

## METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIĞI

İftihar KÖKSAL

*Epidemiology of methicillin resistant staphylococci and their susceptibility to other antibiotics.*

Stafilokoklar insanda, normal flora bakterisi ve patojen bakteri olarak en sık bulunan bakterilerden biridir (21). Penisilinaz oluşturan stafilokok suşları, penisilin tedavisi amacıyla kullanılmadan önce az sayıda da olsa mevcut olmakla birlikte bir problem oluşturmamakta idiler (12). Penisilinlerin klinik kullanıma girmesi ile stafilokoksik infeksiyonlar bir süre kontrol altına alınmış, ancak 1950'li yıllarda stafilokokların penisiline direnç kazanması stafilokokları yeniden problem bakteri haline getirmiştir. Penisilinaz oluşturan suşların hızla artış göstermesi üzerine, bu sorunun ortadan kaldırılması amacıyla beta-laktam halkasının penisilinaza dirençli hale getirilmesi düşünülmüş ve sonuçta metisilin keşfedilmiştir. Penisilinaza dirençli penisilinlerin geliştirilmesi ile sorun çözüldü sanılmış, fakat metisilin kullanıma girmesinden çok kısa bir süre sonra 1961'de İngiltere'den metisiline dirençli stafilokoklar rapor edilmiştir (2,19). Daha sonra İngiltere'nin daha birçok yerinden ve Avrupa'dan da metisiline dirençli stafilokok (MRS) bildirimleri yapılmıştır (28). Türkiye de MRS'ların bildirildiği ilk ülkelerden biridir (9). Bu dönemlerde Amerika Birleşik Devletleri'nde metisilin direnci önemli bir problem değildi. Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk MRS bildirimleri 1970'lerin ortalarında büyük hastanelerden yapılmıştır (27).

Stafilokokların metisilin direnci, bütün penisilinleri ve sefalosporinleri etkileyen geniş boyutlu bir dirençtir. Bu direncin mekanizması, stafilokokal hücre duvarının penisilin bağlayıcı proteinlerinin (özellikle PBP 2a) beta-laktam antibiyotiklere afinitesinin azalması şeklinde özetlenebilir (12,13). Birçok stafilokok suşunda genetik homojenliğe rağmen, metisilin direnci fenotipik olarak heterojenlik gösterebilmektedir. Heterojen olarak tanımlanan bu suşları 37°C'lik inkübasyonda belirlemek mümkün değildir. Bu suşları belirlemek için en uygun inkübasyon derecesi 30°C'dir. 37°C'lik inkübasyonda suşların çok az bir kısmında metisilin direnci saptanabilir (12).

MRS'lar bütün dünyada hastane infeksiyonlarının önemli bir sebebi haline gelmiştir. MRS suşları (bu suşlar diğer bazı antibiyotiklere de dirençlidir) başlangıçta bazı lokal hastanelerde mevcutken 1980'den sonra Avustralya, Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve İrlanda'da birçok hastanede büyük salgınlara sebep olmuştur (12). Bu suşlar hastaneden hastaneye hastalar aracılığı ile taşınarak büyük boyutlarda yayılım göstermiştir. Bu suşlar "Epidemik Metisilin Resistan *S.aureus* (EMRSA)" olarak adlandırılmıştır. EMRSA'lar personel ve hastalarda kolonizasyona sebep olabildikleri gibi, önemli oranlarda postoperatif sepsise de sebep olmuşlardır (24). EMRSA suşlarının faj tiplendirilmesi yapıldığında 84 ve 85 faj tiplerinin yaygın olduğu görülmüştür (12).

MRS suşlarının hastanelerde yayılımında personelin ellerinin önemli bir araç olduğu ortaya konulmuştur. Personele el yıkama alışkanlığının kazandırılması, infeksiyonu veya kolonizasyonu olan hastaların izolasyonu MRS suşlarının hastane içinde yayılımını engelleyici faktörler olarak kabul edilmektedir (15). MRS infeksiyonları özellikle gelişmiş, geniş kapasiteli, büyük üniversite hastanelerinde büyük risk oluşturmaktadır. Bu hastanelerde özellikle yaşlılarda, yanık hastalarında, ağır hastalığı olanlarda ve devamlı bakım ünitelerinde ciddi infeksiyonlara sebep olmaktadır (6). Hastalık kontrol merkezi (CDC, Atlanta) raporlarına göre MRS insidansı büyük eğitim hastanelerinde % 11.3; küçük eğitim hastanelerinde % 4.6; eğitim vermeyen hastanelerde % 6'dır (10). Yılda artış gösteren MRS suşlarının diğer beta-laktam antibiyotiklere de dirençli oldukları kabul edilmekte ve tedavide bu antibiyotikler

Tablo 1. Türkiye'de çeşitli merkezlerden izole edilen stafilyokok suşlarının, yıllara göre antibiyotiklere duyarlılıkları (% olarak).

