

# KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI: ÜÇ YILLIK DEĞERLENDİRME\*

Devrim DÜNDAR, Gülden SÖNMEZ TAMER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

## ÖZET

Hastanemizde 2005-2007 yıllarında klinik örneklerden infeksiyon etkeni olarak izole edilen 936 *Staphylococcus aureus* suşunun duyarlılıkları bildirilmiştir. Suşların 721'i (% 77) metisiline duyarlı, 215'i (% 23) metisiline dirençli bulunmuştur. Metisiline dirençli suş oranları 2005, 2006 ve 2007 yıllarında sırasıyla % 34, % 14 ve % 21 olarak belirlenmiştir. Glikopeptidlere dirençli suş saptanmamıştır. Metisiline dirençli suşlarda eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, rifampisin ve gentamisine direnç, metisiline duyarlı suşlara göre anlamlı derecede yüksek ( $p=0.000<0.001$ ) bulunmuştur. Metisiline duyarlı suşlarda tetrasiklin direnci 2005 yılına göre 2006-2007 yıllarında ( $p=0.031$ ), metisiline dirençli suşlarda eritromisin direnci 2005 yılına göre 2007 yılında ( $p=0.000$ ) anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik duyarlılığı, direnç, *Staphylococcus aureus*

## SUMMARY

### Antimicrobial Susceptibilities of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Clinical Samples: Three Years Evaluation

Antimicrobial susceptibilities of 936 *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples between 2005-2007 years were reported. Seven hundred twenty one (77 %) of the strains were methicillin susceptible (MSSA) and 215 (23 %) of the strains were methicillin resistant (MRSA). Methicillin resistance in *S.aureus* strains was detected as 34 %, 14 % and 21 % respectively in 2005, 2006 and 2007. There was no glycopeptid resistance. Erythromycin, clindamycin, tetracycline, ciprofloxacin, trimethoprim-sulphamethoxazole, rifampicin and gentamicin resistances were significantly higher in MRSA than MSSA strains ( $p=0.000<0.001$ ). The significant decreases of tetracycline resistance in MSSA ( $p=0.031$ ) and erythromycin resistance in MRSA ( $p=0.000$ ) were detected in three years period.

**Keywords:** antimicrobial susceptibility, resistance, *Staphylococcus aureus*

## GİRİŞ

Toplum ve hastane kökenli infeksiyonların önde gelen etkenlerinden olan *Staphylococcus aureus*, hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir. Özellikle metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ile oluşan ağır infeksiyonların tedavi seçenekleri çok azdır. MRSA özellikle nozokomiyal infeksiyonların önde gelen etken-

lerinden olmakla birlikte, son yıllarda toplum kökenli MRSA infeksiyonları da giderek önem kazanmaya başlamıştır.

*S.aureus* suşlarının % 95'inden fazlası beta-laktamaz enzimi oluşturmaları nedeni ile penisiline dirençlidir. Stafilokoklarda metisilin direnci 1960'lı yıllardan itibaren görülmeye başlamış ve giderek yaygınlaşmıştır. MRSA suşları tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençlidir ve

**Yazışma adresi:** Devrim Dündar, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ  
Tel.: (0262) 303 74 43  
e-posta: devrimdundar@hotmail.com

Alındığı tarih: 11.10.2008, revizyon kabulü: 15.12.2008

\*23.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.32 (28 Mayıs-01 Haziran 2008, Çeşme, İzmir)

enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle glikopeptid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. İlk kez 1996 yılında Japonya'dan bildirilen vankomisine orta duyarlı *S.aureus* daha sonra diğer ülkelerden de bildirilmeye başlanmış ve bunun ardından glikopeptidlere dirençli *S.aureus* suşları ortaya çıkmıştır<sup>(10,14-16)</sup>.

Direnç paternlerinin düzenli olarak izlenmesi, ampirik tedavide seçilecek ilaçların belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada hastanemizdeki üç yıllık süre içinde enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *S.aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının incelenmesi ve yıllar içerisindeki değişimin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımızda 2005-2007 tarihleri arasında klinik örneklerden enfeksiyon etkeni olarak izole edilmiş olan toplam 1330 *S.aureus* suşu retrospektif olarak incelenerek antibiyotik duyarlılıklarındaki değişim araştırılmıştır. Aynı hastadan izole edilen çift suşlar elimine edildiğinde 936 suş değerlendirmeye alınmıştır. İdentifikasyon ve antibiyogramda VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmış, duyarlılık sonuçları CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir<sup>(7)</sup>. İki bin altı yıldan itibaren tüm stafilokok suşlarına rutin olarak oksasiline agar tarama testi yapılmıştır.

