



Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus*'ların Antimikrobiyallere Direnç Durumu

Yücel Duman*, Ayfer Serindağ*, Mehmet S. Tekerekoğlu*

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2009 yılı içerisinde çeşitli servislerde yatan hastalardan gönderilen, değişik klinik örneklerden izole edilen 173 *Staphylococcus aureus* suşunun antimikrobiyal direnç profilinin incelenmesi amaçlanmıştır. Suşların antimikrobiyal duyarlılıkları CLSI standartlarına göre disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. İzole edilen 173 suşun 63'ünde (%36.4) metisilin direnci saptanmıştır. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşları sırası ile; siprofloksasin'e %66.6 ve %5.45, gentamisin'e %41.3 ve %8.2, eritromisin'e %58.7 ve %6.4, trimetoprim-sülfametoksazol'e %20.6 ve %1.8, klindamisin'e %36.5 ve %6.4, rifampin'e %61.9 ve %15.5 oranında dirençli oldukları belirlenmiştir. Vankomisin ve teikoplanin'e ise direnç saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler : *Staphylococcus aureus*, Antimikrobiyal Direnç

The Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Specimens

In this study, we aimed to investigate antimicrobial patterns of 173 *Staphylococcus aureus* strains isolated from several clinic samples of hospitalized patients in Central Microbiology Laboratory, Inonu University Turgut Ozal Medical Center, within one year. The antibiotic susceptibilities of the strains were evaluated by the disk diffusion method according to the recommendations of the CLSI. Of the 173 strains, 63 (%36.4) were methicillin resistant (MRSA). The resistance rates of MRSA and MSSA strains were found as follows, respectively, ciprofloxacin 66.6% and 5.45%, gentamicin 41.3% and 8.2%, erythromycin 58.7% and 6.4%, trimetoprim-sulfamethoxazole 20.6% and 1.8%, clindamycin 36.5% and 6.4%, rifampin 61.9% and 15.5%. All strains were sensitive to vancomycin and teicoplanin.

Key words: *Staphylococcus aureus*, Antimicrobial Resistance

Giriş

Staphylococcus aureus özellikle hastane infeksiyonları başta olmak üzere, önemli infeksiyon etkenlerinin başında gelmektedir. Çoğunlukla cilt ve yumuşak doku olmak üzere (fronkül, selülit, impetigo gibi), derin doku infeksiyonları (osteomyelit, septik artrit, endokardit, karaciğer, dalak apsesi) solunum ve üriner sistem infeksiyonları, bakteriyemi gibi çeşitli infeksiyonlara neden olmaktadır.¹ *S. aureus*'ün neden olduğu infeksiyonlarda en önemli sorunlardan biri antimikrobiyallere geliştirdiği dirençtir. Uygunsuz antibiyotik kullanımı sonucu yeni antibiyotiklere karşı da çok kısa zamanda direnç gelişmektedir.²

Dolayısıyla morbidite ve mortalitesi yüksek, hospitalizasyon süresi uzun, maliyeti yüksek tedavi gerektiren infeksiyonlara neden olmaktadır.³

Penisilin ile 1940'lı yıllarda tedavi edilmeye başlanan *S. aureus* infeksiyonlarında, hızla penisilin direnci gelişmiş ve 1960'lı yıllarda beta laktamaza dirençli metisilin, oksasilin, nafsilin gibi yarı sentetik penisilinler

kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 1961 yılında ilk metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'ün (MRSA) gösterilmesi direnç gelişiminin önemini daha da artırmıştır.^{1,4} Sıklıkla tedavide kullanılan beta laktam antibiyotiklere direnç; beta-laktamaz üretimi veya *mecA* geni tarafından kodlanan PBP2a oluşması ve yeni protein'e antibiyotiğin affinitesinin azalması sonucu meydana gelmektedir.¹

MRSA invitro olarak duyarlı olsa dahi, invivo olarak tüm β -laktam ve β -laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklere dirençli olması nedeni ile oldukça önemlidir.^{5,6} Bu suşların çoklu ilaç direnci tedavi seçeneklerini kısıtlamakta, MRSA infeksiyonlarında vankomisin, teikoplanin gibi glikopeptid yapılı antibiyotikler tercih edilmektedir.¹

S. aureus infeksiyonlarında etkenin direnç profilinin ortaya konması; doğru ve uygun antibiyotik kullanımını sağlayacak, direnç gelişimi önlenerek ve infeksiyon tedavisi maliyet etkin olacaktır. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarının antimikrobiyal direnç profilini belirlemek amaçlanmıştır.

