

YATAN HASTALARDAN VE POLİKLİNİK HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOK SUŞLARINDA METİSİLİN DİRENCİ VE DİRENÇLİ SUŞLARDA GLİKOPEPTİD DUYARLILIĞI*

Nail ÖZGÜNEŞ, Pınar ERGEN, Nükhet CEYLAN, Saadet YAZICI, Yüksel AKSOY

ÖZET

Yatan hastalardan 499, poliklinik hastalarından 71 olmak üzere klinik materyallerden izole edilen 570 stafilocok suşunun disk difüzyon yöntemi ile 1 µg oksasilin diski kullanılarak metisiline direnç durumları ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır. Yatan hastalardan izole edilen 223 *Staphylococcus aureus* suşunda metisilin direnci % 47 iken poliklinik kaynaklı 27 suşta bu oran % 26 olarak bulunmuştur. Yatan hastalardan izole edilen 276 koagülaz negatif stafilocok suşunda metisilin direnci % 46 iken poliklinik hastalarından izole edilen 44 suşta % 23 olarak saptanmıştır. Metisilin direnci bulunan suşların hiçbirinde vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: Stafilocok, metisiline direnç, glikopeptid duyarlılığı

SUMMARY

Methicillin resistance in staphylococcal strains isolated from inpatients and outpatients and glycopeptide susceptibility of methicillin-resistant strains.

In 570 staphylococcal strains, of which 499 strains were isolated from inpatients and 71 from outpatients, methicillin resistance and glycopeptide susceptibility were investigated by disk diffusion test. Methicillin resistance was found as 47 % in 223 inpatients' and as 26 % in 27 outpatients' *Staphylococcus aureus* strains. In 276 inpatients' coagulase-negative staphylococcal strains methicillin resistance was 46 % and in 44 outpatients' strains was 23 %.

No vancomycin or teicoplanin resistance was found in these strains.

Key words: Staphylococci, methicillin resistance, glycopeptide susceptibility

GİRİŞ

Doğada çok yaygın olarak bulunan stafilocoklar günümüzde hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı infeksiyonların en sık etkenlerinden biridir. Özellikle metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) hastane infeksiyonlarında halen önemini korumaktadır. Günümüzde stafilocoklar genelde penisiline dirençlidir. Diğer yandan koagülaz negatif ve pozitif stafilocoklarda giderek artan oranda metisilin dirençliliği kaydedilmektedir. Metisilin dirençli stafilocoklar diğer beta-laktam antibiyotiklere dirençlidirler.

Metisilin dirençli stafilocoklarda tedavi seçeneği glikopeptidlerdir. 1996 yılında Japonya'da vankomisine orta dere-

cede duyarlı *S.aureus* (VISA) suşu bildirilene kadar bu güven devam etmiştir, ancak artık karşımızda glikopeptidlere karşı da gelişebilecek bir direnç paterni mevcuttur (4,13).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oluşturduğu infeksiyonların sağaltımında sorunlar yaşadığımız stafilocok suşlarının metisiline direnç oranlarının bilinmesi, sağaltım yönlendirmek açısından önemlidir. Çalışmamızda bu amaçla klinik materyallerden izole edilen stafilocokların metisilin direnç yüzdeleri, ayrıca glikopeptid antibiyotiklere direnç geliştirip geliştirmediği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik muayene maddelerinin kültürleri klasik mikrobiyolojik yöntemlerle yapılmış, 570 stafilocok suşunun izole

edildiği muayene maddeleri tablo 1'de gösterilmiştir.

* 16. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (4-9 Haziran 2001, Antalya).

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, Klinik Bakterioloji ve Infeksiyon Hastalıkları Bölümü, Göztepe, İstanbul.

Tablo 1. 570 stafilokok suşunun izole edildiği muayene maddeleri.

| Muayene maddesi | Suş sayısı |
|---------------------|------------|
| Yara materyali | 160 |
| Kan | 92 |
| Entübasyon sıvısı | 77 |
| Kateter | 67 |
| Abse materyali | 66 |
| Patolojik sıvı | 51 |
| İdrar | 32 |
| Burun-boğaz salgısı | 16 |
| Vajen sürüntüsü | 3 |
| Meme başı lezyonu | 3 |
| Balgam | 2 |
| Üretra akıntısı | 1 |
| Toplam | 570 |

