

## ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MRSA SUŞLARININ ANTİBİYOTİPLENDİRİLMESİ VE ERİTROMİSİN ZON İÇİ ÜREME GÖSTEREN MRSA SUŞLARI\*

Nihal KARABİBER, Bedia MERT DİNÇ

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA

### ÖZET

Hastanemizde kaç tip MRSA bulunduğunu saptamak için, Nisan 2005 ile Haziran 2006 arasında, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilen 233 MRSA suşunun 17 farklı antibiyotiğe duyarlılık paternleri disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Antibiyotiplendirme amacıyla kullanılan antibiyotikler oksasilin, sefoksitin, amoksisilin-klavulanat, eritromisin, gentamisin, amikasin, tobramisin, levofloksasin, rifampisin, tetrasklin, linezolid, vankomisin, teikoplanin, netilmisin, fusidik asit, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazol olmuştur.

Değerlendirmeler bütün antibiyotikler için duyarlı, dirençli ve eritromisin için ayrıca heterorezistan (zon içi üreme gösteren) olarak yapılmış, buna göre eritromisine dirençli (ER) ve eritromisine heterorezistan (EHR) olmak üzere 2 farklı MRSA suşunun hastanemizde endemik olarak bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu suşlardan ve birbirlerinden farklı olan 2 MRSA suşu daha saptanmıştır ve bu suşlar sadece izole edildiği hastalarda sınırlı kalmıştır. Eritromisin zon içi üreme gösteren MRSA suşlarından bazıları daha detaylı incelenmiş ve sonuçları ayrıca değerlendirilmiştir.

Hastanelerin mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen MRSA suşlarının takip edilmesi, en azından antibiyotiplendirilmesinin yapılması, suşun endemik olup olmadığını belirlemede yol gösterici olurken hastaneye yeni bir suş geldiğinde de farkına varılmasını sağlayacak ve gerekli önlemlerin alınması için uyarıcı olacaktır.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotiplendirme, eritromisin zon içi üreme, MRSA

### SUMMARY

#### Antibiotyping of MRSA Strains Isolated from Various Clinical Samples and MRSA Strains Exhibiting Microcolonies within the Inhibition Zone of Erythromycin

To investigate how many types of MRSA strains exist in our hospital, a total of 233 MRSA isolates collected at Türkiye Yüksek İhtisas Hospital from April 2005 to June 2006 were characterized by antibiotyping, as determined by the disk diffusion method. The antimicrobial agents evaluated were as follows: oxacillin, cefoxitin, amoxicillin-clavulanate, erythromycin, gentamicin, amikacin, tobramycin, levofloxacin, rifampicin, tetracycline, linezolid, vancomycin, teicoplanin, netilmicin, fusidic acid, chloramphenicol and trimethoprim-sulfamethoxazole.

Our results revealed that two different antibiotypes of MRSA strains based on the difference only in erythromycin sensitivity as of erythromycin resistant (ER) and erythromycin heteroresistant (EHR, with some colonies within the inhibition zone) were endemic in our hospital. In addition to these types, two antibiotypes of MRSA different from each other and from ER and EHR phenotypes were also isolated from two patients. These two remained restricted only to the patients from whom the strains were isolated. Some of the EHR strains were studied more detailed and the results obtained were also evaluated. It would be highly beneficial to follow up the MRSA isolates and at least antibiotyping of them would provide the knowledge about the existing endemic strains and awareness of a different strain entrance and consequently, preventive measures could be taken.

**Keywords:** antibiotyping, growth within erythromycin zone, MRSA

---

**Yazışma adresi:** Nihal Karabiber. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 06100 ANKARA

Tel.: (0312) 306 10 60; (0537) 379 78 00

e-posta: nihalkarabiber@hotmail.com

Alındığı tarih: 08.11.2006, revizyon kabulü: 22.03.2007

## GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonları dünyanın hemen her yerinde hastane infeksiyonlarında önemli bir yer tutmakta ve bir MRSA suşu bir hastaneye girdikten sonra eradikasyonu çok zor hatta imkansız olabilmektedir<sup>(6,12)</sup>. Bu nedenle hastanelerde izole edilen MRSA suşlarının epidemiyolojik tiplendirilmesi, var olandan farklı yeni bir suşun farkına varılmasının yanı sıra yayılmasını önlemek ve kontrol altına almak için çok önemli hale gelmiştir<sup>(2,13)</sup>. Bu amaçla kullanılan yöntemler arasında antibiyogram (antibiyotiplendirme), faj tiplendirmesi ve serotiplendirme gibi fenotipik yöntemler ve pulse field gel electrophoresis (PFGE), ribotyping, koagülaz ve protein A gen analizleri, PCR-restriction fragment length polimorfizm (PCR-RFLP), arbitrarily primed-polimerase chain reaction (AP-PCR) gibi genotipik yöntemler sayılabilir<sup>(3,7,9-12,14,17-20)</sup>.