İstatistik değerlendirmelerde ki-kare testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Üç yıllık süre içerisinde izole edilen ve değerlendirmeye alınan 936 suşun 721'i (% 77) metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), 215'i (% 23) MRSA olarak belirlenmiştir. Suşların en çok izole edildiği klinik örnek deri ve yumuşak doku örnekleri olmuştur (MSSA suşlarının % 48'i, MRSA suşlarının % 32'si).

Yıllara göre antibiyotik duyarlılıklarının dağılımı MSSA suşları için tablo 1'de, MRSA suşları için tablo 2'de verilmiştir. *S.aureus* suşlarında 2005, 2006 ve 2007 yıllarında sırasıyla

% 34, % 14 ve % 21 metisilin direnci saptanmış (üç yılın toplamında % 23), glikopeptid direncine rastlanmamıştır. Metisilin direnci 2005 yılında 2006 yılından (p=0.000) ve 2007 yılından (p<0.001); 2007 yılında da 2006 yılından (p<0.05) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 2006 ve 2007 yıllarında metisilin direncinin düşük olması bir salgın nedeniyle alınan önlemlerle ilişkilendirilmiştir. Üç yıllık süre içerisinde MSSA'larda tetrasiklin direncinin, MRSA'larda eritromisin direncinin anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir (p=0.031, p=0.000). MRSA suşları denendiği beta-laktam dışı yedi antibiyotiğe de MSSA suşlarından çok ileri derecede anlamlı olarak (p=0.000, p<0.001) daha dirençli bulunmuştur (Tablo 3).

**Tablo 1.** MSSA suşlarında çeşitli yıllarda antimikrobiyallere direnç\*.

Antibiyotik	2005 n=202	2006 n=243	2007 n=276
Eritromisin	27/202 (13)	23/243 (9)	23/276 (8)
Klindamisin	3/197 (2)	2/243 (1)	7/276 (3)
Tetrasiklin**	55/199 (28)	45/243 (19)	52/276 (19)
Gentamisin	3/199 (2)	1/243 (<1)	3/275 (1)
Trimetoprim-sulfametoksazol	2/202 (1)	0/243 (0)	1/276 (<1)
Siprofloksasin	7/199 (4)	5/243 (2)	8/275 (3)
Rifampisin	1/199 (1)	6/243 (2)	13/228 (6)
Nitrofurantoin	0/198 (0)	2/243 (1)	0/265 (0)
Vankomisin	0/202 (0)	0/243 (0)	0/276 (0)
Teikoplanin	0/202 (0)	0/243 (0)	0/276 (0)
Kinupristin/dalfopristin	0/199 (0)	0/243 (0)	0/276 (0)
Linezolid	0/199 (0)	0/243 (0)	0/276 (0)

\*Dirençli/denenen (%), \*\*2005 yılına göre 2006 ve 2007'de direnç azalması: p=0.031.

**Tablo 2.** MRSA suşlarında çeşitli yıllarda antimikrobiyallere direnç\*.

Antibiyotik	2005 n=102	2006 n=40	2007 n=73
Eritromisin**	70/101 (69)	23/40 (57)	26/73 (36)
Klindamisin	26/99 (26)	15/40 (37)	17/73 (23)
Tetrasiklin	89/98 (91)	37/40 (92)	65/73 (89)
Gentamisin	82/99 (83)	35/40 (87)	64/72 (89)
Trimetoprim-sulfametoksazol	7/101 (7)	1/40 (2)	2/73 (3)
Siprofloksasin	85/98 (87)	36/40 (90)	67/73 (92)
Rifampisin	80/99 (81)	34/40 (85)	55/61 (90)
Nitrofurantoin	1/99 (1)	1/40 (2)	0/69 (0)
Vankomisin	0/102 (0)	0/40 (0)	0/73 (0)
Teikoplanin	0/102 (0)	0/40 (0)	0/73 (0)
Kinupristin/dalfopristin	0/69 (0)	0/40 (0)	0/73 (0)
Linezolid	0/69 (0)	0/40 (0)	0/73 (0)

\*Dirençli/denenen (%), \*\*2005 yılına göre 2007'de direnç azalması: p=0.000.

