

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Dirençleri

Ashhan ARIDOĞAN(*), Leman ATASEVER(*), Çiğdem BAL (*)

(* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul)

ÖZET

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Acil Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2002 yılında gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 144 *Staphylococcus aureus* suşu incelenmiştir. Suşların antibiyotik duyarlılıkları NCCLS standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Vankomisin, teikoplanin, gentamisin, klindamisin, kotrimoksazol, penisilin, eritromisin antibiyotikleri test edilmiştir. İzole edilen 144 *S.aureus* suşunun 59'unun (%41) metisiline dirençli (MRSA), 85'inin (%59) metisiline duyarlı (MSSA) olduğu belirlenmiştir. MRSA suşlarının ofloksasine %76, gentamisine %76, eritromisine %64, klindamisine %45, kotrimoksazole %6 oranlarında, MSSA suşlarının ise ofloksasine %8, gentamisine %8, eritromisine %19, klindamisine %6, kotrimoksazole %9 oranlarında dirençli olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, MRSA, MSSA, antibiyotik direnci

SUMMARY

Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Clinical Samples

In this study, 144 *S.aureus* strains isolated in Istanbul Faculty of Medicine, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Emergency Laboratory, in 2002 were investigated. The antibiotic susceptibilities of the strains were evaluated by the disk diffusion method according to the recommendations of the NCCLS. Penicillin, erythromycin, vancomycin, teicoplanin, clindamycin, cotrimoxazole, gentamicin and ofloxacin were tested. Of the 144 *S.aureus* strains, 59 (41%) were methicillin resistant (MRSA) and 85 (59%) methicillin susceptible (MSSA). For the MRSA strains, the resistance rates were found as follows: ofloxacin 76%, gentamycin 76%, erythromycin 64%, clindamycin 45%, cotrimoxazole 6%; and for the MSSA strains as ofloxacin 8%, gentamycin 7%, erythromycin 19%, clindamycin 6%, cotrimoxazole 10%.

Key Words : *Staphylococcus aureus*, MRSA, MSSA, antibiotic resistance

GİRİŞ

Stafilokoklar deri ve mukozal yüzeylerin normal florasında bulunmaktadırlar. Normal sağlıklı erişkinlerin yaklaşık olarak %15'i devamlı olarak *S.aureus* taşıyıcısıdır. Bu oran hastanede yatan hastalarda, sağlık çalışanlarında, diabet, egzema ve ilaç bağımlılığı gibi durumlarda daha yüksektir. Toplumun %60'ı ise belirli aralıklarla burunlarında *S.aureus* taşırlar (1,2).

Penisilin kullanımını izleyen yıllarda gelişen direnç 1960'lı yıllarda beta laktamaza dirençli yarı sentetik penisilinleri (metisilin, oksasilin, nafsilin) gündeme getirmiştir. Kısa bir süre sonra bu antibiyotiklere dirençli suşların olduğu saptanmıştır (2). Metisiline dirençli suşlar tüm beta laktam antibiyotiklere ve beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonlarına direnç gösterirler. Metisiline dirençli stafilokokların genellikle eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim sulfametoksazol (TMP/SMX), kinolonlar ve aminoglikozidlere de direnç gösterdiği bildirilmektedir. Bugün glikopeptit antibiyotikler (vankomisin, teikoplanin) metisiline dirençli suşlarda yaşam kurtarıcı seçeneklerdir (3).

Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde uygun antimikrobik seçimi bu bakterilerin direnç paternlerinin ortaya konması ile yakından ilişkilidir. Bu çalışmada çeşitli klinik izolatların direnç paternleri incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Acil Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2002 yılında gelen

çeşitli klinik örneklerden izole edilen 144 *S.aureus* suşu incelenmiştir. İzolatlar koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz testi ve DNaz testi ile tanımlanmıştır.

Metisilin duyarlılığını ortaya koymak için %4 NaCl içeren Mueller-Hinton agar ve oksasilin diski (1mgr) kullanılmıştır.

Suşların antibiyotik duyarlılıkları Mueller-Hinton agarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Vankomisin, teikoplanin, gentamisin, klindamisin, kotrimoksazol(TPM-SMX), penisilin, eritromisin antibiyotikleri test edilmiş ve sonuçlar NCCLS (4) standartlarına göre değerlendirilmiştir.

