

HOMOJEN MRSA SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ*

Hikmet GEDİK¹, Nur BENZONANA¹, Banu TAŞER², Gülden ERSÖZ¹,
Serdar ÖZER¹

ÖZET

S.aureus kökenlerinin neden olduğu infeksiyonlarda, metisiline dirençli kökenlerin izole edilme sıklığı ülkemizde de gün geçtikçe artmaktadır. Bu kökenlerin, β -laktam antibiyotiklere ek olarak, sıklıkla diğer gruplardan antibiyotiklere de direnç göstermesi tedavide güçlükler yol açmaktadır.

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 46 homojen MRSA kökeninde antibiyotik direnç paternleri araştırılmıştır. Metisilin direnci, agar tarama ve oksasilin mikrodilüsyon yöntemleriyle saptanmış ve kökenlerin MIC değerleri 128 μ g/ml veya üzerinde bulunmuştur. Diğer antibiyotik dirençleri ise disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmada *S.aureus* ATCC 25923, *S.aureus* ATCC 29213 ve *E.faecalis* ATCC 29212 suşları kontrol olarak kullanılmıştır.

Eritromisine %74, klindamisine %72, trimetoprim-sulfametoksazole %7, rifampisine %98, gentamisine %98, amikasin %83, siprofloksasine %91, ofloksasine %76, tetrasikline %85, kloramfenikole %9 oranında direnç bulunurken, vankomisine dirençli MRSA suşu saptanmamıştır.

SUMMARY

Antibiotic resistance patterns of homogenous MRSA strains.

Among infections caused by *S.aureus*; isolation rate of methicillin resistant strains is getting higher everyday. The resistance of these strains to β -lactam antibiotics as well as other groups of antibiotics creates problems in the therapy of these infections.

In this study, antibiotic resistance patterns of 46 homogenous MRSA strains isolated from clinical specimens were investigated. Methicillin resistance of the strains were determined by agar screening and oxacillin microdilution methods. The MIC values of the strains were 128 μ g/ml or higher. Disk diffusion method was used for antimicrobial susceptibility testing. *S.aureus* ATCC 25923, *S.aureus* ATCC 29213 and *E.faecalis* ATCC 29212 were used as control strains.

The antibiotic resistance rates were as follows: erythromycin %74, clindamycin %72, TMP-SMX %7, rifampicin %98, gentamicin %98, amikacin %83, ciprofloxacin %91, ofloxacin %76, tetracycline %85, chloramphenicol %9. None of the strains was resistant to vancomycin.

* 12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1997, Antalya).

1. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

2. Taksim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), günümüzde hem hastane kaynaklı, hem de hastane dışından edinilen çeşitli infeksiyonlarda etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mikroorganizmalar sıklıkla çoğul direnç genleri taşıdıklarından β -laktamlar dışındaki birçok antibiyotiğe de direnç göstermekte ve tedavide sorunlara yol açmaktadır. Diğer merkezlere paralel olarak, hastanemizde de MRSA kökenlerinin izole edilme sıklığı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışmada, başlıca yara sürüntüsü, trakeal aspirat ve kan gibi çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş MRSA kökenlerinin antibiyotik direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır (3,9).

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 1995-Mayıs 1996 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 46 *S.aureus* kökeni çalışma kapsamına alınmıştır. İzolatlar; koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz, lam ve tüp koagülaz testleriyle tanımlanmıştır (7). Metisilin direnci %4 NaCl'li, 6 μ g/ml oksasilinli agar tarama ve oksasilin mikrodilüsyon yöntemleri ile belirlenmiştir. Diğer antibiyotiklere direnç ise disk difüzyon yöntemiyle (Oxoid diskleri kullanılarak) araştırılmıştır. Tüm testler NCCLS önerilerine göre yapılmış ve *S.aureus* ATCC 25923, *S.aureus* ATCC 29213 ve *E.faecalis* ATCC 29212 suşları kontrol olarak kullanılmıştır (10,11).

BULGULAR

Agar tarama besiyerinde standart *S.aureus* suşlarının üremediği, test kökenlerinin ise tamamının ürettiği gözlenmiştir. Oksasilin mikrodilüsyon yöntemi ile standart *S.aureus* suşlarının MIC değerlerinin ≤ 0.25 μ g/ml olduğu; 46 test kökeninden 8'inin 128 μ g/ml, 3'ünün 256 μ g/ml, 35'inin ise 256 μ g/ml'den büyük olduğu saptanmıştır. *S.aureus* ATCC 25923'ün antibiyotik zonları NCCLS'te bildirilen referans aralıklarında bulunmuş; *E.faecalis* ATCC 29213 ile besiyerinin trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) duyarlılığını değerlendirmede uygun olduğu belirlenmiştir. 12 antibiyotik için direnç oranları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. 46 MRSA kökeninin disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik dirençleri.

Antibiyotik	Duyarlı	Az duyarlı	Dirençli
Oksasilin	0	0	46 (%100)
Eritromisin	6 (%13)	6 (%13)	34 (%74)
Vankomisin	46 (%100)	0	0
Klindamisin	13 (%28)	0	33 (%72)
TMP-SMX	43 (%93)	0	3 (%7)
Rifampisin	1 (%2)	0	45 (%98)
Gentamisin	0	1 (%12)	45 (%98)
Amikasin	8 (%17)	0	38 (%83)
Siprofloksasin	0	4 (%9)	42 (%91)
Ofloksasin	3 (%7)	8 (%17)	35 (%76)
Tetrasiklin	5 (%11)	2 (%4)	39 (%85)
Kloramfenikol	41 (%89)	1 (%2)	4 (%9)

TARTIŞMA

Çoğul antibiyotik direnci günümüz MRSA'larının önemli bir özelliğidir. Çalışmamızda, oksasilin MIC değerleri 128 µg/ml veya daha yüksek olan 46 MRSA kökeninde β-laktam grubundan olmayan 11 antibiyotiğe direnç oranları araştırılmış ve çok yüksek oranlarda direnç saptanmıştır.