**Tablo 3.** MSSA ve MRSA suşlarında beta-laktam dışı antibiyotiklere direnç.

Antibiyotikler	MSSA n=721	MRSA n=215	p
Eritromisin	73/721 (10)	119/214 (56)	p=0.000
Klindamisin	12/716 (2)	58/212 (27)	p=0.000
Tetrasiklin	152/718 (21)	191/211 (91)	p=0.000
Siprofloksasin	20/717 (3)	188/211 (89)	p=0.000
Trimetoprim/sulfametoksazol	3/721 (<1)	10/214 (5)	p<0.001
Rifampisin	20/670 (3)	169/200 (84)	p=0.000
Gentamisin	7/717 (1)	181/211 (86)	p=0.000

\*Dirençli/denenen (%).

## TARTIŞMA

Stafilokoklarda metisilin direnç oranları ülkeler, bölgeler, hastaneler ve hatta aynı hastanenin servisleri arasında değişmektedir. Yirmi altı Avrupa ülkesini kapsayan ve 1999-2002 yılları arasında gerçekleştirilen EARSS çalışmasında İtalya (% 40.9), İngiltere (% 41.5), Malta (% 43.8) ve Yunanistan (% 44.4) metisilin direncinin en yüksek olduğu ülkeler; İzlanda (% 0.5), Danimarka (% 0.6), Hollanda (% 0.6), İsveç (% 0.8) ve Estonya (% 0.9) metisilin direncinin en düşük olduğu ülkeler olarak bildirilmiştir<sup>(20)</sup>. Akdeniz ülkelerini kapsayan ve ülkemizin de yer aldığı 2003-2005 ARMed çalışmasında en düşük MRSA oranları Lübnan (% 12), Tunus (% 18) ve Fas'da (% 19); en yüksek MRSA oranları ise Ürdün (% 56), Kıbrıs (% 55) ve Mısır'da (% 52) saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye'deki metisilin direnci % 39 olarak bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. Çeşitli çalışmalarda Kuveyt'te % 32, Kore'de % 64, İspanya'da % 31.2, Amerika Birleşik Devletleri'nde % 28-57 metisilin direnci bildirilmiştir<sup>(8,12,17,21,22)</sup>. Türkiye'de % 14-73.8 arasında değişen metisilin direnç oranları bildirilmektedir<sup>(2-4,6,9,11,13,18,19)</sup>. Çalışmamızda klinik örneklerden izole edilen *S.aureus* suşlarında 2005, 2006 ve 2007 yıllarında sırasıyla % 34, % 14 ve % 21 metisilin direnci saptanmıştır. MRSA suşlarının sıklığında 2006 yılında görülen belirgin düşüş, aynı yıl içinde Yoğun Bakım Ünitesinde saptanan klonal *Acinetobacter* salgınına karşı alınan yoğun infeksiyon kontrol önlemlerinin; 2007 yılındaki göreceli artış da bu önlemlerin salgın sonunda gevşetilmesinin yan sonucu olarak değerlendirilmiştir.

MRSA suşları beta-laktam dışı antibiyotik-

lere de çoklu direnç gösterirler. Çalışmamızda da MRSA suşlarının denendiği beta-laktam dışı antibiyotiklere direncinin, MSSA suşlarındaki dirençten ileri derecede anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 3). Bu antibiyotiklere MRSA ve MSSA suşları için Türkiye'de, MRSA suşları için başka ülkelerde bildirilen direnç oranları tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4.** Türkiye'de ve başka ülkelerde stafilokok suşlarında beta-laktam dışı antibiyotikler için bildirilen direnç oranları (%).

Antibiyotik	Türkiye *		Başka ülkeler **
	MRSA	MSSA	MRSA
Eritromisin	53-83	5.6-19	67.2-97.7
Klindamisin	28.4-67	6-8.4	49.6-84.3
Tetrasiklin	22.2-57.6	18.2-23.5	83-89.5
Siprofloksasin	33-85.9	0-14.7	9.2-85
Trimetoprim-sulfametoksazol	6-50	2.2-22.7	5.1-10
Rifampisin	31.4-73.2	2.2-16	1-18
Gentamisin	28.4-100	0-48.1	40.1-95

\* Kaynaklar: 1,3,4,9,11,13,18,19

\*\* Kaynaklar: 8,12,22

Yıllar içindeki antibiyotik direnç değişimine bakıldığında, çalışmamızda üç yıllık süre içerisinde MSSA'larda tetrasiklin direncinin, MRSA'larda eritromisin direncinin azaldığı görülmektedir (p=0.031, p=0.000). MSSA suşlarında tetrasiklin direncindeki belirgin düşüşün nedeninin kesin araştırılması mümkün olmamakla birlikte, kliniklerde yeni ve daha etkili antibiyotiklerin gittikçe daha fazla tercih edilmesi ve tetrasiklin gibi eski antibiyotiklerin kullanımının terk edilmesi bunda etkili olabilir. MRSA suşlarında üç yıl içinde eritromisin direncinin azalması ise MRSA'ların daha çok nozokomial kökenli ve yoğun bakım hastalarında görüldüğü göz önüne alındığında, bu alanlarda oluşan infeksiyonlarda makrolidlerin ampirik ve rasyonel tedavide seçenek olmamasına bağlı olabilir. Sipahi ve ark.<sup>(19)</sup> 2001-2005 yılları arasında yaptıkları çalışmada *S.aureus*'da metisilin, eritromisin, klindamisin, gentamisin ve levofloksasin dirençlerinin anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir.

