

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Serdar GÜNGÖR, Berrin KARAAYAK UZUN, Süreyya GÜL YURTSEVER, Nurten BARAN

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

ÖZET

Kan dolaşım infeksiyonları yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Staphylococcus aureus kan dolaşımı infeksiyonlarına en sık sebep olan etkenlerden biridir. Çalışmamızda 2011 yılında yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen S. aureus suşlarının antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix™-100 Otomatize Sistemi (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak otomatize sistem Phoenix™-100 ile gerçekleştirilmiştir.

Yüz otuz altı S.aureus suşunun 93'ü (% 68) metisiline duyarlı S.aureus (MSSA), 43'ü (% 32) metisiline dirençli S.aureus (MRSA) olarak belirlenmiştir. MSSA suşlarında linezolid, vankomisin ve rifampisine direnç saptanmamış, denenen diğer altı antibiyotiğe % 1-17 arasında direnç saptanmıştır. MRSA suşlarında ise linezolid ve vankomisine direnç saptanmamış, rifampisine % 23, diğer antibiyotiklere % 70-95 oranlarında direnç saptanmıştır.

MRSA'nın etken olduğu bakteriyemilerde mortalite oranı MSSA'ya göre oldukça yüksektir. Ampirik tedaviye yol gösterici olması ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesi açısından, bakteriyemiye yol açan bu tür etkenlerin ve antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi önemlidir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, kan kültürü, metisiline dirençli S.aureus (MRSA), metisiline duyarlı S.aureus (MSSA)

SUMMARY

Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Blood Cultures

Bloodstream infections have high morbidity and mortality rates. Staphylococcus aureus is one of the most common causes of bloodstream infections. The aim of this study was to determine the antimicrobial resistances of Staphylococcus aureus strains isolated from blood cultures of hospitalized patients in 2011 year. The isolates were identified by conventional methods and Phoenix™-100 Automated System (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA). Antibiotic susceptibility tests were performed by Automated System Phoenix™-100 according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Of the 136 S.aureus strains, 93 (68 %) were methicillin-susceptible S.aureus (MSSA) and 43 (32 %) were methicillin-resistant S.aureus (MRSA). There was no resistance to linezolid, vancomycin and rifampin in MSSA strains and 1-17 % resistance were found to other six antibiotics. In MRSA strains the resistance rates to linezolid and vancomycin were 0 % , to rifampin 23 % and to other antibiotics 70-95 %.

Mortality rates in bacteremia caused by MRSA are very much higher than those by MSSA. Determination of agents causing bacteremia and their antibiotic susceptibility are important for guiding empirical treatment and in the establishment of antibiotic usage guidelines.

Keywords: antibiotic resistance, blood cultures, methicillin resistant S.aureus (MRSA), methicillin susceptibl S.aureus (MSSA)

İletişim adresi: Berrin Karaayak Uzun, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR
Tel: (0232) 244 44 44/1982
e-posta: berrinuzun@gmail.com

Alındığı tarih: 20.06.2012, Yayına kabul: 18.09.2012

GİRİŞ

Gram pozitif bakterilerin kazandığı ve kazanmakta olduğu antibiyotik direnci günümüz bilim dünyasının en çok ilgi duyduğu alanlardandır. *Staphylococcus aureus*, intrinsek virulansı, yaşamı tehdit edici infeksiyonlara neden olabilmesi ve çevresel koşullara üstün adaptasyon yeteneğiyle en çok ilgi çeken patojenlerden biri olma özelliğini korumaktadır. Nozokomiyal infeksiyonların en başta gelen sebepleri arasında yer alan *S.aureus* toplum kökenli infeksiyonlarda da her geçen gün daha fazla yer edinmektedir⁽¹⁾.