MRSA tiplendirmesinde kullanılacak yöntemin etkinliği, tekrarlanabilir, standardize, kolay temin edilebilir, ayırt ettirici gücü yüksek, ucuz ve epidemiyolojik çalışmalarda güvenilir kullanılabilir olmasına bağlıdır. Birçok çalışmada, çok sayıda antibiyotiğin denendiği disk difüzyon yöntemiyle antibiyotiplendirme, imkanları kısıtlı laboratuvarlar için en uygun yöntem olarak önerilmiştir<sup>(3,12,14,17-19)</sup>.

Bu çalışmada Nisan 2005-Haziran 2006 arasında, 115 hastaya ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 233 MRSA suşunun disk difüzyon yöntemiyle 17 antibiyotiğe duyarlılık paternleri araştırılmış ve bu şekilde suşlar arasındaki benzerlik ve farklılıklar belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca eritromisin zon içi üreme gösteren suşların özellikleri üzerinde detaylı incelemeler yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2005-Haziran 2006 arasında, çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 233 MRSA suşu çalışmaya dahil edilmiş, bir hastanın çeşitli örneklerinden izole edilen MRSA suş-

larının hepsi, aynı hastanın aynı klinik örneğinden izole edilen suşlardan sadece ilki antibiyotiplendirmeye alınmıştır. İncelenen 233 suşun 51'i burun sürüntüsü, 44'ü boğaz salgısı, 44'ü derin aspirat materyali, 33'ü yara materyali, 20'si balgam, 15'i kan, 9'u normalde steril vücut sıvısı, 6'sı kasıktan alınan sürüntü, 6'sı kateter, 3'ü idrar, 2'si de dren yeri kültüründe üremiştir.

Koyun kanlı agar ve oksasiline Mueller-Hinton agarda bir gecelik inkübasyondan sonra oluşan stafilokok kuşuklu kolonilerden Gram boyamada stafilokok olduğu belirlenenlerden tüp koagülaz ve agar tarama testleriyle MRSA olduğu saptanan suşlar antibiyotiplendirmeye alınmıştır. Antibiyotiplendirmede kullanılan antibiyotikler oksasiline (OX), sefoksitin (FOX), amoksisilin-klavulanat (AMC), gentamisin (CN), amikasin (AK), tobramisin (TOB), rifampisin (RD), levofloksasin (LEV), tetrasiklin (TET), eritromisin (E), linezolid (LZD), vankomisin (VA), teikoplanin (TEİ), netilmisin (NET), fusidik asit (FD), kloramfenikol (C) ve trimetoprim-sulfametoksazol (SXT) olup Oxoid ve BD marka diskler kullanılmıştır.

Disk difüzyon yöntemi NCCLS (CLSI)'in önerdiği şekilde uygulanmıştır<sup>(15)</sup>. Değerlendirmeler duyarlı, dirençli ve eritromisin için ayrıca heterorezistan (zon içi üreme gösteren) olarak yapılmıştır. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 suşu kullanılmıştır.

Eritromisin zon içi üreme gösteren suşlardan bazıları ile daha detaylı çalışılmış, örneğin 35°C ve 30°C'da eritromisin zon içi üreme durumları değerlendirilmiş, aynı suşun zon dışı üremesinden ve zon içinde üreyen farklı kolonilerden saf kültür elde edilerek değişik inokulum yoğunluklarında eritromisin disk difüzyon testi tekrarlanmış, aynı zamanda MLS<sub>B</sub> fenotipi de disk yaklaşırma yöntemiyle araştırılmıştır<sup>(21)</sup>. Diğer yandan böyle suşların MicroScan Walkaway (Dade Behring) ve Phoenix (Bectin-Dickinson) otomasyon sistemleriyle elde edilen eritromisin MİK değerleri de gözden geçirilmiştir.