Başvuru Tarihi: 07.01.2010, Kabul Tarihi: 22.01.2010

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 2009 yılı içinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 173 *S. aureus* suşu incelendi. Farklı servislerde yatan hastalardan alınan örnekler, %5 koyun kanlı Triptik Soy Agar besiyerine ekilerek, 18–24 saat 35⁰ - 37⁰ C' de inkübe edildi. Kanlı agarda üreyen izolatlar koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz testi, tüpte koagülasyon testi ile tanımlandı.¹ İzole edilen *S. aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk düffüzyon yöntemi ile Müller-Hinton agarda araştırıldı. Antimikrobiyal duyarlılık testi Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine uygun olarak yapıldı ve sonuçlar CLSI standartlarına göre değerlendirildi. Metisilin direnci belirlemede 30 µg sefoksitin diski kullanıldı.⁶ Kontrol olarak *S. aureus* ATCC 25923 suşu kullanıldı.

Bulgular

İzole edilen *S. aureus* suşlarının farklı klinik örneklere ve bölümlere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Suşların 63'ünün (%36,4) MRSA, 110'unun (%63,6) ise

MSSA olduğu belirlendi. MRSA ve MSSA olarak bulunan suşların antibiyotik duyarlılık profilleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Suşların tamamı vankomisin ve teikoplanin'e duyarlı bulundu.

Tartışma

Günümüzde stafilokoklar, hastane infeksiyonu ve sepsislerin en önemli etkeni olarak gösterilmektedir. Cerrahi yara infeksiyonu, serebro spinal şantlar, prostetik eklemler, intra venöz kateterler, ventilatöre bağlı pnomoniler, üriner sistem infeksiyonları en önemli hastane infeksiyon nedenleridir.¹ Yoğun bakım ve cerrahi işlem hastaları, nötropenik hastalar, malnütrüsyonlular, hemodiyaliz hastaları, immün yetmezliği olanlar, steroid kullananlar, yeni doğanlar, diyabet hastaları *S. aureus* infeksiyonu yönünden yüksek risk guruplarıdır.⁷ Bu tür hastalarda infeksiyonların tedavisi, uzun süreli hastanede kalma ve yüksek maliyet gerektirmektedir. Dolayısıyla morbidite ve mortalitesi yüksek bu infeksiyonların kısa sürede ve doğru antibiyotik kullanarak tedavi edilmesi kaçınılmazdır. Çalışmamızdaki 173 *S. aureus* suşunun 44'ü (%25.4) yoğun bakım hastalarına, 45'i (%26) cerrahi bölüm hastalarına ait örnekler olup; bu örneklerin 39'u (%22.5)

Tablo 1. *S. aureus* suşlarının farklı klinik örneklere ve bölümlere göre dağılımı

Klinik Örnek	Pediyatri servisleri	Diğer servisler	Cerrahi bölümler	Yoğun bakımlar	Toplam
Apse	9	4	6	1	20
Yara	2	29	33	3	67
Kan	6	15	4	14	39
Balgam	—	1	—	5	6
Trakeal aspirat	—	2	—	8	10
Parasentez	1	—	—	4	5
Dren	—	—	2	8	10
İdrar	6	4	—	—	10
Kateter	—	3	—	1	4
Kulak	—	1	—	—	1
Konjunktiva	—	1	—	—	1
Toplam	24	60	45	44	173

Tablo 2. MRSA ve MSSA suşlarının antimikrobiyallere direnç durumu.

	MRSA (n=63)		MSSA (n=110)	
	Dirençli		Dirençli	
Antibiyotik	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Siprofloksasin	42	66.6	6	5.45
Eritromisin	37	58.7	7	6.4
Gentamisin	26	41.3	9	8.2
Sefoksitin	63	100.0	—	—
Penisilin	63	100.0	86	78.2
Rifampin	39	61.9	17	15.5
Vankomisin	—	—	—	—
Teikoplanin	—	—	—	—
Trimetoprim-Sülfametoksazol	13	20.6	2	1.8
Klindamisin	23	36.5	7	6.4

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus*'ların Antimikrobiyallere Direnç Durumu

kan, 67'si (%38.7) yara örneklerinden izole edilirken; geri kalan 67 (%38.7) suş muhtelif örneklerde saptanmıştır. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) 2003 verilerine göre, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda MRSA oranı 1989 yılında %30 iken 2003 yılında %60'a yükselmiştir.⁸ Türkiye'de ise bu oran %11.5–64 arasında değişmektedir.⁹

Hastanemizde 1997 ve 2005 yıllarında yapılan çalışmalarda metisilin direnç oranı sırasıyla %35.4 - %32 olarak bulunmuştur.^{10,11} Ülkemizde yapılan çalışmalarda MRSA direnç oranını; Kurutepe ve arkadaşları %32.4,² Arıdoğan ve arkadaşları %41,⁴ Aydın ve arkadaşları %10.9,⁵ Altun ve arkadaşları %46,¹² Ekşi ve arkadaşları ise %61.2,¹³ olarak bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada ise bu oran %36.4 olarak belirlendi.

