

STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA METİSİLİN DİRENCİ, MEROPENEM VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIK*

A.Nedret KOÇ, Neşe EVRENSEL, Gülnur KAYMAKÇI,
Bülent SÜMERKAN

ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 107 *S.aureus* suşunda metisilin direnci %4 NaCl ve 6 µg/ml oksasilin içeren Mueller-Hinton besiyerinde, diğer antibiyotiklere duyarlılığı NCCLS standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Suşların %43'ü metisiline dirençli, tamamı vankomisine duyarlı bulunmuştur. Diğer antibiyotikler etkinlik sırasıyla trimetoprim-sulfametoksazol (%94.4), klindamisin (%73.8), ampisilin-sulbaktam (%72.9), imipenem (%71), siprofloksasin (69.2), meropenem (%68.2), sefazolin (%67.2), gentamisin (%63.6), penisilin (%5.6) olarak sıralanmıştır. Antibiyotiklere direnç oranı, metisiline duyarlı suşlarda metisiline dirençli suşlara göre daha düşük bulunmuştur. Meropenemin *S.aureus* suşları için imipeneme bir üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir.

SUMMARY

Methicillin resistance in and efficacy of meropenem and other antibiotics on Staphylococcus aureus strains.

Methicillin resistance in 107 *S.aureus* strains isolated from various specimens was investigated on Mueller-Hinton medium containing 4 % NaCl and 6 µg/ml oxacillin and the activity of other antibiotics by disk diffusion method according to NCCLS standards.

Methicillin resistance was detected in 43% of isolates. All strains were susceptible to vancomycin. The percentages of susceptibility to other antibiotics were found to be as follows: Trimethoprim-sulfamethoxazole (94.4%), clindamycin (73.8%), ampicillin-sulbactam (72.9%), imipenem (71%), ciprofloxacin (69.2%), meropenem (68.2%), cefazolin (67.2%), gentamicin (63.6%), penicillin (5.6%). The resistance rates for these antibiotics in methicillin-susceptible isolates were found to be lower than those in methicillin resistant isolates. Meropenem was not found to be more active on *S.aureus* strains than imipenem.

GİRİŞ

S.aureus gerek toplumda gerekse hastanede kazanılan infeksiyonlarda önemli patojen etkenlerdendir (11). *S.aureus* suşlarında metisilin direncinin ortaya çıkışı ve diğer antibiyotiklere direnci beraberinde getirmesi, bu mikroorganizmanın neden olduğu infeksiyonların tedavisini ve kontrolünü güçleştirmektedir. Metisiline dirençli stafilokok (MRSA) infeksiyonlarında tedavideki zorluklar, yeni tedavi protokollarını araştırmayı zorunlu kılmıştır (4,16).

* 27. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (7-10 Mayıs 1996, Antalya).
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

Meropenem insan böbrek dehidropeptidazlarına yüksek stabilitesi olan yeni karbapenem antibiyotiktir. Meropenem yapısal olarak imipeneme çok benzer, ancak C1'deki bir metil grubu ve C2'deki bir yan zincirle ondan ayrılır (17). Ön çalışmalar dehidropeptidaz enzim inhibitörleri ile kombine edilmeden kullanılabileceğini göstermiştir (6). Meropenemin *E.coli*, *P.aeruginosa*, *S.aureus*'un penisilin bağlayan proteinlerini (PBP) bağlama afinitesi belirlenmiştir. *E.coli*'de PBP-2 meropenemin birinci hedefidir. *P.aeruginosa*'da meropenem hem PBP-2 hem de PBP-3'e aşırı derecede bağlanma gösterir. Meropenem *S.aureus*'un PBP-3 dışında tüm PBP'lerine yüksek afinite gösterir. PBP'lere afinitesi imipeneme benzer olmakla birlikte, bazı bakterilerde daha fazla olabilmektedir (17).

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S.aureus* suşlarının metisilin direnci, meropenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik örneklerden (42 yara sürüntüsü, 13 trakeostomi, 11 dış kulak yolu sürüntüsü, 10 kateter, 9 kan, 7 idrar, 7 abse, 8 diğer klinik örnekler) izole edilen 107 *S.aureus* suşu çalışmaya alınmıştır. İzolatlar, koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz, koagülaz, DNaz, TNaz (termonükleaz) testleri ve mannitol salt agar'da üreme özelliklerine göre tanımlanmıştır (11).