## BULGULAR

Değerlendirmeler sonucunda eritromisine

dirençli (ER) ve eritromisine heterorezistan (EHR) olmak üzere 2 farklı MRSA suşunun hastanemizde endemik olarak bulunduğu saptanmıştır. ER ve EHR fenotipi gösteren 231 MRSA suşunun eritromisin dışındaki antibiyotiklere duyarlılık paternleri aynı olup, oksasilin, sefoksitin, amoksisilin-klavulanat, gentamisin, amikasin, tobramisin, rifampisin, tetrasiklin ve levofloksasine dirençli; linezolid, vankomisin, teikoplanin, netilmisin, fusidik asit, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı olması şeklindedir (Tablo).

Ayrıca, bu suşlardan ve birbirlerinden farklı olan 2 MRSA suşu daha saptanmıştır. Bunlardan biri, eritromisine dirençli, gentamisin, tobramisin ve amikasine duyarlı; diğeri ise, eritromisin, rifampisin, amikasin, gentamisin ve tetrasikline duyarlı bulunmuştur. Farklı bulunan 2 suş sadece izole edildiği hastalarda sınırlı kalmış, başka bir hastadan izole edilmemiştir. Ellidördünde 1, 27'sinde 2, 18'inde 3, 10'unda 4, 5'inde 5, 1'inde ise 6 farklı örnekten MRSA üreyen toplam 115 hastanın 39'undan ER fenotipi (A antibiyotipi), 70'inden ise EHR (B antibiyotipi) fenotipi izole edilmiş olup bu 109 hastanın tüm örneklerinde aynı fenotip üremiş, dört hastada ise farklı örneklerde olmak üzere her iki fenotip de izole edilmiştir. Bu hastalardan birinde yara kültüründe ER, derin aspirat ve kan kültürlerinde EHR fenotipi; ikisinde kan kültüründe ER, derin aspiratta EHR fenotipi; diğesinde ise burun ve derin aspiratta ER, kan kültüründe ise EHR fenotipi izole edilmiştir. İki hastadan ise daha farklı (C ve D antibiyotipleri) 2 suş üretilmiştir. Sırasıyla A, B, C ve D fenotipi olarak değerlendirilen 4 farklı MRSA suşunun antibiyotik duyarlılık paternleri tabloda özetlenmiştir.

Eritromisin inhibisyon zonu içinde üreme gösteren EHR suşlarının daha detaylı incelen-

mesi sonucu belirlenen özellikler şöyle özetlenebilir:

- EHR özelliği gösteren suşlarımızın saf kültür olduğu kontrol edilmiştir.
- Eritromisin zonu içindeki üremeler oldukça seyrek ve küçük koloniler halinde olup 35°C ve 30°C'da, 24 saatlik aerop inkübasyon sonucunda ancak dikkatli bakılırsa fark edilebilmekte, dikkatli bakılmazsa sonuç eritromisine duyarlı olarak değerlendirilebilmektedir (Fotoğraf 1A - B).
- Aynı plaklar aynı derecelerde bir 24 saat daha inkübe edildiğinde zon içi üremeler daha görülebilir hale gelmiştir (Fotoğraf 2A - B).
- Zon içi üreme gösteren suşlarla McFarland 0.5, 1 ve 2 yoğunluklarındaki inokulumlarla eritromisin disk difüzyon testi yapıldığında 0.5 inokulumda zon içinde, orijinal olarak saptadığımız gibi seyrek ve zayıf üreme görülürken, 1 ve 2 yoğunlukta deney tekrarlandığında eritromisin zon içinde ince ve yaygın bir üreme göstermiştir (Fotoğraf 3).
- Zon içinde üreyen koloniler değişik büyüklükte olmuş, bu kolonilerden elde edilen saf kültürlerle eritromisin duyarlılığı tekrarlandığında eritromisin diski etrafında herhangi bir inhibisyon zonu oluşmamış, homojen olarak dirençli görünmüştür (Koloninin küçük veya büyük olması sonucu değiştirmemiştir) (Fotoğraf 4).
- Zon içi üreme gösteren suş, disk yaklaştırma yöntemiyle çalışıldığında klindamisin diskinin eritromisine bakan tarafında D şeklinde düzleşme oluşturmuştur. Bu düzleşme 24 saat inkübasyondan sonra da görülebilmekle birlikte 48 saatlik inkübasyondan sonra daha belirgin olarak fark edilebilmiştir (Fotoğraf 2A - B). Zon içinde üreyen kolonilerden elde edilen saf kültürlerle, arka arkaya 3 pasajdan