Üreyen bakterilerin identifikasyonu üreme özellikleri, koloni morfolojileri, Gram boyama özellikleri dikkate alınarak yapılmış, streptokoklardan ayırım için katalaz deneyi, mikrokoklardan ayırım için lizostafin deneyi uygulanmış, stafilokok olduğuna karar verilen suşlarda koagulaz deneyi ile *S.aureus*

ve koagulaz negatif stafilokok ayırımı yapılmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testleri Mueller-Hinton besiyerinde oksasilin (1 µg), vankomisin ve teikoplanin diskleri kullanılarak yapılmış, sonuçlar NCCLS M 100-S10 önerilerine göre değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Yatan hastalardan 499 stafilokok suşu izole edilmiştir. Bu suşların *S.aureus* olan 223'ünün 105'i (% 47), koagulaz negatif stafilokok (KNS) olan 276'sının 128'i (% 46) metisiline dirençli (MR) bulunmuştur.

Poliklinik hastalarından 71 stafilokok suşu izole edilmiştir. Bu suşların *S.aureus* olan 27'sinin 7'si (% 26), KNS olan 44'ünün 10'u (% 23) metisiline dirençli bulunmuştur. Bu sonuçlar tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Stafilokok suşlarında metisilin direnci.

| Kaynak | S.aureus | | | KNS | | | Toplam | | |
|----------------------|----------|-----|------|-----|-----|------|--------|-----|------|
| | n | MR | % MR | n | MR | % MR | n | MR | % MR |
| Yatan hasta | 223 | 105 | 47 | 276 | 128 | 46 | 499 | 233 | 47 |
| Poliklinik hastaları | 27 | 7 | 26 | 44 | 10 | 23 | 71 | 17 | 24 |
| Toplam | 250 | 112 | 45 | 320 | 138 | 43 | 570 | 250 | 44 |

Reanimasyon servisinde yatan hastalara ait entübasyon sıvılarından izole edilen 77 stafilokok suşundan 73'ünün (% 95), idrarlarından izole edilen 14 suşunun (% 71)

metisiline dirençli olması belirtmeye değer bulunmuştur.

İzole edilen suşlarda vankomisin ve teikoplanin direncine rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

Sonuçlarımız yatan hastalardan izole edilen stafilocoklarda metisilin direncinin oldukça yüksek olduğunu, *S.aureus* ve KNS suşları arasında bu yönden bir fark bulunmadığını, poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda ise metisilin direncinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Poliklinik suşlarına göre yatan hasta suşlarındaki metisilin direnci yüksekliği

istatistik olarak ileri derecede anlamlıdır ($p < 0.001$).

Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda metisilin direnci *S.aureus* suşlarında genellikle % 21-66, KNS suşlarında % 9.6-42 arasında bildirilmiş, vankomisin direncine ise rastlanmamıştır.

Tablo 3. Ülkemizde stafilocok suşları için bildirilen metisilin direnç oranları (%).

| Kaynak | MR-S.aureus | MR-KNS |
|-----------------------|-------------|--------|
| Binengel ve ark. (2) | 27.8 | 21.4 |
| Gürler ve ark. (6) | 34 | 17 |
| 1992 | 40 | 26 |
| 1993 | 36 | 16 |
| 1994 | 33 | 42 |
| 1995 | 30 | 24 |
| 1996 | 37 | |
| Arman ve Tural (1) | 43 | |
| Koç ve ark. (8) | 21.1 | 9.6 |
| Erdem ve ark. (5) | 66.2 | |
| Çavuşoğlu ve ark. (3) | | |
| Bu çalışma | 45 | 43 |

Avrupa, Asya, Latin Amerika'dan 20 bölgeden toplanan 3307 stafilocok suşuyla kalite kontrolü amacıyla yapılan bir çalışmada metisilin direnci % 93.7 bulunmuştur (11). Bu oranın yüksekliği suşların çalışma amacı doğrultusunda toplanmasından kaynaklanabilir.

Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarında vankomisine azalmış duyarlılık (MİK=8 µg/ml) saptanması (VISA=Vancomycin intermediate *S.aureus*) gelecekte antimikrobiyal tedavi rejimlerinin geliştirilmesinde önemlidir. Tayland'da yapılan bir çalışmada 155 metisiline dirençli *S.aureus* suşundan üçünde vankomisine heterojen direnç saptanmış, suşların ikisinin vankomisin tedavisine cevap vermeyen olgulardan izole edildiği bildirilmiştir (12). Bu suşlar da yatan hastalardan izole edilmiştir. Varşova'da 18 metisiline dirençli *S.aureus* suşunda vankomisin MİK'u 6 µg/ml bulunmuştur (VISA) ve bu

suşların bir klon oluşturduğu belirlenmiştir (9). Japonya'da 1991-1998 arasında metisiline dirençli 978 *S.aureus* suşunun 23'ü (% 2.4) VISA olarak saptanmıştır. Bunun beta-laktam antibiyotiklerin kullanılmasına sekonder olduğu spekülasyonu yapılmaktadır (10). Kore'de de vankomisin ve teikoplanin tedavisine rağmen ölümlerle sonlanan bir VISA enfeksiyonu olgusu bildirilmiştir (7). Suşlarımızın tümü vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuş olsa da, suşların yarıya çok yakın bir kısmının (Tablo 2) metisiline dirençli olması, bu suşlarda glikopeptid direnci belirmesinin ne kadar korkutucu olacağını göstermektedir. VISA suşlarının dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilmesi, rasyonel antibiyotik kullanımı ilkelere tam olarak uyulmayan ülkemizde böyle bir tehlikenin her zaman geçerli olduğunu akla getirmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Arman D, Tural D: Yara örneklerinden izole edilen MRSA suşlarının TMP-STX ve bazı antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 10:428 (1996).
- 2- Birengel S, Kurt H, Boşça A, Balık İ, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocokların metisilin direncine göre çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 8:121 (1994).
- 3- Çavuşoğlu O, Hilmioglu S, Dibek MA, Afşar İ, Tümbay E: Kan kültürlerinden soyutlanan *S.aureus* kökenlerinin in-vitro antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 13:497 (1999).
- 4- Dunne WM Jr, Qureshi H, Pervez H, Nafziger DA: Staphylococcus epidermidis with intermediate resistance to vancomycin: elusive phenotype of laboratory artifact?, *Clin Infect Dis* 33:135 (2001).

- 5- Erdem İ, İnan AŞ, Ertem SA, Ceran N, Karagül E, Göktaş P: İnt-ravasküler kateter infeksiyonlarında elde edilen S.aureus ve KNS suşlarında vankomisin ve teikoplanin in-vitro etkinliğinin karşılaştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 27:14 (1997).
- 6- Gürler N, Kaygusuz A, Karayay S, Töreci K: Methicillin-resistant Staphylococcus isolates from pus since 1992 and aminoglycoside and quinolone resistance in these strains, *ANKEM Derg* 11:9 (1997).
- 7- Kim MN, Pai CH, Woo WH, Ryu IS, Hiramatsu K: Vancomycin-intermediate S.aureus in Korea, *J Clin Microbiol* 38:3879 (2000).
- 8- Koç AN, Evrensel N, Kaynakçı G, Sümerkan B: S.aureus suşlarında metisilin direnci, meropenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 10:433 (1996).
- 9- Mlynarczyk G, Mlynarczyk A, Luczak M, Jeljaszewicz J: Characteristic of the MRSA clone with reduced susceptibility to vancomycin, *Med Dosw Mikrobiol* 52:223 (2000).
- 10- Nakamachi Y, Kinoshita S, Kumagai S: Search for S.aureus heterogeneously resistant to vancomycin (hetero-VRSA) in MRSA strains isolated from clinical samples during 1990s, *Kansenshogaku Zasshi* 74:653 (2000).
- 11- Santos Sanches I, Mato R, de Lencastre H, Tomasz A, CEM/NET Collaborators and the International Collaborators: Patterns of multidrug resistance among methicillin resistant hospital isolates of coagulase positive and coagulase-negative staphylococci collected in the international multicenter study RESIST in 1997 and 1998, *Microbiol Drug Resist* 6:199 (2000).
- 12- Trakulsomboon S, Dancharvijtr S, Rongrungruang Y, Dhiraputra C, Susaergrat W, Ito W, Hiramatsu K: First report of methicillin-resistant S.aureus with reduced susceptibility to vancomycin in Thailand, *J Clin Microbiol* 39:591 (2001).
- 13- Woodford D, Warner M, Aucken HM: Vancomycin resistance among epidemic strain of methicillin resistant Staphylococcus aureus in England and Wales, *J Antimicrob Chemother* 45:258 (2000).