Metisilin direnci, %4 NaCl ve 6 µg/ml oksasilin içeren Mueller-Hinton besiyeri kullanılarak belirlenmiştir (1). Diğer antibiyotiklere duyarlılık NCCLS (M2, A4 Vol.10 No.7) standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır (13). Meropenem duyarlılığı için 10 µg'lık meropenem diskleri (Zeneca, MEM) kullanılmış, ≥ 14 mm zon çapı duyarlılık, 12-13 mm orta derecede duyarlılık, ≤ 11 mm direnç işareti olarak alınmıştır. Deneylerde *S.aureus* ATCC 25923 standart suş olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 107 *S.aureus* suşunda %43 oranında metisilin direnci saptanmıştır. Suşların vankomisin, kotrimoksazol, klindamisin, ampisilin+sulbaktam, imipenem, siprofloksasin, meropenem, sefazolin, gentamisin, penisiline duyarlılık oranları metisilin direnciyle karşılaştırılmalı olarak tabloda gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Klinik örneklerden izole edilen ve infeksiyon etkeni olan *S.aureus* suşlarında in-vitro metisiline direnç durumunun saptanması, uygun antimikrobiyal tedavinin seçilebilmesi için önem taşımaktadır. *S.aureus* suşlarında metisilin direncinin saptanması amacıyla ülkemizde yapılan araştırmalar, direnç oranının merkezlere ve direncin belirlenmesinde uygulanan yöntemlere göre farklılık gösterdiğini bildirmektedirler (10,15). Birengel ve ark. (5) *S.aureus* suşlarında %27.8 metisilin direnci saptarken, Karabiber ve ark. (9) 1993'de %13, 1995'de (10) %11.7, Razlıghı ve Derbentli (15) %26.5, Akalın ve ark. (2) %48, Arıkan ve ark. (3) %31.6, Öztürk ve ark. (14) %33 oranında direnç olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada belirlenen metisilin direnci %43'dür. Bu orandan yüksek ve düşük değerlerin bildirilmiş olması, bölgesel farklılık ve metisilin direncini belirlemede kullanılan yöntem farklılığından dolayı olabilir.

Tablo. Metisiline duyarlı ve dirençli *S.aureus* suşlarının in-vitro antibiyotiklere duyarlılık oranları.

Antibiyotikler.	Metisiline dirençli** (n=46)		Metisiline duyarlı (n=61)		Toplam (n=107)	
	Duyarlı suş sayısı	%	Duyarlı suş sayısı	%	Duyarlı suş sayısı	%
Vankomisin	46	100	61	100	107	100
Trimet-sulfamet.	40(1)*	87	61	100	101(1)*	94
Klindamisin	24(2)*	52	55(4)*	90	79(6)*	74
Amp.-sulfaktam	18(1)*	39	60(1)*	98	78(2)*	73
İmipenem	16(3)*	35	60	98	76(3)*	71
Siprofloksasin	17	37	57	93	74	69
Meropenem	14(2)*	30	59	97	73(2)*	68
Sefazolin	12	26	60	98	72	67
Gentamisin	12	26	56	92	68	64
Penisilin	(1)*	0	6	10	6(1)*	6

* Orta derecede duyarlı zon çapı veren suşların sayısını belirtmektedir; duyarlı grup içine alınmamıştır.

** Metisiline dirençli suşlar in-vitro deneylerde diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlı zon verseler de dirençli kabul edilirler.

Metisiline dirençli suşların (MRSA) diğer antibiyotiklere de yüksek oranda direnç gösterdiği bildirilmektedir (3,5,9). Bu çalışmada, metisiline duyarlı suşlar (MSSA) penisilin dışında diğer antibiyotiklere %90-100 oranında duyarlı iken, MRSA suşları vankomisin (%100) ve trimetoprim-sulfametoksazol (%87) dışındaki antibiyotiklere ancak %26-52 oranında duyarlı bulunmuştur. Üstelik in-vitro sonuçlara bakılmaksızın MRSA suşları bütün beta-laktam antibiyotiklere dirençli kabul edilir. MRSA suşlarında antibiyotik duyarlılık sonuçları alınana kadar ampirik verebileceğimiz tek ilacın vankomisin olduğu görülmektedir. Vankomisinden sonra düşük direnç saptanan ilaç trimetoprim-sulfametoksazoldür (%13). Buna da %12-38 oranında direnç olduğu bildirilmektedir (3,18). MRSA suşlarına karşı yeni antibiyotik arayışları sürmektedir (4,16).

Meropenem ve imipenem içeren karbapenem grubu son yıllarda kullanıma girmiş ve girmekte olan ilaçlardır. Her iki ilaç da beta-laktamazlara yüksek oranda direnç gösterirler. Ancak imipenem kromozomal beta-laktamazları güçlü bir şekilde indükler, meropenemin bu etkisi imipenemden daha azdır (12). Jones ve ark. (8) meropenemin stafilokok, *Enterobacter* ve *P.aeruginosa* suşlarına etkili olduğunu göstermiştir. Meropenemin aerop, Gram negatif bakterilere karşı imipenemden daha aktif olmasına karşın, Gram pozitif koklara imipenemden daha az etkili olduğu bildirilmektedir (4,16,17). Bu çalışmada, meropenemin *S.aureus* suşlarına etkinliğinde imipeneme bir üstünlüğü belirlenmemiştir. MRSA suşlarındaki meropenem ve imipenem direnç oranlarının in-vitro deneylerde bile MSSA suşlarındakine göre en az iki kat fazla olduğu görülmüştür.