MRSA ve MSSA suşlarında, sırasıyla siprofloksasine; Gürsoy ve ark. %90 ve %5,¹¹ Ekşi ve ark. %85.9 ve %0,¹³ Aydın ve ark. %33.3 ve %4.1,⁵ Kurutepe ve ark. %34.1 ve %14.7,² oranında direnç bulmuştur. Çalışmamızda MRSA suşlarının 42'si (%66.6) siprofloksasin'e dirençli bulunurken; MSSA suşlarının 6'sı (%5.45) dirençli bulunmuştur.

Stafilokoklar için önerilen antibiyotikler arasında yer alan aminoglikozitlere karşı direnç ülkemizde farklı çalışmalarda MRSA suşlarında %32–92 MSSA suşlarında %2–10 arasında değişmektedir.¹⁴ Gentamisine karşı MRSA ve MSSA suşlarında; Gürsoy ve ark. %70 ve %5,¹¹ Arıdoğan ve arkadaşları %76 ve %7,⁵ oranında direnç saptamışlardır. Çalışmamızda ise bu oran %41.3 ve %8.2 olarak gerçekleşmiştir.

Ülkemizdeki diğer çalışmalarda olduğu bizim çalışmamızda da düşük direnç oranı MRSA'larda %20.6, MSSA'larda %1.8 ile trimetoprim-sülfametoksazol'de saptandı. Yapılan çalışmalarda MRSA suşlarında %7–42, MSSA suşlarında ise %5–38 arasında direnç bildirilmiştir.¹⁵ Yurt dışındaki çalışmalarda da yine en düşük direnç oranının trimetoprim-sülfametoksazol'de olduğu görülmektedir. MRSA ve MSSA'lardaki direnç oranları Amerika'da %26 ve %2.6, Kanada'da %16 ve %1.2, Avrupa ülkelerinde %23 ve %2.2 seviyesinde bildirilmiştir.^{16,17} Trimetoprim-sülfametoksazol'e MRSA ve MSSA suşlarında düşük direncin görülmesi nedeni ile komplike olmayan infeksiyonların ampirik tedavisinde seçenek olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Stafilokok infeksiyonlarında kullanabilecek diğer bir antibiyotik olan klindamisin direnç oranı; ülkemizde yapılan çalışmalarda %27–72 arasında bildirilmiştir.⁴ Yaptığımız çalışmada klindamisin direnci ülkemizdeki diğer bölgelere benzer şekilde MRSA'larda %36.5, MSSA'larda %6.4 olarak bulunmuştur.

Diğer bir antibiyotik olan rifampin direnci Avrupa'da MRSA suşlarında %40, Amerika ve Kanada'da ise %10

oranında bildirilmiştir.¹⁶ Ülkemizdeki diğer çalışmalarda MRSA ve MSSA suşlarındaki bu oranı; Kurutepe ve ark. %31.4 - %16,² Ekşi ve arkadaşları %73.2 ve %2.2,¹³ olarak saptamışlardır. Araştırmamızda rifampin direnci MRSA suşlarında %61.9 ve MSSA suşlarında %15.5 oranında belirlenmiştir.

Stafilokok infeksiyonlarında alternatif tedavi seçeneği olarak görülen diğer bir antibiyotik grubu makrolidlerdir. Ancak MRSA'larda makrolid direnci de giderek artmaktadır. Ülkemizde makrolid direnci %6–32 arasında değişmektedir.¹⁸ Aydın ve arkadaşları Eritromisin için direnç oranını MRSA'larda %57.1, MSSA'larda %17.4,⁵ Kurutepe ve arkadaşları MRSA'larda %63.4, MSSA'larda %9.9,² ve Ekşi ve arkadaşları MRSA'larda %59.2, MSSA'larda %13.3,¹³ Gönüllü ve arkadaşları ise MRSA'larda %70.9, MSSA'larda %12.3,¹⁷ olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise 37 MRSA (%58.7) ve 7 MSSA (%6.3), suşunda eritromisin direnci tespit edilmiştir.

MRSA suşlarının oluşturduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde vazgeçilmez diğer bir antibiyotik grubu glikopeptidlerdir. *S. aureus* suşlarında glikopeptidlere karşı ülkemizde yapılan çalışmalarda direnç bildirilmemiştir.⁹ Ancak uygunsuz antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullanım politikalarının yetersizliği ve/veya uygulanmaması tehlikeli bir gidişi işaret etmektedir. Amerika'da ilk vankomisin'e dirençli *S. aureus* suşu 2002 yılında bildirilmiştir.¹⁸

S. aureus suşlarına enterokoklardan plazmid konjugasyonu ile vankomisin dirençli DNA molekülünün (*vanA* geninin) aktarılması sonucunda direnç geliştiği bildirilmektedir.¹⁹ Bu yeni *S. aureus* suşları penisilin, sefalosporinler gibi β -laktamlara hem de vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidlere dayanıklı olmaktadır. Eradike edilemeyen suşlarda kullanılan glikopeptidlere karşı gelişen direnç endişe ile izlenmektedir.

