokok ve enterokoklarda saptanan vankomisin direnci ile antibiyotiğin artan kullanımının ilişkili olduğu görüşü yaygındır. Bu direncin plazmid aracılı olduğu bilinmektedir ve henüz klinik izolatlar arasında saptanmadı ise de laboratuvarında *Staphylococcus aureus* suşlarına aktarılabildiği gösterilmiştir. Dirençli suşların artışı önlemek amacı ile vankomisinin kontrollü kullanımı önerilmektedir (5).

Bu çalışmada, pozitif gözlemlerimize dayanarak yara infeksiyonlarından izole edilen metisilin-dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının trimetoprim-sulfametoksazole (TMP-SMX) ve bunun yanında amikasin, siprofloksasin, eritromisin, klindamisin, rifampisin ve vankomisine duyarlılıklarının dökümü amaçlanmıştır.

* 11. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1996, Kuşadası). Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi, Klinik Bakteriyojoloji Laboratuvarı, Ankara.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 1995 yılında yara kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının metisiline duyarlılığı; MRSA suşlarının amikasin, siprofloksasin, eritromisin, klindamisin ve TMP-SMX'e duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Metisilin ve diğer antibiyotik duyarlılık testleri disk difüzyon (Oxoid) yöntemi ile NCCLS standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiş; kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır (8).

BULGULAR

Yara kültürlerinden izole edilen toplam 372 *S.aureus* suşunun 136'sını (%37) MRSA suşlarının oluşturduğu saptanmıştır. Bunların 116'sını (%85) hastanede yatan hastalardan izole edilen suşlar oluşturmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Yara örneklerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının dağılımı.

	Metisiline dirençli		Metisiline duyarlı	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Klinik	116	50	118	50
Poliklinik	20	14	118	86
Toplam	136	37	236	63

MRSA suşlarının hepsinin vankomisine, %90'ının TMP-SMX'e duyarlı olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. MRSA suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları.

Antibiyotik	Duyarlı/denenen	%
TMP-SMX	123/136	90
Amikasin	86/123	70
Eritromisin	27/136	20
Klindamisin	25/136	18
Siprofloksasin	6/136	4
Rifampisin	5/125	4

TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

Tablo 2'de gösterilen TMP-SMX'e duyarlı suşlardan %39'u (48/123) diğer 5 antibiyotiğin hepsine dirençli; %40'ı (51/123) TMP-SMX ve amikasine duyarlı; %8'i (10/123) ek olarak eritromisin veya klindamisine duyarlı bulunmuştur. Suşların %8'i ise TMP-SMX'e ek olarak eritromisin, klindamisin veya siprofloksasinden yalnız birine duyarlı olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Stafilokok suşlarındaki metisilin direnci özellikle hastane suşları söz konusu olduğunda tüm dünyada yaygınlığı bilinen bir sorundur. Çalışmamızda da büyük çoğunluğunu hastane suşlarının oluşturduğu *S.aureus* izolatlarının %37'sinde metisilin direnci saptanmıştır. Konunun klinik önemi bu organizmaların tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençliliğinin yanısıra başka pek çok antibiyotiğe de direnç göstermelerinden kaynaklanmaktadır (14)

Antibakteriyel tedavi alanındaki hızlı gelişmelere rağmen, metisilin-dirençli stafilokokların etken olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde vankomisin tek güvenilir ajan konumundadır (14). Bugün henüz klinikte vankomisine dirençli *S.aureus* bildirilmemiş olmasına rağmen, diğer organizmalarda gelişen dirençten artan kullanım sorumlu tutulmaktadır (3).

Etkenin duyarlılığının bilinmesi koşulu ile TMP-SMX, klindamisin, makrolidler; tek başına kullanıldıklarında direnç gelişimi bilinmesine rağmen kinolon türevleri ve rifampisin vankomisine alternatif olabilecek antibakteriyellerdir (14). Bu nedenle her hastanenin kendi duyarlılık sonuçlarını belirlemesi önerilir. Çalışmamızda yara örnekleri MRSA izolatlarında rifampisin, siprofloksasin, klindamisin ve eritromisine yüksek oranda direnç saptanmıştır. Kinolonların klinik kullanıma sunulmalarından kısa süre sonra stafilokok suşlarında direnç problemi ortaya çıkmış, başta MRSA'larda olmak üzere kısa sürede artmıştır. Yurdumuzda yapılan çalışmalarda da bu artışı görmek mümkündür (10,15). Tek başına kullanımda kısa sürede direnç gelişebileceği bilgisinin yanısıra çalışmamızda saptanan %4 siprofloksasin duyarlılığı da kinolonların özellikle MRSA infeksiyonlarında kullanılmaması gereğine bir kez daha işaret etmektedir.

Rifampisin de geniş bir antimikrobiyal etki spektrumuna rağmen tek başına kullanıldığında çok çabuk direnç geliştiği bilinen antibiyotiklerdendir. Stafilokoksik infeksiyonlarda vankomisinle kombine kullanıldığında dahi direnç gelişebilmektedir (3). MRSA suşlarının rifampisin duyarlılığı daha önce İstanbul'da %39 ve İzmir'de %23 olarak bulunmuştur (10,15). Çalışmamızda saptanan %4 duyarlılık oranı kontrolsüz kullanımla ilişkili bir artış olarak yorumlanabileceği gibi, suşların izole edildiği hasta gruplarının farklılığı da sonucu etkileyebilir (7,10).