S.aureus Gram pozitif bakterilere bağlı bakteremilerin en sık etkenlerinden olmasının yanında, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları, pnömoni, ampiyem, osteomyelit, septik artrit, endokardit gibi çok sayıda ciddi infeksiyonlara da neden olmaktadır⁽²⁰⁾. *S.aureus*'a bağlı infeksiyonlar, 1940'lı yılların başlarında penisilin G ile başarı ile tedavi edilirken, kısa süre içinde özellikle hastane kökenli infeksiyonlarda penisiline direnç kazanmıştır. 1950'lerde eritromisine ve tetrasikline direnç gözlenmiş, bunu takiben 1961'de metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) tanımlanmıştır⁽¹²⁾. Son zamanlarda yoğun bakımlarda MRSA'nın yerini *Acinetobacter*'ler almaya başlamış olmakla birlikte, etkin antibiyotiklere rağmen *S.aureus* bakteremisinin mortalitesi % 20-40 arasında görülmektedir^(4,10,13).

Direnç paternlerinin düzenli olarak izlenmesi, ampirik tedavide seçilecek ilaçların belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu amaç doğrultusunda çalışmamızda, hastanemizde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının metisiline direnci ve çeşitli antibiyotiklere direnç oranları belirlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2011 yılında kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastanemiz 1150

yatak kapasitesinde ve çeşitli branşlarda 68 adet yoğun bakım yatağına sahiptir. Çocuk servisi bulunmamaktadır. 2011 yılında 8558 kan kültürü çalışılmış, 2391 (% 28) kan kültüründe üreme saptanmıştır. Üreme saptanan kan kültürlerinin 136'sı (% 5.7) *S.aureus* olmak üzere 312'sinde (% 13) çeşitli stafilokok türleri izole edilmiştir. Çalışmaya, yatan hastalardan alınan en az üç kan kültürü örneğinde bir bakterinin bir kez üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmiş, bir kezden fazla üremesi halinde bakteri infeksiyon etkeni olarak kabul edilmiştir. Kan kültürleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) tam otomatik kan kültür cihazında takip edilmiştir. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden eozin metilen mavisi (EMB) ve % 5 koyun kanlı agarlara pasajları yapılmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle *S.aureus* olarak belirlenen mikroorganizmalar otomatize sistemle Phoenix™-100 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) tür düzeyinde tanımlanarak doğrulanmıştır.

Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁽³⁾ önerileri doğrultusunda, otomatize sistemle (Phoenix™-100) belirlenmiştir. Metisiline direnç sefoksitin diski ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Toplam 136 *S.aureus* suşunun 93'ü (% 68) metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) ve 43'ü (% 32) metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) olarak belirlenmiştir. MSSA izolatlarının % 42'si dahiliye, % 16'sı nefroloji, % 9'u hematoloji, % 9'u acil kliniği, % 9'u anestezi ve nöroloji yoğun bakımda yatan hastalardan, kalan suşlar diğer birimlerden izole edilmiştir. MRSA izolatlarının ise % 41'i anestezi yoğun bakım, % 16'sı dahiliye, % 14'ü hematoloji, % 7'si Kalp Damar Cerrahisi, % 7'si İntaniye Kliniğinde yatan hastalardan, kalan suşlar diğer servislerden izole edilmiştir. Hastane kökenli izolatlar olan MSSA ve MRSA suşlarının kullanılan antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *S.aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç [n (%)].

Antibiyotik	MSSA (n:93)	MRSA (n:43)
Eritromisin	12 (13)	36 (84)
Klindamisin	3 (3)	30 (70)
Trimetoprim/sulfametoksazol	1 (1)	32 (74)
Linezolid	0	0
Tetrasiklin	16 (17)	41 (95)
Vankomisin	0	0
Rifampin	0	10 (23)
Siprofloksasin	4 (4)	35 (81)
Gentamisin	4 (4)	36 (84)

TARTIŞMA

Gerek dünyada gerekse ülkemizde hastane kökenli *S.aureus* izolatlarının % 40-60'ı metisiline dirençlidir. Bu oranlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde daha da yüksektir. Hastane kökenli izolatlar dışında, son 6-7 yıldan bu yana, ağır nekrotik infeksiyonlar yapan toplum kökenli MRSA suşları da insan sağlığını tehdit etmektedir⁽⁸⁾.