Sonuç olarak; çalışmaların yapıldığı bölgeye göre antibiyotik direnç oranları arasında farklılıklar göze çarpmaktadır. Önemli göstergelerden biri de MRSA suşlarındaki çoklu direnç oranının, MSSA suşlarına göre oldukça yüksek olmasıdır. Antibiyotiklere karşı gelişen direnç, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde duyarlılık profiline göre, doğru ve uygun antibiyotik kullanımının önemini daha da artırmaktadır. Özellikle hastane infeksiyonu etkeni ve toplum kökenli MRSA suşlarının izole edildiği infeksiyonlarda; antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre antibiyotik seçiminin yapılması, direnç halinde glikopeptid antibiyotiklerin kullanımının düşünülmesi, ülkedeki tüm hastanelerin kendi infeksiyon kontrol ve antibiyotik kullanım politikalarını daha etkili uygulaması, her kliniğin antimikrobiyal direnç

profilini periyodik olarak belirlemesi; tehlikeyi biraz daha uzak tutacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA; Medical Microbiology. 5th ed, Philadelphia: Mosby ;2007.
2. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H. Metisilin Dirençli ve Duyarlı Staphylococcus aureus Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranları. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2007; 21 (4): 187-91.
3. Çelik İ, Cihangiroğlu M, Sevim E. Sağlık Çalışanlarının Burunlarından İzole Edilen Koagülaz Pozitif ve Negatif Stafilocoklarda Metisilin Direnci ve Slime Pozitifliği. Fırat Tıp Dergisi 2005; 10(3): 123-26.
4. Ardoğan A, Atasever L, Bal C. Klinik Örneklerden İzole Edilen Staphylococcus aureus Suşlarının Antibiyotiklere Direnci. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34: 20-3.
5. Aydın N, Gültekin N, Eyigör M. Klinik Örneklerimizden İzole edilen Stafilocokların Antibiyotik Direnci. ADÜ Tıp Fakültesi Derg 2001; 2(3) : 21-6.
6. Clinical Laboratory Standarts Institute, Antibiyotik duyarlılık testleri için uygulama standartları. M100-S19, Ocak 2009, 29 (3).
7. Durmaz B, Tekerekoğlu M, Otlu B. Turgut Özal Tıp Merkezi Personelinde Burunda S. aureus Taşıyıcılık Oranı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1999; 6(2): 150-53.
8. National Noscomial Infections Surveillance System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. Am J Infect Control 2003;31:481-98.
9. Arbaş ET, Özcan M, Altındış M. Klinik örneklerden izole edilen stafilocokların antibiyotik direnç oranları. İnfek Derg 2001;15: 73-7.
10. Durmaz B, Durmaz R, Şahin K: Methicillin resistance among Turkish isolates of S.aureus strains from nosocomial and community infections and their resistance patterns using various antimicrobial agents. J Hosp Infect 1997;37(4):325-9.
11. Gürsoy C, Ersoy Y, Günel S. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Staphylococcus aureus Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumlarının Değerlendirilmesi. Ankem Derg 2009; 23(1):26-9.
12. Altun B, Kocagöz S, Hasçelik G. Çeşitli Hastanelerde İzole Edilen Stafilocok Suşlarının Fusidik Asit ve Sık Kullanılan Diğer Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2003; 33: 8-11.
13. Ekşi F, Balcı İ, Gayyurhan ED. Klinik Örneklerimizden Soyutlanan Staphylococcus aureus Suşlarının Metisilin direncinin belirlenmesi ve Antimikrobiyal İlaçlara Duyarlılıklarının değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2007; 21 (1): 27-31.
14. Demir M, Kaleli İ, Cevahir N ve ark. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2003; 17: 56-9.
15. Şengöz G, Yıldırım F, Yaşar KK ve ark. Stafilocok suşlarının fusidik asit ve çeşitli antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg 2004; 18: 105-8.
16. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Beach M and the SENTRY Participants group. Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001; 32: 114-32.
17. Gönüllü N, Kara köse A, Çatal F. Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilocok Suşlarının Makrolid ve Linkozamid Direnç Fenotipleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2009; 39 (1-2): 12-5.
18. Barbara A. Goldrick. MRSA, VRE and VRSA How do we control them in nursing homes? AJN. 2004; 104 (8): 50-1.
19. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a metaanalysis, Clin Infect Dis 2003; 36(1): 53-9.

İletişim Adresi:

Dr. Yücel DUMAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

Tlf: 0506 5853065

İş tlf: 0422 3410660-4805

E-mail: yduman@inonu.edu.tr