Met.	Pen.	1.ku. sef.	2.ku. sef.	3.ku. sef.	Sül. Amp.	Klav. Amok.	Van.	Erit.	Klin.	Tetr.	TM- SM	Fus. asit	Ofl.	Sip.	Gen.	Tob.	Net.	Amik.		
İstanbul Tıp Fak. 1988 (10)	-	>30	78	70	69	86	75	-	70	71	-	88	77	81	89	-	69	70	75	79
Hacettepe Tıp Fak. 1988 (4)	72	6	87	78	-	77	-	100	-	36	-	-	-	96	-	-	-	-	85	-
Ankara Tıp Fak. 1988 (16)	70	4.8	-	-	-	38	-	76.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İstanbul Tıp Fak. 1988 (29)	68	-	88	-	-	86	75	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ankara Tıp Fak. 1988 (1,8)	70	4.8	-	-	-	77	32	-	-	-	-	-	-	76.9	-	-	-	-	-	-
Ankara Tıp Fak. 1989 (25)	72	23	95	95	97.5	93.5	-	75	85	82.5	83	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hacettepe Tıp Fak. 1989 (3)	74	8	88	-	78	89	-	100	61	-	35	75	-	95	-	-	-	88	-	-
İstanbul Tıp Fak. 1989 (18)	-	22	75	70	69	86	75	-	70	71	33	88	77	81	89	-	69	70	75	79
Karadeniz Tıp Fak. 1990 (20)	87	32	80	-	75	-	-	100	-	-	-	-	-	-	95	-	-	83	-	95
Hacettepe Tıp Fak. 1990 (30)	63	-	67	-	-	79	-	100	-	-	-	-	-	97	-	63	-	-	-	-
Haydarpaşa Numune Hast. 1990 (17)	72.4																			
Haydarpaşa Numune Hast. 1991 (5)	98.5	5	100	-	-	95.4	97	100	-	26	-	100	-	-	100	97	-	-	-	98.5
GATA, 1991 (14)	-	3.2	85.7	88.7	96.8	87	90.3	-	83	-	-	-	-	96.8	-	88.7	92	100	100	100

Tablo 2. Metisiline dirençli stafilkokların diğer antibiyotiklere dirençlilik durumu (%).

	1.kuř sef.	2.kuř sef.	Sul. amp	Klav. amok.	Van.	Erit.	Klin.	Tetr.	TM SM	Fus. Klora asid	Ofl.	Sip.	Gen.	Tob.	Net.	Amik.
İstanbul Tıp Fak. 1988 (29)	53.7		29.5	58.9	0					38.9	11.6		72.6	45.3	24.2	35.8
Haydarpaşa Numune Hast. 1990 (11)			30													
Gazi Tıp Fak. 1991 (26)	43	28	12	15	0.5	50	59	41			11	8	54	43	26	25
Kore, 1988 (7)					2											
řili, 1988 (23)					0	32	20									
İngiltere 1989 (22)					0	>90	66	86		39	12	17	>90	>90	>90	>90

önerilmemektedir (6). Bu durumda vankomisin, tedavide ilk önerilen antibiyotiktir. Son yıllarda MRS infeksiyonlarının tedavisinde florokinolonlar, özellikle de siprofloksasin alternatif olarak önerilmektedir (6). Ancak siprofloksasinin kullanımından kısa bir süre sonra % 67'lerine varan bir direnç ile karşılaşmıştır (6).