Bakterilerde direnç gelişimi dinamik bir süreçtir. *S.aureus* da ortamda bulunan antibiyotiklere direnç geliştirme konusunda oldukça başarılı bir bakteridir. Çalışmamızda üç yıl içerisinde MRSA sıklığında ve MSSA ve MRSA suş-

larında diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıkta görülen iniş-çıkışlar, stafilokoklardaki antibiyotik direnç sürveyansının yakın takibinin önemi ni ortaya koymaktadır.

**Teşekkür:** İstatistik değerlendirmelerdeki yardımını nedeniyle Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Çağlayan'a ve ön redaksiyonda yol gösterici katkıları nedeni ile Sayın Prof. Dr. Kurtuluş Töreci'ye teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Altun B, Kocagöz S, Haşçelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33(1):8-11.
2. Arıbaş ET, Özcan M, Altındiş M: Klinik örneklerden izole edilen stafilokokların antibiyotik direnç oranları, *İnfeksiyon Derg* 2001;15(1):73-7.
3. Arıdoğan A, Atasever L, Bal Ç: Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere dirençleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34(1):20-3.
4. Baysal B, Tuncer İ, Erayman B, Arslan U: Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(1):27-30.
5. Borg MA, De Kraker M, Scicluna E et al: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in invasive isolates from southern and eastern Mediterranean countries, *J Antimicrob Chemother* 2007;60(6):1310-5.
6. Bozca B, Coşkun A, Avcı M, Biçer KÇ, Özgenç O: Stafilokoklarda metisiline direnç oranları, *ANKEM Derg* 2008;22(1):20-2.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri Editörü Gür D): Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları; Onaltıncı bilgi eki, M100-S16, *Türk Mikrobiyoloji Cem Yayını*, İstanbul (2006).
8. Cuevas O, Cercenado E, Vindel A et al: Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies 1986 to 2002, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(11):4240-5.
9. Doğan Ö, Çırak MY, Engin D, Türet S: Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19(1):39-42.
10. Dündar V, Öztürk Dündar D: Stafilokok infeksiyonları, "Willke Topcu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi" kitabında s.1507-16, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (2002).
11. Ekşi F, Balcı İ, Gayyurhan ED, Çekem G: Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(1):27-31.
12. Kim HB, Jang HC, Nam HJ et al: In vitro activities of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(4):1124-7.
13. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Teker A, Özbakkaloğlu B: Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):187-91.
14. Lowy FD: Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*, *J Clin Invest* 2003;111(9):1265-73.
15. Moreillon P, Que YA, Glauser MP: *Staphylococcus aureus* (Including staphylococcal toxic shock), "Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases" kitabında s.2321-51, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
16. Schito GC: The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 1):3-8.
17. Seal JB, Moreira B, Bethel CD, Daum RS: Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* at the University of Chicago Hospitals: a 15-year longitudinal assessment in a large university-based hospital, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(6):403-8.
18. Sırmatel F, Zeyrek FY, Erkmen O: Hastane kökenli stafilokok suşlarında mikrodilüsyon yöntemi ile antibiyotiklere direncin belirlenmesi, *ANKEM Derg* 2004;18(4):200-4.
19. Sipahi OR, Pullukçu H, Aydemir Ş ve ark: Mikrobiyolojik kanıtlı hastane kökenli *Staphylococcus aureus* bakteremilerinde direnç paternleri: 2001-2005 yıllarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2007;21(1):1-4.
20. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002, *Emerg Infect Dis* 2004;10(9):1627-34.
21. Tillotson GS, Draghi DC, Sahn DF, Tomfohrde KM, Del Fabro T, Critchley IA: Susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from skin and wound infections in the United States 2005-07:

laboratory-based surveillance study, *J Antimicrob Chemother* 2008;62(1):109-15.  
22. Udo EE, Al-Sweih N, Dhar R et al: Surveillance of

antibacterial resistance in *Staphylococcus aureus* isolated in Kuwaiti hospitals, *Med Princ Pract* 2008;17(1):71-5.