

## KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Asiye ALTINÖZ AYTAZ, Şükrü ÖKSÜZ, İdris ŞAHİN, C. Elif ÖZTÜRK, Fatma AVCIOĞLU

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

### ÖZET

Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar arasında *Staphylococcus aureus* önemli bir yer tutmaktadır. Bu mikroorganizmaların oluşturduğu infeksiyonlarda görülen direnç de ciddi bir problemdir. Çalışmamızda laboratuvarımıza Haziran 2011- Aralık 2012 tarihleri arasında gönderilen kan kültürlerinden izole edilen 264 *S.aureus* suşunun antibiyotik direnç oranları araştırılmıştır. Bakterilerin identifikasyonu için konvansiyonel yöntemler ve VITEK2 otomatize bakteri tanımlama sistemi (bioMerieux, Fransa) kullanılmıştır. Tiplendirme sonrasında mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık testleri, VITEK2 sistemi ile yapılmış, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre yorumlanmıştır.

İzole edilen suşların 172'sinin (% 65) oksasiline dirençli olduğu saptanmıştır. Sefoksitin direnci 169 (% 64) suшта bulunmuştur. İzole edilen suşların tamamı vankomisin ve linezolidde duyarlı olarak saptanmıştır. Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarında trimetoprim-sülfametoksazol ve eritromisin direnç oranları sırasıyla % 35 ve % 78 bulunmuştur. Metisiline duyarlı olanlarda bu antibiyotiklere direnç oranları % 10 ve % 25 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak kontrolsüz antibiyotik kullanımı ve ampirik tedavide yanlış antimikrobiyal tercihi, antibiyotiklere karşı gelişen direnci arttırmaktadır. Her hastane antibiyotik direnç profilini çalışmalar yaparak belirlemeli, ampirik tedavi seçenekleri bu sonuçlara göre değerlendirilmeli ve spesifik tedavi seçiminde mutlaka kültür sonucuna göre uygun antibiyotik kullanılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, kan kültürü, MRSA, *S.aureus*

### SUMMARY

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

*Staphylococcus aureus* plays an important role among microorganisms isolated from blood cultures. The resistance to infections caused by these microorganisms is a serious problem. In this study, antibiotic resistance rates of 264 *S.aureus* strains isolated from blood cultures which were sent to our laboratory between June 2011-December 2012 were investigated. Conventional methods and VITEK2 (bioMerieux, France) automated identification system were used for bacterial identification. After characterization of microorganisms, antibiotic susceptibility testing was performed by the VITEK2 system according to recommendations of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

172 (65 %) of strains isolated were resistant to oxacillin. 169 (64 %) of *S.aureus* strains were resistant to cefoxitin. All the strains were susceptible to vancomycin and linezolid. Methicillin-resistant *S.aureus* strains have high rates of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole and erythromycin (35 %-78 %, respectively). Rates of resistance to other antibiotics in methicillin-susceptible strains were found as 10 % and 25 %, respectively.

As a result, the uncontrolled use of antibiotics and wrong choice in empiric antimicrobial therapy increase resistance to antibiotics. Each hospital shall determine antibiotic resistance profile by their own studies, empirical therapy choices should be evaluated according to these results. Specific treatment options should use appropriate antibiotics according to culture results.

**Keywords:** antibiotics resistance, blood culture, MRSA, *S.aureus*

---

İletişim adresi: Asiye Altınöz Aytar, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

GSM: (0505) 878 67 35

e.posta: asiye84@yahoo.com.tr

Alındığı tarih: 09.03.2013, Yayına kabul: 17.05.2013

## GİRİŞ

Kan dolaşımı infeksiyonları, antimikrobiyal ve destekleyici tedavilere rağmen morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Bu nedenle kan dolaşımı infeksiyonlarının erken tanısının ve uygun tedavisinin yapılması önemlidir<sup>(6)</sup>. Kandan izole edilen mikroorganizmalar arasında koagülaz negatif stafilokoklar ve *Staphylococcus aureus* suşları önemli bir yer tutmaktadır<sup>(8)</sup>. *S.aureus* kan ile ilişkili infeksiyonların en sık görülen etkenlerindedir<sup>(17)</sup>.