**Tablo:** 115 hastadan izole edilen dört farklı fenotipteki MRSA suşlarının antibiyotik duyarlılık paternleri.

Antibiyotip	n	OX	FOX	AMC	CN	AK	TOB	RD	LEV	TET	LZD	VA	TEİ	NET	FD	C	SXT	E
A (ER)	43	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Di
B (EHR)	74	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	ZİÜ
C	1	Di	Di	Di	Du	Du	Du	Di	Di	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Di
D	1	Di	Di	Di	Du	Du	Di	Du	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du

Du: Duyarlı; Di: Dirençli; ZİÜ: Zon içi üreme; Antibiyotik kısaltmaları Gereç ve Yöntemde verilmiştir; Dört hastadan hem ER, hem EHR suşları izole edildiğinden tabloda hasta sayısı 119 olmuştur.

sonra deney tekrarlandığında yine D zon oluşmuştur. Yani EHR suşları indüklenabilir klindamisin direnci göstermektedir (Fotoğraf 4).

- ER ve EHR özelliği gösteren suşlardan eritromisin diskinde uzak bir noktadan yapılan üçer pasajdan sonra eritromisin duyarlılığı tekrarlandığında aynı şekilde ER veya EHR sonuçları alınmıştır.
- EHR fenotipindeki 2 suşumuz ile Ankara Numune Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılan identifikasyon ve antibiogram çalışmaları, çalışmamızda alınan sonuçları vermiştir.
- Eritromisin zon içi üreme gösteren suşların Walkaway (Dade-Behring) ve Phoenix (Bectin-Dickinson) otomasyon sistemiyle elde edilen MİK değerleri 4, 1,  $\leq 0.5$ , 0.025, nadir olarak da  $>4 \mu\text{g/ml}$  gibi oldukça değişik çıkmıştır.
- Eritromisine homojen dirençli suşların eritromisin MİK değerleri ise her zaman  $>4 \mu\text{g/ml}$  bulunmuştur.

## TARTIŞMA

MRSA suşlarının antibiyotiplendirilmesinde farklı araştırmacılar farklı yöntemler kullanmışlar, en sık kullanılan yöntem disk difüzyon yöntemi olurken<sup>(5-8,10-13,18-19)</sup>, agar dilüsyon yöntemi<sup>(5,9,12)</sup> ve otomasyon sistemleri<sup>(14,16)</sup> tercih edilen diğer yöntemler olmuştur.

Bu çalışmada Nisan 2005-Haziran 2006 arasında, 115 hastaya ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 233 MRSA suşu disk difüzyon yöntemiyle 17 farklı antibiyotik kullanılarak antibiyotiplendirilmeye çalışılmıştır.

Değerlendirmeler sonucunda eritromisine dirençli (ER; A fenotipi) ve eritromisine hetero-rezistan (EHR; B fenotipi) olmak üzere 2 farklı MRSA suşunun hastanemizde endemik olarak bulunduğu saptanmıştır. A ve B fenotipi gösteren 231 MRSA suşunun eritromisin dışındaki antibiyotiklere duyarlılık paternleri aynıdır (Tablo).

MRSA suşlarında antibiyotik duyarlılık paternlerine bakılması, bir hastanede aynı za-