Pek çok Avrupa ülkesini kapsayan bakteremi ve serebrospinal infeksiyonların insidansı için gerçekleştirilen EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) çalışmasına göre MRSA oranları ülkeden ülkeye % 5- % 100 arasında farklılık göstermektedir. EARSS 2008⁽¹¹⁾ verilerine göre MRSA oranı Danimarka, Estonya, Finlandiya, İzlanda, Hollanda, Norveç ve İsveç'te % 5'in altındadır. Avusturya, Lüksemburg ve Slovenya'da MRSA oranı % 10'un altında saptanmıştır. Belçika, Litvanya, Çekoslovakya, Fransa, Almanya, Macaristan, Polonya ve İsviçre'de metisiline direnç % 10 ile % 25 arasında saptanırken, Hırvatistan, Bulgaristan, İngiltere, İrlanda, İspanya, İtalya, Kıbrıs, Romanya, Türkiye ve Yunanistan'da % 25 ve üzerinde tespit edilmiştir. Malta ve Portekiz'de ise bu oran % 50'lere ulaşmıştır⁽¹¹⁾. Bazı Asya ülkelerinde ise MRSA oranı % 50'yi aşmaktadır. Özellikle Sri Lanka (% 86.5), Güney Kore (% 77.6), Vietnam (% 74.1), Tayvan (% 65), Tayland (% 57) ve Hong Kong (% 56.8) olmak üzere Doğu Asya'da yüksek oranlarda metisilin direnci görülmektedir⁽¹⁶⁾.

ARMed çalışmasında en düşük MRSA oranları Lübnan (% 12), Tunus (% 18) ve Fas'da (% 19); en yüksek MRSA oranları Ürdün (% 56),

Kıbrıs (% 55) ve Mısır'da (% 52) saptanmış, Türkiye'deki direnç % 39 olarak bildirilmiştir⁽²⁾. SENTRY antimikrobiale sürveyans çalışmasında 12,324 Gram pozitif suşun % 53'ü kan kültüründen izole edilmiş ve metisilin direnci % 40 oranında gözlenmiştir⁽¹⁴⁾. Gales ve ark.⁽⁶⁾ 2,218 kan kültürü izolatının dahil edildiği sürveyans çalışmasında MRSA oranını % 31 olarak belirlemiştir.

Ülkemizde metisilin direnci açısından çeşitli çalışmalarda değişik oranlar bildirilmiştir. Dündar ve ark.⁽⁵⁾ *S.aureus* izolatlarında metisilin direncini 2005, 2006 ve 2007 yıllarında sırasıyla % 34, % 14 ve % 21 olarak saptamıştır. Kurutepe ve ark.⁽¹²⁾ ve Gürsoy ve ark.⁽⁹⁾ metisilin direncini % 32 saptarken Türk Dağı ve ark.⁽²⁰⁾ % 43, Tuncer ve ark.⁽¹⁹⁾ % 48 olarak saptamışlardır. Sesli Çetin ve ark.⁽¹⁸⁾ yoğun bakım hastalarına ait suşlarda metisilin direncini % 69 olarak bildirmiştir. Çalışmamızdaki *S.aureus* izolatlarında % 32 oranında metisilin direnci saptanmıştır.

Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça sınırlıdır. Bu suşlarda ilk seçenek glikopeptidlerdir. Ancak son yıllarda glikopeptidlere karşı azalmış duyarlılık ve dirençle ilgili çalışmalar ülkemizden de yayınlanmaktadır⁽¹⁷⁾. Ülkemizde yakın zamanda klinik kullanıma girmiş olan linezolid, metisilin dirençli suşlarda glikopeptidlere alternatif antimikrobiyal ajan olarak görülmektedir^(15,21). Yeni kullanıma girmesine rağmen Madrid'te bir yoğun bakım ünitesinde linezolid dirençli *S.aureus* salgını bildirilmiştir⁽⁷⁾. Çalışmamızda her iki antimikrobiyal ajana karşı direnç saptanmamıştır. Yurtdışında gerçekleştirilen bir sürveyans çalışmasında da bu iki antibiyotige dirençli *S.aureus* suşuna rastlanmamıştır⁽⁶⁾.

MRSA suşlarının tüm beta-laktam ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına direnç gösterdiği bilinmektedir. Ciddi infeksiyonlar dışında bu suşların tedavisinde beta-laktam dışı antibiyotikler ön plana çıkmakta ve bu antibiyotiklerin duyarlılıklarının belirlenmesi önem kazanmaktadır⁽¹²⁾. Çalışmamızda MRSA suşlarına glikopeptidler ve linezolid dışında en etkili antibiyotigin % 23 direnç oranıyla rifampin olduğu görülmüştür. Rifampine MSSA suşlarında direnç saptanmamıştır.

Rifampin antistafilokokal antibiyotiktir, ancak tek başına kullanıldığında direnç gelişimi yüksektir⁽¹²⁾. MRSA izolatlarında rifampin için Dündar ve ark.⁽⁵⁾ % 84, Gürsoy ve ark.⁽⁹⁾ % 80 oranında direnç saptamışlardır. Hastanemizde saptadığımız düşük rifampin direnç oranı sevindiricidir ve rifampisinin diğer antibiyotiklere nazaran daha az tercih edilmesinin bu farklılığın sebebi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda trimetoprim/sulfametoksazole direnç MSSA izolatlarında % 1 iken MRSA izolatlarında % 74 olarak saptanmıştır. Türkiye’de bu antibiyotiğe direnç oranları MRSA suşlarında % 1-23, MSSA suşlarında ise % 1-7 arasında bildirilmiştir^(5,9,12,20). Yurtdışı SENTRY süreyans çalışmasında trimetoprim/sulfametoksazole direnç MRSA ve MSSA suşlarında sırasıyla % 68 ve % 1 oranlarında bildirilmiştir⁽⁶⁾. Trimetoprim/sulfametoksazol MSSA izolatları iyi bir alternatif iken MRSA izolatları oldukça dirençli görünmektedir.

Metisiline dirençli stafilokok suşlarında, metisiline duyarlı suşlara göre makrolidler, klindamisin, kloramfenikol ve aminoglikozidlere daha yüksek oranda direnç gözlemlendiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^(5,9,20). Çalışmamızda eritromisin, klindamisin ve aminoglikozid direnci MSSA suşlarında sırasıyla % 13, % 3, % 4; MRSA suşlarında % 84, % 70, % 84 olarak saptanmıştır. Eritromisin direncini Kurutepe ve ark.⁽¹²⁾, Türk Dağı ve ark.⁽²⁰⁾, Dündar ve ark.⁽⁵⁾, Gürsoy ve ark.⁽⁹⁾ çalışmalarında sırasıyla MSSA suşlarında % 14, % 13, % 10, % 2; MRSA suşlarında ise % 60, % 71, % 56, % 85 olarak saptamışlardır. Türkiye’de yapılmış çeşitli çalışmalarda klindamisin direnci MRSA suşlarında % 27-50 oranlarında, MSSA suşlarında % 2-10 oranlarında; aminoglikozid direnci MRSA suşlarında % 28-86 oranlarında, MSSA suşlarında % 1-8 oranlarında bildirilmiştir^(5,9,12,20). Gales ve ark.⁽⁶⁾ SENTRY antimikrobiyal süreyans çalışmasında eritromisin ve klindamisin direncini MRSA için sırasıyla % 94 ve % 88, MSSA için % 13 ve % 2 oranlarında saptamışlardır. Sader ve ark.⁽¹⁴⁾ MRSA izolatlarında eritromisin ve klindamisin direncini sırasıyla % 90 ve % 84 oranlarında saptamışlardır.