Stafilokokların neden olduğu infeksiyonlarda önemli bir sorun bu bakterilerin antimikrobiyal ajanlara gösterdikleri dirençtir. *S.aureus* son yarım yüzyıl içinde, spektrumunda yer alan hemen tüm antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirmiştir. Penisilin yaygın olarak kullanımının ardından kısa sürede penisilin direnci, metisilin kullanımından bir yıl sonra da metisiline karşı direnç tanımlanmıştır<sup>(15)</sup>.

Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının yol açtığı infeksiyonların tedavisinde beta-laktam grubu dışındaki antibiyotikler ön plana çıkmakta ve bu antibiyotiklerin etkinliğinin ise antibiyotik duyarlılık testleriyle belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu suşların çoğunlukla çoklu ilaç direnci ile seyretmesi ve tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır<sup>(11)</sup>.

Bu çalışmamızda hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının antimikrobiyallere karşı duyarlılıkları retrospektif olarak araştırılarak antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Haziran 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu süre içerisinde laboratuvarımıza 5136 kan kültürü gönderilmiştir. Kan kültürlerinin 1251'inde (% 24) üreme olduğu saptanmıştır.

Kan kültürlerinde üreyen izolatlardan aynı hastaya ait tek kan kültürü sonucu çalışmaya dahil edilmiştir. Üreme olan kan kültürlerinde etken olabileceği düşünülen 264 *S.aureus* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Örnekler laboratuvarımıza BACTEC otomatik kan kültürü şişelerine (Becton Dickinson, ABD) alınarak gönderilmiş ve BACTEC 9050 sisteminde (Becton Dickinson, ABD) normal atmosfer koşullarında, 35°C'de inkübe edilmiştir. Besiyerleri yedi gün süreyle takip edilmiş ve üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama yapılmış, % 5 koyun koyun kanlı (HiMedia, India) agar ve eozin metilen mavisi (EMB) (HiMedia, India) agara pasajlar yapılarak 37°C'de 24-36 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonunda, konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 otomatize sistemi (bioMerieux, Fransa) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 sistemi ile yapılmış, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin önerilerine göre yorumlanmıştır<sup>(3)</sup>. Oksasiline ve/veya sefoksitin direnci saptanması durumunda izolat metisiline dirençli kabul edilmiştir<sup>(3)</sup>. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Laboratuvarımıza gönderilen 5136 kan kültürünün servislere göre dağılımına baktığımızda, örneklerin % 44 dahiliye, % 24 yoğun bakım ünitesi (dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitesi), % 7 göğüs hastalıkları, % 8 nöroloji, % 5 intaniye, % 4 reanimasyon, % 3 genel cerrahi, % 5'inin diğer servislere ait olduğu saptanmıştır. Kan kültürlerinden 1251'inde (% 24) üreme gözlenmiştir. Üreme olan kan kültürlerinin 264'ünde (% 21) etken olabileceği düşünülen *S.aureus* saptanmıştır. İzole edilen toplam 264 *S.aureus* suşunun 172'sinde (% 65) oksasiline direnç saptanmıştır. *S.aureus* suşlarının 169'unda (% 64) sefoksitin direnci bulunmuştur. Oksasiline dirençli bulunan dört suş sefoksitine duyarlı iken, oksasiline duyarlı bir suş sefoksitine dirençli bulunmuştur. *S.aureus* suşlarının beş tanesi VITEK 2 otomatize sistemi ile vankomisine orta duyarlı olarak saptanmıştır. Vankomisine orta duyarlı olan beş suşa E-test (HiMedia,

India) ile vankomisin duyarlılığı bakılmış ve suşların tamamı vankomisine duyarlı olarak gözlenmiştir<sup>(3)</sup>. Oksasiline dirençli ve duyarlı *S. aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları tabloda gösterilmiştir.