manda birden fazla hastada aynı suşla karşılaşıldığında salgın konusunda uyarıcı olabilirken, farklı bir suşla karşılaşıldığında yeni bir tehlikenin varlığına işaret etmesi bakımından son derece önemli olabilir ve buna göre önlemler alınmasını sağlayabilir. Suşların ayırt edilmesinde değişik çalışmalarda, farklı bir veya birkaç antibiyotiğe duyarlılık belirleyici olmuştur. Örneğin Archer ve Mayhall<sup>(2)</sup>, var olan suştan farklı olarak rifampisin direnci sayesinde hastaneye yeni bir suşun girdiğini fark edebilmişler, Amorum ve ark.<sup>(1)</sup>'nin çalışmasında ise, Brazilya ve İberya'da MRSA suşlarının ayırt edilmesinde SXT duyarlılığı önemli bir fenotipik belirleyici olmuştur. İnfekte bir hastanın hastaneye yatması sonucu, toplumdan kazanılmış bir MRSA suşuyla çıkan bir hastane salgının incelenmesinde eritromisin, fusidik asit, kloramfenikol ve mupirosin direnci belirleyici olmuş<sup>(17)</sup>, bir başka çalışmada, fusidik asit ve rifampisin duyarlılığı, epidemik olmayan suşların ayırt edilmesinde yararlı olmuştur<sup>(5)</sup>. Fransa'da bir üniversite hastanesinde çıkan bir MRSA salgınında 27 izolata antibiyotiplendirme, plazmid analizi, ribotyping ve IS tiplendirilmesi yapılmış, antibiyotiplendirme ile 5 antibiyotip tespit edilmiş, kullanılan yöntemler içinde ayırt ettirici olan, epidemik suşun fenotipinin endemik suşun fenotipinden farklı olması bakımından, antibiyotiplendirme olmuş ve bu sayede salgının plastik cerrahi servisinde çıktığı ve buradan tüm hastaneye yayıldığı anlaşılmıştır<sup>(3)</sup>.

Kalp transplantı yapılan bir hastada görülen MRSA mediastinitinin kaynağının bir perfüzyonist olduğu, hastadan ve perfüzyonistten izole edilen MRSA suşlarının aynı antibiyotik direnç profiline sahip olması ve daha önce hastanede bulunan suştan tamamen farklı olması sayesinde ortaya çıkarılabilmıştır<sup>(13)</sup>. Çalışmamızda, hastanemizde endemik olarak bulunan iki MRSA suşunun ayırt edilmesinde eritromisine homojen ve heterojen dirençlilik durumu belirleyici olmuş, diğer antibiyotiklere duyarlılık bakımından bir farklılık görülmemiştir.

Bulgularımızı benzer çalışmalarla karşılaştırdığımızda, diğer çalışmalarda oldukça farklı fenotiplerde MRSA suşlarının izole edilmiş olduğunu görmekteyiz. Hoefnagels-Schuermans



*Fotoğraf 1A: Eritromisinle zon içi üreme gösteren iki farklı suş (EHR); 24 saat inkübasyondan sonra.*



*Fotoğraf 1B: Eritromisinle zon içi üreme (EHR), 24 saat inkübasyon, yakın çekim.*



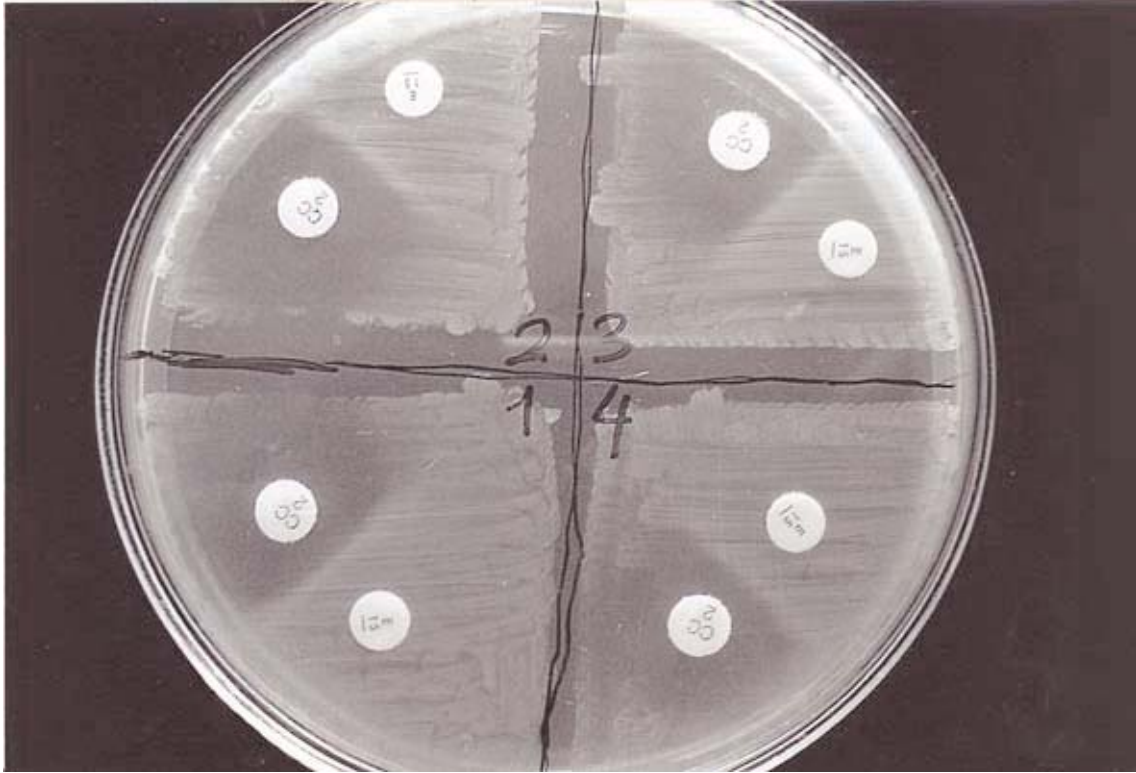
*Fotoğraf 2A: Resim 1A'daki üremenin 48 saat sonraki görüntüleri.*



