

KAN ÖRNEKLERİNDEN SOYUTLANAN STAFİLOKOK SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMLARI*

Funda DOĞRUMAN AL, Gülçin AKÇA, Bilge SİPAHİ, Nedim SULTAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Kan örneklerinden izole edilen 234 stafilocok suşunun metisilin, penisilin, vankomisin, teikoplanin, azitromisin, fusidik asit, siprofloksasin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılıkları NCCLS'in önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton agar kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır.

Onaltı Staphylococcus aureus suşunun 9'u metisiline duyarlı, 7'si dirençli bulunmuştur. Koagülaz negatif stafilocok olan 218 suştan 134 (% 61.5)'ü metisiline dirençli bulunmuş, metisiline dirençli suşlarda azitromisin, fusidik asit, siprofloksasin, gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazole direnç oranları duyarlı suşlardakinden çok ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Vankomisin ve teikoplanine dirençli suşa rastlanmamıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, kan kültürü, stafilocok

SUMMARY

Evaluation of Antimicrobial Resistance in Staphylococcal Species Isolated from Blood Cultures

The susceptibilities of 234 Staphylococcus blood isolates to methicillin, penicillin, vancomycin, teicoplanin, azithromycin, fusidic acid, ciprofloxacin, gentamicin, trimethoprim-sulfamethoxazole were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method in Mueller-Hinton agar according to the recommendation of NCCLS.

Nine of 16 Staphylococcus aureus strains were found to be methicillin sensitive, and 7 strains to be resistant. Hundred and thirtyfour (61.5 %) of 218 coagulase negative strains were found methicillin resistant and the resistance to azithromycin, fusidic acid, ciprofloxacin, gentamicin, trimethoprim-sulfamethoxazole in these methicillin resistant isolates were significantly higher than methicillin sensitive ones ($p<0.001$). No vancomycin or teicoplanin resistance was encountered.

Keywords: antibiotic resistance, blood culture, staphylococci

GİRİŞ

Kandan izole edilen mikroorganizmalar arasında koagülaz negatif stafilocoklar ve *Staphylococcus aureus* suşları önemli bir yer tutmaktadır. Bu mikroorganizmalar hastane çevresinde ve hastanede yatan hastaların derisinde kolonize olmuş şekilde bulunurlar. İmmun sistemi baskılayan tedaviler, bakterilerin vücut içine girmesini kolaylaştıran invaziv işlemler, normal florayı baskılayan ve dirençli suşların ortaya çıkmasına neden

olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, bu bakterilerle oluşan infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Metisiline dirençli stafilocok (MRS) infeksiyonlarında beta-laktam antibiyotiklerin kullanılamaması önemli tedavi sorunlarına yol açmaktadır^(5,7). Çalışmamızda, hastanemiz rutin mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan örneklerinden izole edilen stafilocok kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları belirlenmeye çalışılmıştır.

Yazışma adresi: Funda Doğruman Al: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
Tel.: (0312) 202 46 25

e-posta:alfunda@gazi.edu.tr

Alındığı tarih: 24.11.2004, revizyon kabulü: 18.01.2005

*XXXI.Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (19-23 Eylül 2004, Kuşadası-Aydın).

GEREÇ VE YÖNTEM

BacT/Alert 3D kan kültürü sistemi ile bakteriyemi etkeni olarak yatan hastalardan soyutlanan 234 stafilocok kökeni çalışmaya alınmıştır. Aynı hastadan alınan birden fazla kan örneğinde üreyen, klinik bulguları ile bakteriyemi düşünülen hastalardan izole edilen stafilocoklar çalışmaya dahil edilmiş, klinik bulguları ile uyumsuz olan ve tek bir kan örneğinde üreyen suşlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bakteri tanımlamaları konvansiyonel yöntemler kullanılarak (kanlı besiyerinde koloni morfolojisi, Gram boyanma özellikleri, katalaz ve tüpte koagülaz testleri) gerçekleştirilmiştir. Metisilin, penisilin (10 U), vankomisin (30 µg), teikoplanin (30 µg), azitromisin (15 µg), fusidik asit (10 µg), siprofloksasin (5 µg), gentamisin (10 µg), trimetoprim-sulfametoksazol (SXT) (1.25–23.75 µg) duyarlılıkları NCCLS'in önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton agar kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır⁽¹³⁾. Fusidik aside duyarlılık belirlenirken Fransız Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Komitesinin kriterlerinden yararlanılmıştır⁽⁴⁾. Buna göre disk difüzyon testinde fusidik asit için zon çapı <15 mm olan izolatlar dirençli olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

İzole edilen 234 suşun 16'sı *S.aureus* olarak belirlenmiş, bu suşların 9'u metisiline duyarlı, 7'si dirençli bulunmuştur. Suş sayısının azlığı nedeniyle bu suşlara ait diğer sonuçlar verilmemiştir.