Stafilokokların antibiyotiklere duyarlılıkları konusunda, ülkemizde çeşitli merkezlerden, özellikle son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Fakat MRS'ların diğer antibiyotiklere duyarlılıkları hakkında az sayıda araştırmaya rastlanmıştır. Çeşitli merkezlerden yapılan çalışmalar incelendiğinde, çalışma metodlarında, kullanılan antibiyotiklerde farklılıklar saptanmıştır. Özellikle vankomisin duyarlılığına ait verilerde büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Türkiye'de stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılığına ve metisilin direncine ait veriler tablo 1'de sunulmuştur. Tablo 2'de, Türkiye'de ve dünyanın çeşitli yerlerinde, MRS suşlarının diğer antibiyotiklere direnç oranları sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Ayaşlıoğlu E, Arman D, Balık İ, Altay G: Koagülaz negatif ve pozitif stafilokokların ampisilin, penisilin, ampisilin-sulbaktam ve amoksisilin-klavulanata duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2: 111 (1988).
2. Barber M: Methicillin-resistant staphylococci, *J Clin Pathol* 14: 385 (1961).
3. Baykal M, Akalın H E: Stafilokokların in vitro antibiyotik duyarlılığı, *Mikrobiol Bül* 23: 157 (1989).
4. Baykal M, Kanra G, Akalın H E: Stafilokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2: 106 (1988).
5. Benzonana N A, Akgül A, Dünder V, Bilgin S, Mansur T, Selçuk S: Toplumdan kazanılmış cilt infeksiyonlarından izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının oksasiline ve diğer antibiyotiklere direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 21: 123 (1991).
6. Blumberg H M, Rimbland D, Carroll D J: Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and resistant Staphylococcus aureus, *J Infect Dis* 163: 1279 (1991).
7. Chang W H, Choi M S, Chung H Y, Seo W J, Choi T Y, Chong Y S, Kim J S, Chong S S, Hong S H: In vitro activities of eight antibiotics against methicillin-resistant S.aureus and S.epidermidis strains isolated in Korea, *J Korean Med Sci* 3: 45 (1988).
8. Coşkun D, Çoçka F, Tural D, Altay G: Koagülaz pozitif ve negatif stafilokokların penisilin, oksasilin, linkomisin ve vankomisine duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2: 113 (1988).
9. Çetin E T, Anđ Ö: Staphylococci resistant to methicillin ("celbenin"), *Br Med J* 2: 51 (1962).
10. Çetin E T, Gürler N, Sarpel C, Töreci K: Muayene maddelerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının kemoterapötiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2: 105 (1988).
11. Dünder V, Akgül A, Metin T, Selçuk S: Oxacillin'e dirençli ve duyarlı Staphylococcus aureus suşlarının ampisilin-sulbactam'a duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 20: 204 (1990).
12. Easmon C S F: Staphylococcal diseases, "Wilson G, Miles A, Parker M T: *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, Vol.3, 8.baskı" kitabında s.216, Edward Arnold, London (1990).
13. Easmon C S F, Goodfellow M: Staphylococcus and Micrococcus, "Wilson G, Miles A, Parker M T: *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, Vol.2, 8.baskı" kitabında s.162, Edward Arnold, London (1990).
14. Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Sonuvar S: Stafilokokların kemoterapötik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 5: 8 (1991).
15. Eraksoy H: Stafilokoklarda antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 3: 457 (1989).
16. Ertugrul N, Başkaya İ, Tural D, Altay G: Stafilokok suşlarının penisilin, oksasilin, vankomisin ve ampisilin-sulbaktama duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2: 108 (1988).
17. Gün H, Özinel M A, Yenen O Ş: Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda methicillin direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 20: 211 (1990).
18. Gürler N, Sarpel C, Töreci K, Çetin E T: Muayene maddelerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının kemoterapötik maddelere duyarlılığı, *KÜKEM Derg* 12: 9 (1989).
19. Jevons M P: "Celbenin" resistant staphylococci, *Br Med J* 1: 124 (1961).
20. Köksal İ, Koç H: Beta-laktamaz meydana getiren stafilokok suşlarının belirlenmesi ve antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 4: 234 (1990).
21. Mandell G L, Douglas R G Jr, Bennett J E (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3.baskı s.1489, Churchill Livingstone, New York-London (1990).
22. Maple P A, Hamilton-Miller J M, Brumfitt W: World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *Lancet* 1: 537 (1989).
23. Montiel F, Kaltwasser G, Valdivieso C, Lam M: In vitro susceptibility to 10 antibiotics of methicillin resistant Staphylococcus aureus in Chile, *Diag Microbiol Infect Dis* 10: 145 (1988).
24. Owen R J: Numerical analysis of electrophoretic patterns of methicillin-resistance of Staphylococcus aureus, *J Clin Microbiol* 27: 2574 (1989).
25. Özsan M, Tan G, Özenci H: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antibakteriyellere duyarlılıkları, *Mikrobiol Bül* 23: 246 (1989).
26. Sultan N, Türet S, İmir T: Metisiline dirençli stafilokokların antibiyotik dirençliliklerinin incelenmesi, *Mikrobiol Bül* 25: 227 (1991).
27. Thornsberry C, Martone W J, Allen J R, Hughes J M: The emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in United States hospitals, *Ann Intern Med* 97: 297 (1982).
28. Thornsberry C, McDougal L K: Successful use of broth microdilution in susceptibility tests for methicillin-resistant (heteroresistant) staphylococci, *J Clin Microbiol* 18: 1084 (1983).
29. Töreci K, Gürler N, Çalangu S, Sarpel C, Eraksoy H, Özsüt H, Çetin E T: İstanbul'da izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci, *ANKEM Derg* 2: 265 (1988).
30. Ünal S, Korten V, Gür D, Akalın H E, Baykal M: Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında methicillin direnci, *ANKEM Derg* 4: 235 (1990).