*Fotoğraf 2B: Fotoğraf 1-B'deki üremenin 48 saat sonraki görüntüleri, yakın çekim.*



**Fotoğraf 3:** Eritromisin zonu içinde üreyen kolonilerden (sol üstte) ve zon dışı üremeden McFarland 0,5, 1,0 ve 2,0 bulanıklığında bakteri süspansiyonuyla yapılan eritromisin disk difüzyon testi sonuçları.



**Fotoğraf 4:** Dört farklı EHR suşunun eritromisin zonu içinden alınan kolonilerinden elde edilen saf kültürlerin 3 kere pasajlandıktan sonra yapılan çift disk yaklaşırma testi sonuçları.

ve ark.<sup>(12)</sup>, buldukları 11 antibiyotipin hepsinin SXT'e duyarlı, eritromisin ve gentamisine dirençli olduğunu değerlendirmişler, Chen ve ark.<sup>(8)</sup> 6, Arpin ve ark.<sup>(3)</sup> ise 5 antibiyotip tanımlamışlardır. İstanbul'da yapılan bir çalışmada suşların % 89'u aynı duyarlılık modelinde bulunup, vankomisin, netilmisin, kloramfenikol, SXT ve mupirosine duyarlı; gentamisin, amikasin, eritromisin, rifampisin, klindamisin, tetrasiklin, siprofloksasin ve ofloksasine dirençli olarak bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Bu model bizim ER (A fenotipi) suşlarımızın duyarlılık modeliyle benzer görünmektedir.

MRSA suşlarında eritromisine heterorezistans durumundan, görebildiğimiz kadariyle şimdiye kadar yapılmış olan hiçbir çalışmada bahsedilmemiştir. Bu fenotip, dikkatli bakılmazsa veya bazı suşlarda bir gece daha inkübe edilmezse kolaylıkla eritromisine duyarlı olarak değerlendirilebilmektedir. Ayrıca eğer disk difüzyon testi yapılmıyorsa, otomasyon sistemleriyle saptanması da mümkün değildir.

Bazı MRSA'ların epidemik özellikte olduğu bilinmektedir<sup>(5,12)</sup> ve bir suş iki veya daha fazla hastanede salgına neden olmuşsa<sup>(17)</sup> veya beş veya daha fazla hastanede izole edilmişse<sup>(9)</sup> 'epidemik MRSA' olarak adlandırılmaktadır. Donnio ve ark.<sup>(10)</sup> bir yılda tek antibiyotik duyarlılık paterninde 10'dan fazla izolat olmasının epidemik patern olarak tanımlamışlar, 1992-2000 yılları arasında 106 farklı MRSA direnç paterni ayırt etmişler ve bunların 12'sinin epidemik karakterde olduğunu değerlendirmişlerdir. MRSA izole edilen 115 hastanın üçünün yatışta alınan burun kültürlerinde EHR fenotipi izole edilmiş, bu hastalardan birinin Ankara'da başka bir hastanenin yoğun bakım ünitesinde 12 gün yatmış olduğu öğrenilmiştir. Kalp Damar Cerrahisi polikliniğinden gönderilen bir diğer hastanın yara kültüründe yine EHR fenotipi izole edilmiş, bu hastanın da Ankara'da bir başka Eğitim Hastanesi'nde ameliyat olduğu öğrenilmiştir. EHR fenotipinin ya da ER fenotipinin epidemik özellikte olup olmadığının tespit edilebilmesi için ülke çapında çok merkezli tiplendirme çalışmalarına ve epidemiyolojik incelemelere ihtiyaç vardır. Eritromisin zon içi üreme gösteren suşları daha önceden başka hastaneler-

