

## KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DUYARLI VE DİRENÇLİ STAFİLOKOKLARIN DEĞİŞİK ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇLİLİK ORANLARI\*

Kenan KESKİN<sup>1</sup>, Erdoğan KOŞAN<sup>2</sup>, Ömer KOCABEYOĞLU<sup>2</sup>,  
Arif FİDAN<sup>2</sup>, İlhan BİRİNCİ<sup>2</sup>

### ÖZET

Yetmişdokuzu metisiline duyarlı, 73'ü dirençli olan, 51 *S.aureus*, 99 *S.epidermidis* ve 2 *S.haemolyticus* olmak üzere toplam 152 stafilokok suşunun imipenem, teikoplanin, ofloksasin, norfloksasin, pefloksasin, amikasin, netilmisin ve gentamisine dirençlilik oranları disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Metisiline duyarlı suşlarda ofloksasine direnç saptanmamış, norfloksasine % 1, imipenem % 4, netilmisine % 5 ve pefloksasine % 6 oranında direnç saptanmıştır. Metisiline dirençli suşlar ofloksasine % 10, netilmisine % 14 ve teikoplanine % 16 oranında dirençli bulunmuştur. Bu suşlarda diğer antibiyotiklere karşı daha yüksek oranlarda direnç saptanmıştır.

### SUMMARY

*Resistance rates against various antibiotics in methicillin resistant and susceptible staphylococci isolated from clinical materials.*

Antibiotic resistance rates in 152 staphylococci, consisting of 79 methicillin susceptible and 73 methicillin resistant strains including 51 *S.aureus*, 99 *S.epidermidis* and 2 *S.haemolyticus* were investigated for imipenem, teicoplanin, ofloxacin, norfloxacin, pefloxacin, amikacin, netilmicin and gentamicin by disc diffusion method.

No resistance was detected against ofloxacin and low resistance rates were detected against norfloxacin (1 %), imipenem (4 %), netilmicin (5 %) and pefloxacin (6 %) in methicillin susceptible staphylococci. Resistance rates were 10 % for ofloxacin, 14 % for netilmicin and 16 % for teicoplanin in methicillin resistant staphylococci. Resistance rates were higher against other antibiotics in these strains.

### GİRİŞ

Stafilokoklar bakteriyemi, menenjit, endokardit, peritonit, osteomyelit, vasküler infeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, ürogenital sistem infeksiyonları yanında kateterler ve çeşitli tıbbi aygıtlarla oluşmuş infeksiyonlar gibi çok çeşitli infeksiyon tablolarına neden olmaktadır (9, 17).

\* 9. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (19-25 Haziran 1994, Ürgüp).

1- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

2- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

Penisilin G'nin bulunması ile stafilocok infeksiyonları bir süre kontrol altına alınabilmiş fakat 1950'li yıllarda bu antibiyotiğe ve diğer bazı antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi sonucu, bu bakteri ile oluşan infeksiyonların tedavisinde yeniden problemler ortaya çıkmıştır (11).

Daha sonra penisilinaza dirençli penisilinlerin geliştirilmesi ile sorunun çözüldüğü zannedilmiş, sonraları birinci kuşak sefalosporinlerin kullanıma girmesi ile bu bakteri ile oluşan infeksiyonlar daha başarılı olarak tedavi edilebilmiştir. 1961 yılında metisilin kullanılmaya başlanması ile stafilocoklarda direnç probleminin çözüldüğü sanılmış, ancak kısa süre sonra bu antibiyotiğe karşı da dirençli suşlar ortaya çıkmaya başlamıştır (11, 13).

Genellikle hastane infeksiyonlarından sorumlu olan stafilocok suşları metisiline dirençli stafilocok (MRS) suşlarıdır. MRS suşları tüm beta-laktam antibiyotiklere ve vankomisin dışındaki diğer antibiyotiklerin çoğuna yüksek oranda dirençli olabilmektedir (6, 24). Son zamanlarda vankomisine dirençli stafilocok suşları da bildirilmiştir (23). Multipl dirençli stafilocok suşlarının hastane salgınlarına neden olabilmesi; bu bakterilerin eradikasyonunda karşılaşılan güçlükler yanında, oluşan infeksiyonların tedavisinde önemli bir maliyet artışı da getirmektedir (5, 8, 9, 10, 17, 22)

Bununla birlikte metisiline duyarlı stafilocok (MDS) suşları da sık olarak klinik örneklerden izole edilmekte ve bunların antibiyotik duyarlılıklarında zaman içerisinde değişimler gözlenmektedir (3, 20). Sağlık kuruluşları stafilocoklarla oluşan infeksiyonların etkin bir biçimde tedavisini sağlayabilmek için, bu bakterilerin antibiyotik direnç paternlerindeki değişimleri yakından izlemelidirler.