Yapısal ve genetik özelliklerinden dolayı stafilokoklarda, antibiyotiklere karşı hızla direnç gelişmektedir. Bu özelliğin en iyi örneklerinden biri kinolon grubu antibiyotiklerdir. Klinik kullanıma girişinden bu yana kısa bir süre geçmesine rağmen, günümüzde MRSA'larda yüksek oranlarda dirence rastlanmaktadır. Çalışmamızda çok yüksek oranda saptanan kinolon direnci, bu antibiyotiklerin hastanemizde yaygın olarak kullanılmasına ve kinolonlar arasındaki çapraz dirence bağlanabilir (9,13).

Sık kullanılan bir başka antibiyotik grubu olan aminoglikozitler için direnç oranları çeşitli çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir (1,6,12,13). Çalışmamızda MRSA'lara en etkin olan amikasin bile %83 oranında direnç bulunmuştur. Disk difüzyon yöntemiyle aminoglikozit diskleri etrafında kesin bir inhibisyon zonunun olmamasının değerlendirmede güçlükler yol açtığı gözlenmiştir. Aminoglikozidlerle vankomisin birlikte kullanımı in-vitro testlerde aminoglikozitlere direnç olsa bile sinerjik etki sağlamaktadır; ancak bu özelliğin klinik yararının olup olmadığı bilinmemektedir (9).

MRSA kökenlerimizde vankomisinden sonra en etkili görünen antibiyotik TMP-SMX'dur. MRSA kökenlerinde TMP-SMX'a Arman ve ark. (1) %10, Koç ve ark. (6) %13, Öztürk ve ark. (12) %19, Ulusoy ve ark. (13) ise %38.5 oranında direnç saptamışlardır. TMP-SMX, MRSA kolonizasyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Günümüzde ciddi olmayan infeksiyonlarda, oral tedavi düşünülen hastalarda ve kolonizasyonun tedavisinde iyi bir alternatif iken, ciddi infeksiyonlarda ancak glikopeptid antibiyotiklerin kullanılmadığı durumlarda düşünülmesi uygun olacaktır (2,8).

Kloramfenikol günümüzde yaygın kullanılmadığından MRSA kökenleri duyarlı bulunabilmektedir. Ancak kloramfenikolün bakteriyostatik bir ajan olması, ağır infeksiyonlarda tek başına ya da fenotipik toleransa yol açacağından hücre duvarına etkili bir ajanla birlikte kullanımını engeller. Ayrıca *S.epidermidis* kaynaklı plazmidler nedeniyle hızla direnç gelişmektedir. Kloramfenikole %89 oranındaki duyarlılık klinik uygulama açısından pek yararlı gözükmemektedir (3).

Çalışmamızda yer alan rifampisin, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin direnç oranları da çok yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, birçok yerli ve yabancı yayında bildirilen direnç artışı oranlarına paralellik göstermektedir (1,6,12,14).

Halen tüm dünyada MRSA'ların vankomisine duyarlılığı devam etmektedir. Bugüne kadar direnç gelişmemiş olması, vankomisinin uygun endikasyonlarla kullanılmış olmasına ve bakteri hücrelerinin birden fazla komponentine etki ederek kombine antibiyotik kullanımı etkisi göstermesine bağlanabilir (4,5). Çalışmamızdaki 46 MRSA kökeninin tamamı vankomisine duyarlı bulunmuş ve özellikle hastane kaynaklı kökenlerle oluşan infeksiyonlarda vankomisinin ilk seçenek olması gerektiği doğrulanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Arman D, Tural D: Yara örneklerinden izole edilen MRSA suşlarının trimetoprim-sulfametoksazole ve bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg 10*: 428 (1996).
- 2- Boyce JM: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Detection, epidemiology and control measures, *Infect Dis North Am 3*: 901 (1989).
- 3- Brumfitt N, Hamilton-Miller J: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *N Engl J Med 320*: 1188 (1989).
- 4- Eraksoy H: Vankomisin, "Çalangu S, Eraksoy H, Özüt H (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları 92*" kitabında s.209, Yüce Yayınları, İstanbul (1992).
- 5- Fekety R: Vancomycin and teicoplanin, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı" kitabında s.346, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).
- 6- Koç AN, Evrensel N, Kaymakçı G, Sümerkan B: Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci, meropenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık, *ANKEM Derg 10*: 433 (1996).
- 7- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 4. baskı, s.405, J.B.Lippincott Co, Philadelphia (1992).
- 8- Morita MM: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Past, present and future, *Nursing Clin North Am 28*: 625 (1993).
- 9- Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffmann CA, Yu VL: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: A consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management, *Am J Med 94*: 313 (1993).
- 10- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, 3. baskı, Approved Standard, NCCLS Document M7-A3, Villanova (1993).
- 11- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test*, 5. baskı, Approved Standard, NCCLS Document M2-A5, Villanova (1993).
- 12- Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G: Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yatan hastalardan izole edilen stafilkokların antimikrobik maddelere duyarlılığı, *ANKEM Derg 10*: 48 (1996).
- 13- Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özkan F, Tünger A, Tokbaş A: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus kökenlerinin antibiyotik direnci, *İnfeksiyon Derg 9*: 7 (1995).
- 14- Vass A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rasdahl VT, Braveny I: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europa, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13*: 50 (1994).