de yatmış olan hastaların hastanemize ilk yatış kültürlerinde de izole etmemiz, bize bu suşların diğer hastanelerde de bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle meslektaşlarımızı, disk difüzyon testlerinde eritromisine duyarlı gibi görünen MRSA suşlarında eritromisine heterorezistans olup olmadığını araştırmaya ve sonuçlarımızı test etmeye davet ediyoruz.

Son yıllarda Fransa ve Belçika gibi Avrupa ülkelerinde ve Avustralya'da gentamisine duyarlı MRSA suşlarının görülmeye başlandığı bildirilmiştir<sup>(4,9,11,16)</sup>. Çalışmamızda ER ve EHR fenotiplerinden 117 suş gentamisine dirençli, bunlardan ve birbirlerinden farklı bulunan iki MRSA suşu gentamisine duyarlı bulunmuştur. MRSA infeksiyonlarının görüldüğü hastanelerde, her yıl bir veya iki fenotipteki MRSA suşunun dominant olarak görüldüğü ve belli dönemlerde belli suşların dominant olduğu bildirilmiştir<sup>(8,10)</sup>. Hastanemizde, çalışmanın başladığı Nisan 2005'de ER fenotipi dominant iken daha sonraki aylarda EHR fenotipi daha baskın olarak görülmeye başlanmıştır. Bir dönemde ise her iki fenotip de aynı sıklıkta görülmüş, hatta aynı hastanın farklı klinik örneklerinde her iki suşun izole edildiği de olmuştur. Bu fenotipler belli bir servis ya da yoğun bakım ünitesinde kümelenme göstermemiştir.

Hastanemizde MRSA infeksiyonlarının önlenmesi ve hastaneye yeni suşların girmesini engellemek amacıyla, ameliyat olacak her hastadan yatışta burun ve boğaz kültürleri alınarak MRSA taşıyıcıları tespit edilmekte, tedavi sonucu kontrol kültürleri negatifleşmeden yatışı yapılmamaktadır. Antibiyotiplendirmenin çok iyi bir fenotipik belirleyici yöntem olduğu ve genotipik yöntemlerle uyumlu sonuçlar alındığı için imkanları kısıtlı laboratuvarlar için MRSA suşlarının fenotip tayininde kullanılabileceği belirtilmektedir<sup>(14,18,19)</sup>.

Sonuç olarak, hastanelerin mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen MRSA suşlarının çok sıkı takip edilmesi, en azından antibiyotiplendirilmesinin yapılması, suşun endemik olup olmadığını belirlemede yol gösterici olurken hastaneye yeni bir suş girdiğinde de farkına varılmasını sağlayacak ve gerekli önlemlerin alınması için uyarıcı olacaktır. Ayrıca eritromi-



sin inhibisyon zonu içinde koloniler oluşturan heteroresistan (EHR) suşların diğer merkezlerde de rastlanıp rastlanmadığını öğrenmek bizi mutlu kılacaktır.

## TEŞEKKÜR

*Eritromisin zon içi üreme gösteren 2 farklı suşumuzun kendi laboratuvarlarında da çalışılmasını sağlayan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı Şefi Mik. Uzm. Neriman Balaban ve çalışmalarını yapan Uzm. Dr. İpek Mumcuoğlu'na teşekkür ederiz.*