Bu çalışmada 1993 yılında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında imipenem, teikoplanin, bazı kinolon ve aminoglikozitlere dirençlilik oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 79'u metisiline duyarlı (29 *S.aureus*, 50 *S.epidermidis*), 73'ü dirençli olan (22 *S.aureus*, 49 *S.epidermidis*, 2 *S.haemolyticus*); 51 *S.aureus*, 99 *S.epidermidis* ve 2 *S.haemolyticus* olmak üzere toplam 152 stafilocok suşunun imipenem, teikoplanin, ofloksasin, norfloksasin, pefloksasin, amikasin, netilmisin ve gentamisine dirençlilik oranları NCCLS (M2-A4 Vol.10 No.7) standartlarına uygun olarak yapılan disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar suş sayılarının az olması nedeniyle metisilin duyarlılık ve dirençliliklerine göre gruplandırılarak incelenmiştir.

## BULGULAR

152 stafilocok suşunun çalışmada kullanılan antibiyotiklere dirençlilik oranları tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Metisiline duyarlı ve metisiline dirençli stafilocok suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç.

Antibiyotikler	Metisiline duyarlı suşlar (n: 79)		Metisiline dirençli suşlar (n: 73)	
	Sayı	%	Sayı	%
İmipenem	3	4	14	19
Teikoplanin	28	35	12	16
Ofloksasin	0	0	7	10
Norfloksasin	1	1	13	18
Pefloksasin	5	6	13	18
Amikasin	11	14	16	22
Netilmisin	4	5	10	14
Gentamisin	32	41	18	25

## TARTIŞMA

Metisiline duyarlı stafilocok suşlarında ofloksasine direnç saptanmamış, kullanılan diğer antibiyotiklerden norfloksasine % 1, imipeneme % 4, netilmisine % 5 ve pefloksasine % 6 oranında direnç saptanmıştır. Benzonana ve ark. (4) oksasiline duyarlı 64 stafilocok suşunun tamamını siprofloksasine duyarlı bulmuşlardır. Töreci ve ark. (21) 1988 yılında İstanbul'da 300 *S.aureus* suşu ile yaptıkları bir çalışmada amikasine % 79, netilmisine % 75 ve gentamisine % 69 duyarlılık saptamışlardır. Baykal ve ark. (2) da 506 stafilocok suşunda ofloksasine % 96 oranında duyarlılık bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda stafilocok suşlarında siprofloksasine % 68-88, ofloksasine % 70-91, norfloksasine % 84-87, netilmisine % 92, amikasine % 80, gentamisine % 77 duyarlılık oranları bildirilmiştir (1, 7, 18). Bulgularımız diğer araştırmacıların bulguları ile uyumlu olup, metisiline duyarlı stafilocok suşlarında kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılık oranlarının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda gentamisin dışında aminoglikozit grubu antibiyotiklere ve imipeneme de, kinolon grubu antibiyotiklerde olduğu gibi, yüksek oranda duyarlılık saptanmıştır. Buna karşılık suşların % 35'i teikoplanine ve % 41'i gentamisine dirençli bulunmuştur.

Metisiline dirençli stafilocok suşlarında, bu çalışmada kullanılan antibiyotiklerden ofloksasin ve netilmisine daha düşük oranda, sırasıyla % 10 ve % 14 direnç saptanmıştır. Nazlıcan ve ark. (19) siprofloksasine % 14,2, amikasine % 20 oranında direnç bildirmişlerdir. Çalışmamızda siprofloksasin kullanılmamış olmakla birlikte kullanılan kinolon grubu antibiyotiklere düşük oranlarda direnç saptanmıştır. Metisiline dirençli suşlarda teikoplanin (% 16) ve imipeneme (% 19) orta derecede direnç saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda stafilocokların değişik antibiyotiklere dirençlilikleri araştırılmış, aminoglikozidlere ve kinolonlara bulgularımıza yakın oranlarda direnç bildirilmiştir (1, 18).

Ülkemizde 1994 yılı içerisinde yapılan bazı çalışmalarda stafilocoklarda metisiline dirençlilik oranı Karabiber ve Karahan (14) tarafından % 12, Kocabeyoğlu ve ark. (16) tarafından ise % 24 olarak bildirilmiştir.

Metisiline dirençli stafilocok suşlarının gerçekte tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli oluşu (23, 24) dikkate alınarak in-vitro olarak duyarlı bulunsa dahi tedavide

beta-laktam antibiyotiklerin kullanılmaması gerekmektedir. Bu nedenle biz metisiline dirençli suşları % 81 oranında imipeneme duyarlı bulmamıza rağmen bu antibiyotiği önermiyoruz. Özellikle hastane ortamında gelişen stafilokok infeksiyonlarının ampirik tedavisinde vankomisin üstünlüğü bilinmekle birlikte, pahalı bir antibiyotik olması nedeniyle alternatif antibiyotiklerin de bulunmasında yarar görülmektedir. Kocabeyoğlu ve ark. (15) 1989 yılında Ankara'da yaptıkları bir çalışmada oksasiline dirençli stafilokok suşlarına en etkili antibiyotiklerin netilmisin ve amikasin olduğunu bildirmişlerdir. Gürler ve ark. (12) tarafından 1990 yılında İstanbul'da çoğul dirençli *S.aureus* suşlarına en etkili antibiyotiklerin ofloksasin, amikasin ve netilmisin olduğu saptanmıştır.