**Tablo.** MRSA ve MSSA suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç oranları [n(%)].

Antibiyotikler	MRSA n:173	MSSA n:91
Penisilin	173 (100)	64 (70)
Vankomisin	-	-
Linezolid	-	-
Sefoksitin	168 (97)	-
Eritromisin	134 (78)	23 (25)
Trimetoprim-sülfametoksazol	61 (35)	9 (10)

## TARTIŞMA

Gram pozitif bakteriler kan kültürlerinden sıklıkla izole edilmekte ve bunların çoğunu KNS ve *S. aureus* suşları oluşturmaktadır. Stafilokokların klinik önemine ek olarak giderek artan metisilin direnci ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır<sup>(7)</sup>. Metisilin direncini saptamada mecA geninin gösterilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir. Rutin uygulamalarda, oksasilin duyarlılığını belirleyen testler referans yöntem olarak kullanılmaktadır. Alternatif olarak sefoksitin metisilin direncini belirlemede kullanılabilceği bildirilmektedir<sup>(2,3,4,11,20)</sup>.

Literatüre bakıldığında, dünya genelinde metisilin direncinin giderek artmakta olduğu ve farklı ülkelerden farklı direnç oranları bildirildiği görülmektedir. EARRS çalışması 1999-2002 yılları arasında yapılmış olup metisilin direncinin düşük olduğu ülkeler İzlanda (% 0.5), Danimarka (% 0.6), Hollanda (% 0.6), İsveç (% 0.8) olarak bildirilmiştir<sup>(21)</sup>. Aynı çalışmada metisilin direncinin yüksek olduğu ülkeler Yunanistan (% 44), İngiltere (% 42), Malta (% 44), İtalya (% 41) olarak bildirilmiştir. Ülkemizin de dahil olduğu ve 2003-2005 yılları arasında yapılan ARMed çalışmasında MRSA oranları Tunus % 18, Fas % 19, Ürdün % 56, Kıbrıs % 25, Mısır % 52 ve Türkiye % 39 olarak bildirilmiştir<sup>(1)</sup>.

Stafilokoklarda görülen metisilin direnci, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de giderek artış göstermektedir; çeşitli çalışmalarda MRSA görülme oranı % 21-69 olarak bildirilmiş-

tir<sup>(5,9,13,15,19,22)</sup>. Hastanemizde 2002-2004 yılları arasında Öksüz ve ark.'nın<sup>(18)</sup> kan kültürlerinde üreyen bakterilerde yaptığı çalışmada *S. aureus* suşlarında metisilin direnci % 22 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise *S. aureus* suşlarında metisilin direnci % 66 olarak saptanmıştır. Bu sonuç metisilin direncinin hastanemizde de yıllar içerisinde yüksek oranda arttığını göstermektedir.

MRSA suşlarının yaygınlaşması ile birlikte, tedavide yaygın bir şekilde vankomisin kullanılmaya başlanmıştır. Vankomisin kullanımının yaygınlaşması, vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus* suşlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Vankomisine duyarlılığı azalmış ilk suş 1996 yılında Japonya'dan bildirilmiştir, bunu Amerika Birleşik Devletleri ve birçok diğer ülke izlemiştir<sup>(16)</sup>. Bu çalışmadaki MRSA suşlarının beş tanesi VITEK 2 sistemi ile vankomisine orta duyarlı bulunmuştur. Doğrulama testi olarak vankomisin E-test çalışılmış ve bu suşlar vankomisine duyarlı olarak saptanmıştır. Çalışmamızda linezolide dirençli suş da saptanmamıştır.