## KAYNAKLAR

1. Amorim ML, Aires de Sousa M, Sanches IS et al: Clonal and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from a Portuguese hospital over time, *Microb Drug Resist* 2002;8(4):301-9.
2. Archer GL, Mayhall CG: Comparison of epidemiological markers used in the investigation of an outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *J Clin Microbiol* 1983;18(2):395-9.
3. Arpin C, Lagrange I, Gachie JP, Bebear C, Quentin C: Epidemiological study of an outbreak of infection with Staphylococcus aureus resistant to lincosamides and streptogramin A in a French hospital, *J Med Microbiol* 1996;44(4):303-10.
4. Aubry-Damon H, Legrand P, Brun-Buisson C, Astier A, Soussy C J, Leclercq R: Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: roles of an infection control program and changes in aminoglycoside use, *Clin Infect Dis* 1997;25(3):647-53.
5. Aucken HM, Ganner M, Murchan S, Cookson BD, Johnson AP: A new UK strain of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus (EMRSA-17) resistant to multiple antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 2002;50(2):171-5.
6. Beretta AL, Trabasso P, Stucchi RB, Moretti ML: Use of molecular epidemiology to monitor the nosocomial dissemination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a university hospital from 1991 to 2001, *Braz J Med Biol Res* 2004;37(9):1345-51.
7. Blanc DS, Lugeon C, Wenger A, Siegrist HH, Francioli P: Quantitative antibiogram typing using inhibition zone diameters compared with ribotyping for epidemiological typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *J Clin Microbiol* 1994;32(10):2505-9.
8. Chen ML, Chang SC, Pan HJ et al: Longitudinal analysis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates at a teaching hospital in Taiwan, *J Formos Med Assoc* 1999;98(6):426-32.
9. Denis O, Deplano A, Nonhoff C, Ryck RD et al: National surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Belgian hospitals indicates rapid diversification of epidemic clones, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(9):3625-9.
10. Donnio PY, Louvet L, Preney L, Nicolas D, Avril JL, Desborders L: Nine-year surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a hospital suggests instability of mecA DNA region in an epidemic strain, *J Clin Microbiol* 2002;40(3):1048-52.
11. Galdbart JO, Morvan A, El Solh N: Phenotypic and molecular typing of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains susceptible to gentamicin isolated in France from 1995 to 1997, *J Clin Microbiol* 2000;38(1):185-90.
12. Hoefnagels-Schuermans A, Peetermans WE, Struelens MJ, Van Lierde S, Van Eldere J: Clonal analysis and identification of epidemic strains of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus by antibiotyping and determination of protein A gene and coagulase gene polymorphisms, *J Clin Microbiol* 1997;35(10):2514-20.
13. Hsu RB, Chen ML, Chang SC et al: Perfusionist-transmitted bacterial mediastinitis in a heart transplant recipient, *Tex Heart Inst J* 2001;28(1):60-2.
14. Montestinos I, Salido E, Delgado T, Cuervo M, Sierra A: Epidemiologic genotyping of methicillin-resistant Staphylococcus aureus by pulse-field gel electrophoresis at a university hospital and comparison with antibiotyping and protein A and coagulase gene polymorphisms, *J Clin Microbiol* 2002;40(6):2119-25.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Tenth Informational Supplement M100-S10, NCCLS, Wayne, PA (2000).
16. Nimmo GR, Schooneveldt J, O'Kane G, McCall B, Vickery A: Community acquisition of gentamicin-sensitive methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Southeast Queensland, Australia, *J Clin Microbiol* 2000;38(11):3926-31.
17. O'Brien FG, Pearman JW, Gracey M, Riley TV, Grubb WB: Community strain of methicillin-resistant Staphylococcus aureus involved in a hospital outbreak, *J Clin Microbiol* 1999;37(9):2858-62.
18. Şimsek Yavuz S, Kocagöz S, Gökaş P, Ünal S: Hastane infeksiyonu etkeni olan metisilin dirençli Staphylococcus aureus suşlarının "Arbitrarily Primed-Polymerase Chain Reaction (AP-PCR)" yöntemi ile epidemiyolojik incelenmesi, *Flora* 2001;6(4):231-9.
19. Tenover FC, Arbeit R Archer G et al.: Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of Staphylococcus aureus, *J Clin Microbiol* 1994;32(2):407-15.
20. Wilailuckana C, Tribuddharat C, Tiensasitorn C et al: Discriminatory powers of molecular typing techniques for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a university hospital, Thailand, *South East Asian J Trop Med Public Health* 2006;37(2):327-34.
21. Zelanzy AM, Ferraro MJ, Glennen A et al: Selection of strains for quality assessment of the disk induction method for detection of inducible clindamycin resistance in staphylococci: a CLSI collaborative study, *J Clin Microbiol* 2005;43(6):2613-5.