MSSA suşlarında makrolid antibiyotiklere direncin oldukça düşük olması nedeniyle, bu gruptaki antibiyotiklerin tedavide iyi bir alternatif olabileceği ileri sürülmektedir (3). Bu çalışmada da klindamisin MSSA suşlarına oldukça etkili görünmesine karşın, diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, MRSA suşlarına etkinliğin azaldığı, ancak yine de üçüncü en etkili ajan olarak sıralandığı belirlenmiştir.

MRSA suşları tüm beta-laktam antibiyotiklere in-vivo dirençlidir ve in-vitro test sonuçlarına bakılmaması önerilmektedir.

Beta-laktam antibiyotiklerin beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine edildiklerinde *S.aureus* suşlarına çok etkili oldukları, vankomisin dışında diğer antibiyotiklerden daha iyi ve kinolonlarla karşılaştırılabilir düzeyde etki gösterdikleri bildirilmektedir (5).

Kinolonlar MRSA suşlarına etkilidir ve en etkili kinolon %80 ile siprofloksasin olarak bildirilmektedir (5). Ancak son yıllarda yaygın kullanım sonucu direnç artışı saptanmaktadır (3,14). Aynı şekilde MRSA suşlarında gentamisin direnci yaygın olarak görülmekte, bunun kinolon direnci ile birlikte olduğu bildirilmektedir (7,14). Bu çalışmada da gentamisine (%74) ve siprofloksasine (%63) direncin yüksek bulunması bunu doğrulamaktadır.

Sonuç olarak, *S.aureus* suşlarına en etkin antibiyotik olan vankomisini, sırayla trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, ampisilin+sulbaktam, imipenem, siprofloksasin, meropenem, sefazolin ve gentamisin izlemiştir. Meropenemin *S.aureus* suşlarına karşı, imipeneme bir üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir. MSSA suşlarına göre MRSA suşlarında antibiyotik direncinin en az iki kat fazla olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Alfa MJ, Ongansoy E, Hoban S, Mathew T, Greenaway C: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Optimization of the agarscreen plate method, *Diagn Microbiol Infect Dis* 18: 121 (1994).
- 2- Akalın HE, Çelik E, Baykal M, Kardeş T: Metisiline dirençli Staphylococcus'ların bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1: 22 (1987).
- 3- Arıkan S, Tunçkanat F, Özalp M, Günalp A: Staphylococcus aureus suşlarında bazı makrolid antibiyotiklere ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılığın metisilin direnciyle karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi, *Mikrobiyol Bült* 28: 333 (1994).
- 4- Bal Ç, Altun B, Anđ Ö: Çoğul-dirençli bakteri suşlarında meropenem etkinliği, *İnfeksiyon Derg* 9: 99 (1995).
- 5- Birengel S, Kurt H, Boşça A, Balık İ, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokokların metisilin direncine göre çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 8: 121 (1994).
- 6- Edwards JR, Turner PJ, Wannop C, Withnell ES, Grindey AJ, Nairn K: Antibacterial activity of SM-7338, a carbapenemantibiotic with stability to hydropeptidase I, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 215 (1989).
- 7- Entenza JM, Fluckiger U, Glauser MP, Moreillon P: Antibiotic treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis, *J Infect Dis* 170: 100 (1994).
- 8- Jones RN, Aldridge KE, Allen SDT, Barry AL, Fuchs PC, Gerlach EH, Pfaller MA: Multicenter in-vitro evaluation of SM-7338, a new carbapenem, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 562 (1989).
- 9- Karabiber N, Emektaş G, Türet S: Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında vankomisin, metisilin, ampisilin+sulbaktam ve amoksisilin+klavulanat duyarlılığı, *ANKEM Derg* 7: 27 (1993).
- 10- Karabiber N, Karahan M: Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direncinin saptanmasında agar tarama (screen) vdisk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült* 29: 20 (1995).

- 11- Kloos WE, Lambe DW: Staphylococcus, "Balows A, Hausler WJ, Herrman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 5. baskı" kitabında s.222, Am Soc Microbiol, Washington (1991).
- 12- Labia R, Morand A, Tiwari K, Sirot D, Chanal C: Interactions of meropenem with beta-lactamases, including new enzymes with extended spectrum activity against third-generation cephalosporins, *J Antimicrob Chemother* 24 (Suppl A): 219 (1989).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Approved Standarts M2-A4, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1992).
- 14- Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G: Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yatan hastalardan izole edilen stafilocokların antimikrobik maddelere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 10: 48 (1996).
- 15- Razlighi RA, Derbentli Ş: Staphylococcus aureus suşlarındaki metisilin direncinin belirlenmesinde mikrodilüsyon, disk difüzyon ve agar tarama yöntemlerinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 8: 62 (1994).
- 16- Sader HS, Jones RN: Antimicrobial activity of the new carbapenem biapenem compared to imipenem, meropenem and other broad-spectrum beta-lactam drugs, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12: 384 (1993).
- 17- Sumita Y, Innoue M, Mitsuhashi S: In vitro antimicrobial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem SM-7338, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908 (1993).
- 18- Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özkan F, Tünger A, Tokbaş A: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus kökenlerinin antibiyotik direnci, *İnfeksiyon Derg* 9: 7 (1995).