Çalışmamızda yer alan suşların klindamisine duyarlılığı %18 bulunmuştur. Bu Hacettepe Üniversitesi'nde saptanan %22 ile oldukça benzer bir sonuç olup, diğer çalışmalardaki (%38-54) sonuçlar da gözönüne alındığında bölgesel fark söz konusu olmaktadır (1,10,15). Ancak aynı benzerlik %20 eritromisin duyarlılığı için söz konusu olmayıp, benzer araştırmalarda MRSA suşlarının %50-54'ü duyarlı bulunmuştur. Amikasin, suşların %70'ine etkili bulunmuştur; ancak aminoglikozitlerin stafilokoksik infeksiyonların tedavisi için tek başlarına kullanımı önerilmemektedir (14). Bu çalışmada saptanan TMP-SMX'un %90 suşa etkinliği Hacettepe Üniversitesi sonuçları ile paralellik göstermektedir (23). Diğer bölgelerde yapılan araştırmalarda da TMP-SMX, MRSA suşları arasında en düşük direnç oranlarının (%20-38.5) saptandığı ajan durumundadır (10,15).

Son 15 yılda yurdumuzda yapılan çalışmalara bakıldığında; Bursa'da 1980-85 yılları arasında, yara örneklerinden izole edilen stafilokokların %45-60'ının (4), 1989'da Ankara'da %67'sinin (9), 1994'de İstanbul ve İzmir'de (*S.aureus* izolatlarının) %71 ve %80'inin (10,13) TMP-SMX'e duyarlı olduğu görülmektedir. AÜ İbni Sina Hatanesinde ise 1993 yılı yara izolatı *S.aureus* suşlarında saptanan %89 duyarlılığa göre %1'lik artış saptanmıştır (2). Bu sonuç farklılıklarının bölgesel

farklılıktan etkilendiği açıktır, ancak zaman faktörü gözönüne alındığında dirençte azalma olarak değerlendirilebilir. Bu durum azalan TMP-SMX kullanımına bağlı duyarlılığın geri dönüşü fikrini vermektedir.

Son 20 yılda yapılan yayınlarda TMP-SMX'un duyarlı *S.aureus* suşları ile meydana gelen protez kapak endokarditi, osteomyelit ve menenjit gibi ciddi infeksiyonlardaki başarısı bildirilmiştir (11). Vankomisin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise MRSA infeksiyonlarında her iki tedavi başarı ve yan etki sıklığı açısından eşdeğer bulunarak TMP-SMX'un bu infeksiyonlarda vankomisine alternatif olabileceği vurgulanmıştır (6). Sağlanan klinik başarıda TMP-SMX'un her iki komponentinin intravenöz veya oral uygulama sonrası farmakokinetiği ve mükemmel doku penetrasyonu önemli rol oynuyor gibi görünmektedir (12).

Bu bilgiler ışığında, MRSA suşlarında %90 gibi yüksek duyarlılık oranlarının saptandığı merkezlerde TMP-SMX'un yara infeksiyonlarının ampirik tedavisinde seçilebilecek bir ajan olduğunu söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

- 1- Arıkan S, Tunçkanat F, Özalp M, Günel A: Staphylococcus aureus suşlarındabazı makrolid antibiyotiklere ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılığın metisilin direnciyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, *Mikrobiyol Bült* 29: 333 (1995).
- 2- Arman D, Tural D: Cerrahi yara infeksiyonu etkeni *S.aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere dirençlilik durumları, *7.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Özet No.60, Ürgüp (1994).
- 3- Fraimow HS, Abrutyn E: Pathogens resistant to antimicrobial agents, *Infect Dis Clin North Am* 9: 497 (1995).
- 4- Gedikoğlu S: Yara infeksiyonlarının bakteriyolojik olarak değerlendirilmesi, *Mikrobiyol Bült* 20: 59 (1986).
- 5- Lundstrom TS, Sobel JD: Vancomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole and rifampin, *Infect Dis Clin North Am* 9: 747 (1995).
- 6- Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD: Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of Staphylococcus aureus infection *Ann Intern Med* 117: 390 (1992).
- 7- Mert A, Köksal F, Ayar E, Köksal S, Tabak F, Öztürk R: Hastanemizde 1996'da Staphylococcus aureus taşıyıcılık oranı ve antibiyogram sonuçları, *ANKEM Derg* 10: 135 (1996).
- 8- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Test*, 4th ed, Approved Standard, NCCLS Document M2-A4, NCCLS, Villanova (1990).
- 9- Özkuyumcu C, Durupınar B, Girişken E: Yara infeksiyonlarından izole edilen gram pozitif bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 23: 150 (1989).
- 10- Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastaların klinik materyallerinden izole edilen stafilokokların antimikrobik maddelere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 9: 105 (1995).
- 11- Quintiliani R, Levitz RE, Nightingale CH: Potential role of trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of serious hospital-acquired bacterial infections, *Rev Infect Dis* 9: 160 (1987).
- 12- Salter AJ: Trimethoprim-sulfamethoxazole: An assessment of more than 12 years of use, *Rev Infect Dis* 4: 196 (1982).

- 13- Tinger A, Ulusoy S, Özkan F, Yamazhan T, Saydam C, Özinel MA, Tokbay A: Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında saptanan başlıca bakteriler ve antimikrobik maddelere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 9: 105 (1995).
- 14- Turnidge J, Grayson ML: Optimum treatment of Staphylococcal infections, *Drugs* 45: 353 (1993).
- 15- Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özkan F, Tünger A, Tokbaş A: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus kökenlerinin antibiyotik direnci, *İnfeksiyon Derg* 9: 7 (1995).