*S. aureus* suşlarının tedavisinde kullanılacak bir antimikrobiyal olan SXT'ye direnç ülkemizde Güngör ve ark.'nın<sup>(12)</sup> yaptığı çalışmada MRSA'da % 74, MSSA'da ise % 1 olarak saptanmıştır. Ekşi ve ark.<sup>(10)</sup> çalışmasında SXT direncini MRSA'da % 16, MSSA'da % 1 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda MRSA suşlarında SXT direnci % 35, MSSA suşlarında ise % 10 bulunmuştur. Bu sonuçlar MSSA suşlarının oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde trimetoprim/sülfametoksazolün iyi bir alternatif olduğunu düşündürmektedir.

Tedavide tercih edilebilecek bir diğer antibiyotik olan eritromisinin ülkemizdeki direnç oranları % 3-85 arasında değişmektedir<sup>(12)</sup>. Çalışmamızda eritromisin direnci MRSA suşlarında % 78, MSSA suşlarında ise % 25 olarak tespit edilmiştir. Bulduğumuz bu sonuç eritromisinin MSSA suşlarının tedavisinde tercih edilebileceğini göstermektedir. Ancak, MRSA suşlarında direnç oranının yüksek bulunması bu grupta tedavide kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak stafilokoklar metisiline ve diğer ilaçlara karşı çoklu ilaç direncine sahiptirler. Kontrolsüz antibiyotik kullanımı ve ampirik tedavide yanlış seçimler, antibiyotiklere karşı

gelişen direnci artırmaktadır. Her hastanede antibiyotik direnç profili belirlenmeli, ampirik tedavi seçenekleri bu sonuçlara göre değerlendirilmeli ve spesifik tedavi seçiminde mutlaka kültür sonucuna göre antibiyotik başlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. 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
2. Brown DFJ, Edwards DI, Hawkey PM et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *J Antimicrob Chemother* 2005;56(6):1000-18.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki372>  
PMid:16293678
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21th Informational Supplement M100-S21, CLSI, Wayne, PA (2011).
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Information Supplement M100-S15, CLSI, Wayne, PA (2005).
5. Çavuşoğlu C, Hilmioğlu S, Dibek MA, Afşar İ. Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* kökenlerinin in vitro antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 1999;13(4):497-500.
6. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz B. Kan kültür sonuçlarının değerlendirilmesinde etkili olan faktörler, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2005;12(4):277-80.
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. Doğruman Al F, Akça G, Sipahi B, Sultan N. Kan örneklerinden soyutlanan stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları, *ANKEM Derg* 2005;19(1):14-6.
9. Dündar D, Sönmez G. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobial duyarlılıkları: üç yıllık değerlendirme, *ANKEM Derg* 2009;23(1):8-12.
10. Ekşi F, Balcı İ, Gayyurhan E, Çekem G. Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(1):27-31
11. Güler İ, Kılıç H, Altay Atalay M, Perçin D, Derya Erçal B. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *Dicle Tıp Derg* 2011;38(4):466-70.
12. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2012;26(4):171-5.
13. Gür D. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (ed). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*" s.31-41, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
14. Gürsoy NF, Ersoy Y, Günel S, Kuzucu Ç. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2009;23(1):26-9.
15. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Trends in Microbiology* 2001;9(10):486-93.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X\(01\)02175-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02175-8)
16. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/40.1.135>
17. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections, *N Engl J Med* 1998;339(5): 520-31.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199808203390806>  
PMid:9709046
18. Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ, Yıldırım M, Akgünoğlu M ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38(3-4):117-21.
19. 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.
20. Swenson JM, Tenover FC. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of mecA in *Staphylococcus* spp., *J Clin Microbiol* 2005;43(8):3818-23.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.8.3818-3823.2005>  
PMid:16081917 PMCID:1233887
21. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002, *Emerg Infect Dis* 2004;10(9): 1627-34.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1009.040069>  
PMid:15498166 PMCID:3320277
22. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2011;25(2):84-8.