Kinolonlar geniş antibakteriyel spektrumları, gastrointestinal sistemden iyi emilimi ve iyi

doku dağılımı nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahiptir. Son yıllarda MRSA suşlarında özellikle hastane kökenli izolatlarda kinolonlara karşı direncin arttığı gözlemlenmiştir⁽¹²⁾. Ülkemizdeki bir çalışmada siprofloksasin direnci MRSA suşlarında % 91, MSSA suşlarında % 9 olarak saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Gales ve ark.⁽⁶⁾ süreyans çalışmalarında kinolon direncini MRSA izolatlarında % 90, MSSA izolatlarında % 2 oranlarında bulmuştur. Sader ve ark.⁽¹⁴⁾ MRSA izolatlarında kinolon direncini % 87 olarak gözlemiştir. Çalışmamızda siprofloksasin direnci MRSA suşlarında % 81, MSSA suşlarında % 4 oranında saptanmıştır.

Hastanemizdeki MRSA infeksiyonlarında tedavide vankomisin ve linezolide alternatif olarak kullanılabilir diğer antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç saptanmıştır. Tüm merkezler kendi direnç profilini saptayarak uygun antibiyotik politikalarını belirlemeli ve profilaktik tedaviler için güncel bilgiler takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Barton M, Hawkes M, Moore D et al. Guidelines for the prevention and management of community associated methicillin resistant Staphylococcus aureus: a prespective for Canadian health care practitioners, *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17(Suppl C):4-24CB.
2. 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. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm365> PMID:17913724
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21th Informational Supplement M100-S21, CLSI, Wayne, PA (2011).
4. Culos KA, Cannon JP, Grim SA. Alternative agents to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Am J Ther* 2011 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21642833.
5. Dündar D, Sönmez Tamer G. Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları: Üç yıllık değerlendir-

- me, *ANKEM Derg* 2009;23(1):8-12.
6. Gales A, Sader H, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari A. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated in Brazilian Hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008), *Brazilian J Infect Dis* 2009;13(2):90-8. PMID:20140350
 7. Garcia MS, Torre MA, Morales G et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit, *JAMA* 2010; 303(22):2260-4. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.757> PMID:20530779
 8. Gülay Z. Gram pozitif bakteri infeksiyonları: direnç ve epidemiyoloji, *ANKEM Derg* 2008;22(Ek 2):276-86.
 9. Gürsoy NF, Ersoy Y, Günal S, Kuzucu Ç. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2009;23(1):26-9.
 10. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug, *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl 4):S7-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiid.2010.05.003> PMID:20851011
 11. Köck R, Bcker K, Cookson B et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe, *Euro Surveill* 2010;15(41):19688. PMID:20961515
 12. 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.
 13. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived, *J Antimicrob Chemother* 2009;64(1):29-36. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp255> PMID:19675016
 14. Sader HS, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial resistance among Gram-positive bacteria isolated in Latin American hospitals, *J Chemother* 2009; 21(6):611-20. PMID:20071283
 15. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):565-76. PMID:21935792
 16. Sancak B. MRSA direnç mekanizmaları: dünyada ve Türkiye’de epidemiyolojisi, *ANKEM Derg* 2012;26(Ek:2):38-47.
 17. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu S, Haşçelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneous resistant to vancomycin in a Turkish university hospital, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):519-23. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki272> PMID:16046461
 18. Sesli Çetin E, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2007;14(2):69-73.
 19. Tuncer İ, Kalem F, Çoşar M, Arslan U. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infections, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39(1-2):22-6.
 20. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2011;25(2):84-8. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2011.084>
 21. Ünal S. MRSA problemi, *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):1-12.