Koagülaz negatif stafilocok olan 218 suşun 84'ü (% 38.5) metisiline duyarlı (MSKNS), 134'ü (% 61.5) metisiline dirençli (MRKNS) bulunmuştur. Hiçbir suşta vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamış, MSKNS suşlarının 32'si (% 38) penisiline dirençli bulunmuştur. MRKNS suşlarında azitromisin, fusidik asit, siprofloksasin, gentamisin ve SXT direnci MSKNS suşlarına göre çok ileri derecede anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1: 218 koagülaz negatif stafilocok suşunda antibiyotiklere direnç [n (%)].

Antibiyotik	MSKNS n=84	MRKNS n=134	p
Penisilin	32 (38)	134 (100)	<0.001
Vankomisin	0	0	
Teikoplanin	0	0	
Azitromisin	20 (24)	101 (75)	<0.001
Fusidik asit	9 (11)	52 (39)	<0.001
Siprofloksasin	4 (5)	71 (53)	<0.001
Gentamisin	4 (5)	64 (48)	<0.001
SXT	45 (54)	101 (75)	<0.001

TARTIŞMA

Son yıllarda bakteriyemi insidansındaki artışa paralel olarak Gram pozitif bakteriler kan kültürlerinden sıklıkla izole edilmektedir. Bunların büyük bölümünü KNS ve *S.aureus* kökenleri oluşturmaktadır. Stafilocokların klinik önemine ek olarak giderek artan metisilin direnci ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır⁽⁷⁾. Çalışmamızda KNS kökenlerinde metisiline direnç oranı % 61.5 olarak belirlenmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen stafilocok kökenlerinde metisiline direnç oranlarını belirleyen çeşitli çalışmaların sonuçları tablo 2'de sunulmuştur.

Çalışmamızda metisiline duyarlı KNS suşlarında penisiline direnç oranı (% 38) oldukça yüksek bulunmuştur. Bu sonuç ülkemizde ve yurt dışında yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur^(12,14,15). Çavuşoğlu ve ark.⁽⁵⁾ kan kültürlerinden soyutladıkları *S.aureus* suşlarında % 66.2, Gürdoğan ve ark.⁽⁹⁾ KNS suşlarında %32 oranında metisiline direnç saptamışlardır.

Metisiline dirençli kökenlerde, aminoglikozit ve kinolonlar başta olmak üzere (makrolit grubu antibiyotikler, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, kloramfenikol, rifampisin) çoklu ilaç direnci de saptanmıştır^(6,8,11,13). Çalışmamızda da bu durum saptanmıştır (Tablo 1). Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça sınırlıdır. Bunlar arasında ilk sırayı glikopeptidler almaktadır⁽⁷⁾. Çalışmamızda

Tablo 2: Kan kültürlerinde izole edilen stafilocoklarda metisiline direnç oranları.

Yıl	Çalışma	MRSA n (%)	MRKNS n (%)
2000	Fluit ve ark. ve SENTRY (Europe) çalışma grubu ⁽⁸⁾	401 (23.7)	973 (59.1)
2002	Köksal ve Samastı ⁽¹²⁾	93 (51)	213 (56)
2003	Altun ve ark. ⁽¹⁾	202 (62.7)	60 (52.6)
2003	Sader ve ark. ve SENTRY (Latin America) çalışma grubu ⁽¹⁵⁾	469 (30.6)	755 (75.3)
2003	Decousser ve ark. ve ColBVH çalışma grubu (Fransa) ⁽⁶⁾	87 (36)	56 (46)
2004	Reynolds ve ark. ve BSAC çalışma grubu ⁽¹⁴⁾	203 (42)	311 (76)
2004	Aydın ve ark. ⁽²⁾	44 (37.9)	363 (81.2)
2004	Karlowsky ve ark. ⁽¹¹⁾	6713 (49.3)	26569 (76.7)
2004	Bu çalışma	7 (44)	134 (61.5)

vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Ancak 1997 yılında Japonya’da vankomisine azalmış duyarlılık gösteren ve MİK değeri 8 µg/ml olan *S.aureus* kökeninin bildirilmesi ve yine aynı ülkede 1998 yılında yapılan başka bir çalışmada 129 MRSA suşunun % 9.3’ünde vankomisine karşı farklı oranlarda azalmış duyarlılık saptanması, artık direnç probleminin başlamış olduğunu göstermiştir^(3,10). Çok merkezli yapılan süveyans çalışmalarında MRSA kökenlerinde teikoplanine % 0.5-0.6, MRKNS kökenlerinde % 1.6-35 oranlarında, vankomisine ise bir MRKNS suşunda direnç saptandığı bildirilmiştir^(8,14,15).

Vankomisinin kullanılmadığı hastalarda tercih edilen SXT’e karşı direnç, çalışmamızda yüksek bulunmuştur (% 75). SXT direnci ülkemizde % 10-53 arasında bildirilirken, Avrupa ülkelerinde % 47-76 arasında bildirilmiştir⁽¹²⁾. Ülkemizde son yıllarda kullanıma sunulan fusidik asit direncinin çalışmamızda MRKNS suşlarında % 39 olarak belirlenmesi dikkat çekicidir. Yapılan çalışmalarda MRSA kökenlerinde bu oran % 3-13.6 arasında, MRKNS kökenlerinde ise % 13-15 olarak saptanmıştır^(1,5,12).

Sonuç olarak hastane infeksiyonlarının artması ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, çoğul dirençli bakteri popülasyonunu artırmaktadır. Antibiyotik duyarlılığını belirlemede disk difüzyon yöntemine ek olarak mikrodilüsyon yöntemlerinin uygulanmasının, bununla birlikte mikroorganizmaların tür, ya da en azından cins düzeyinde tanımlanmasının, tedavi planlanmasında büyük yarar sağlayacağı anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Altun B, Kocagöz S, Haşcelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33(1):8-11.
2. Aydın S, Öksüz L, Öngen B, Aydın D, Gürler N: Hemokültürden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç: 2003’de durum, ANKEM Derg 2004;18(Ek 1): 5.
3. Chambers HF: Methicillin resistance in staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications, Clin Microbiol Rev 1997; 10(4):781-91.
4. Comité de L’antibiogramme de la Société Française de Microbiologie: Communiqué 2004, <http://www.sfm.asso.fr>
5. Çavuşoğlu C, Hilmioglu S, Dibek MA, Afşar İ: Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus kökenlerinin in vitro antibiyotik duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 1999;13(4):497-500.
6. Decousser JW, Pina P, Picot F, Delalande C, Pangon B, Courvalin P, Allouch P, and the ColBVH Study Group: Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections: a French prospective national survey, J Antimicrob Chemother 2003;51(5):1213-22.
7. Doğanay M: Sepsis, “Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2. baskı” kitabında s:621-36, Nobel Tıp Kitabevleri , İstanbul (2002).
8. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J and the SENTRY Participants Group: Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998, Clin Infect Dis 2000;30(3):454-60.
9. Gürdoğan K, Arman D, Akdaş F, Dizbay M: Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların antibiyotiklere direnç durumları, Klimik Derg 1999;12(2);73-5.
10. Hiramatsu K: The emergence of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in Japan, Am J Med 1998;104(5A):7S-10S.
11. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thomsberry C, Sahm DF, Volturo GA: Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002, Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004;3(1):7.
12. Köksal F, Samastı M: Kan kültürlerinden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2002;16(1):10-3.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Fifteenth Informational Supplement, M100-S15, NCCLS, Wayne (2005).
14. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D and MacGowan A on behalf of the BSAC Extended Working Party of Bacteraemia Resistance Surveillance: Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteremia in the UK and Ireland 2001-2002: The BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. J Antimicrob Chemother 2004; 53(6):1018-32.
15. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ, The SENTRY Participants Group (Latin America): Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers, Diag Microbiol Infect Dis 2002;44(3):273-80.