Teikoplanine metisiline duyarlı stafilokok suşlarında metisiline dirençli suşlardan daha yüksek oranda direnç saptanmış olup bu bulgu dikkat çekici bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, metisiline duyarlı stafilokok suşlarına en etkili antibiyotiklerin yeni kinolonlar, imipenem ve netilmisin olduğunu ve bu antibiyotiklerin çoğul dirençli stafilokok suşlarının etken olduğu infeksiyonların tedavisinde vankomisine alternatif oluşturabileceğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Aktüre S, Ağaç E, Ataç E, Özsancağ A, Sander S: 1990 yılında izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg 5*: 105 (1991).
- 2- Baykal M, Akalın HE: *Staphylococcus*'lardaki in-vitro antibiyotik duyarlılığı, *Mikrobiyol Bült 23*: 157 (1989).
- 3- Baykal M, Kanra G, Akalın HE: Stafilokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg 2*: 106 (1988).
- 4- Benzonana NA, Akgül A, Dündar V, Bilgin S, Mansur T, Selçuk S: Toplumdan kazanılmış cilt enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının oksasiline ve diğer antibiyotiklere direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg 21*: 123 (1991).
- 5- Bouvet A, Fournier JM, Audurier A, Branger C, Orsoni A, Girard C: Epidemiological markers for epidemic strain and carrier isolates in an outbreak of nosocomial oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Clin Microbiol 28*: 1338 (1990).
- 6- Boyce JM, Opal SM, Bynoe GP, Mederios AA: Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital after exposure to a health care worker with chronic sinusitis, *Clin Infect Dis 17*: 496 (1993).
- 7- Ertuğrul N, Kurt H, Kandilci S, Tekeli E, Meço O: *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg 6*: 160 (1992).
- 8- Fang FC, McClelland M, Guiney DG, Jackson MM, Hartstein AI, Morthland VH, Davis CE, McPhearson DC, Velsh J: Value of molecular epidemiologic analysis in a nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak, *JAMA 270*: 1323 (1993).
- 9- Ginve LB, Kaplan SL: Meningitis due to *Staphylococcus aureus* in children, *Clin Infect Dis 16*: 767 (1993).
- 10- Goetz MB, Mulligan ME, Kwok R, O'Brein H, Caballes C, Garcia JP: Management and epidemiologic analyses of an outbreak due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Am J Med 92*: 607 (1992).
- 11- Gün H, Özinel MA, Yenen OŞ: Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus*'larda meticillin direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg 20*: 211 (1990).
- 12- Gürler N, Gürler B, Töreci K, Çetin ET: Cerahat örneklerinden izole edilen çoğul dirençli *S.aureus* suşları ve kliniklere dağılımı, *ANKEM Derg 4*: 234 (1990).

- 13- Gürler N, Töreci K: Staphylococcus'larda antibiyotiklere direnç gelişimi ve yarattığı sorunlar, *İnfeksiyon Derg* 4: 699 (1990).
- 14- Karabiber N, Karahan M: Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direncinin saptanmasında agar tarama (screen) ve disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 8: 97 (1994).
- 15- Kocabeyoğlu Ö, Gün H, Sonuvar S, Demiröz P, Kerse İ, Emekdaş G: Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında beta lactamase aktivitesinin ve oxacillin'e direncin araştırılması, *Türk Hij Den Biyol Derg* 46: 131 (1989).
- 16- Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Yergök YZ, Fidan A, Kanmaz M, Birinci İ: Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında metisilin direnci, *ANKEM Derg* 8: 98 (1994).
- 17- Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W: Course and outcome of bacteremia due to Staphylococcus aureus: Evaluation of different clinical case definitions, *Clin Infect Dis* 16: 567 (1993).
- 18- Leblebicioğlu H, Günaydın M, Savran F: Beta-laktamaz pozitif ve negatif Staphylococcus aureus suşlarının kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 6: 141 (1992).
- 19- Nazlıcan Ö, Şengöz G, Mamçu D, Öztürk A: Nisan-Aralık 1993 tarihleri arasında hemokültürlerden izole edilen metisiline rezistan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilokokların değerlendirilmesi, *XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabı* s. 206, Antalya (1994).
- 20- Özsan M, Tan G, Özenci H: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antibakteriyellere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 23: 246 (1989).
- 21- Töreci K, Gürler N, Çalangu S, Sarpel C, Eraksoy H, Özüt H, Çetin ET: Methicillin resistance in Staphylococcus aureus strains isolated in İstanbul, *ANKEM Derg* 2: 265 (1988).
- 22- Vandembroucke-Grauls CM, Frenay HME, Van Klingeren B, Savelkoul TF, Verhoef J: Control of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a Dutch University Hospital, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 6 (1991).
- 23- Veach LA, Pfaller MA, Barrett M, Koontz FP, Wenzel RP: Vancomycin resistance in Staphylococcus haemolyticus causing colonization and bloodstream infection, *J Clin Microbiol* 28: 2064 (1990).
- 24- Waldvogel FA: Gram-positive cocci, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 1754, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).