BULGULAR

İzole edilen 144 *S.aureus* suşunun 59'unun(%41) MRSA, 85'inin (%59) MSSA olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Suşların hiçbirisinde vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. MRSA ve MSSA'ların çeşitli antibiyotiklere direnç özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Metisilin direnci bölgesel farklılıklar gösterebilir ve aynı bölgedeki sağlık kuruluşlarında bile farklı oranlar saptanabilir. Türkiyede yapılan birçok çalışmada metisilin direnci %11.5- 61 arasında bulunmuştur (5). Hastanemizde 1992-1998 yılları arasında yapılan çeşitli çalışmalarda metisilin direnci % 30-55.5 arasında saptanmıştır (6,7). Bu çalışmada *S.aureus* suşlarında metisiline direnç oranı %41 olarak bulunmuştur. Yurt dışında yapılan çeşitli çalışmalarda ise farklı oranlarda MRSA sıklığı bildirilmektedir. Örneğin, İtalya, Fransa ve Yunanistan'da %80' e ulaşan oranlar bulunmaktayken, İskandinav ülkelerinde bu oran

Tablo 1 İzole edilen suşların dağılımı

Örnek	MSSA	MRSA	Yatan hasta	Poliklinik hastası
İdrar n=27	20	7	12	15
Cerahat n=88	48	40	70	18
Kateter n=3	2	1	3	-
Trakeal aspirat n=16	10	6	14	2
Burun sürüntüsü n=4	3	1	2	2
Diabetik ayak n=4	1	3	1	3
Balgam n=1	-	1	-	1
Boğaz sürüntüsü n=1	1	-	1	-
Toplam n=144	85	59	103	41

Tablo 2 İzole edilen suşların antibiyotik dirençleri ile ayakta ve yatan olgu sayılarına göre dağılımı

Antibiyotik Direnci	MRSA Sayı (%)			MSSA Sayı (%)		
	Ayaktan n=8	Yatan n=51	Toplam n=59	Ayaktan n=32	Yatan n=53	Toplam n=85
Penisilin	8	51 (%100)	59 (%100)	26 (%81)	43 (%81)	69 (%81)
Eritromisin	4	34 (%67)	38 (%64)	6 (%19)	10 (%19)	16 (%19)
Klindamisin	3	24 (%47)	27 (%45)	1 (%3)	4 (%8)	5 (%6)
Kotrimoksazol	2	2 (%4)	4 (%7)	2 (%6)	7 (%13)	9 (%11)
Gentamisin	5	40 (%78)	45 (%76)	1 (%3)	5 (%9)	6 (%7)
Ofloksasin	6	39 (%76)	45 (%76)	1 (%3)	6 (%11)	7 (%8)

%1'in altındadır (8). Metisiline dirençli stafilokok suşlarının tüm beta laktam antibiyotiklere ve beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonlarına direnç gösterdiği bilinmektedir. Aynı zamanda bu bakterilerin genellikle makrolidlere, aminoglikozidlere, kinolonlara, TMP/SMX'e de dirençli olduğu belirtilmektedir (3). Çalışmamızda gentamisin ve ofloksasine birlikte direnç 40 MRSA suşunda (%68) saptanırken, MSSA suşlarında bu oran yalnızca %3.5 olarak bulunmuştur. MRSA suşlarının 20'sinde (%34) gentamisin, ofloksasin, klindamisin ve eritromisin antibiyotiklerinin tümüne direnç belirlenmiştir; MSSA suşlarında ise bu oran %2 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda TMP-SMX direnci MRSA ve MSSA suşlarında sırasıyla %7 ve %11 olarak bulunmuştur. Türkiye'de bu antibiyotiğe direnç % 4.1- 44 oranlarında bildirilmiştir (9,10). Yaşamsal risk taşımayan birçok stafilokok infeksiyonunun ampirik tedavisinde TMP/SMX ilk seçenek olarak önerilmektedir. Bizim düşük direnç oranlarımız, komplike olmayan stafilokok infeksiyonlarının ampirik tedavisinde bu antibiyotiğin, en azından ayaktan hastalarımız için iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Kinolonlara karşı duyarlı bakteride direnç gelişimi çoğu kez tek basamaklı spontan mutasyonla olmaktadır. Kromozomal mutasyon genellikle DNA giraz ve topoizomeraz IV'ün alt birimlerinde değişiklik ya da membran geçirgenliğinde bozulma şeklinde kendini gösterir. Son mekanizma Gram pozitif bakterilerde effluks pompalarının fazla çalışması ile ilişkilidir. Ofloksasin ve siprofloksasin gibi kinolon türevlerinin *S.aureus*'a karşı MİK değerlerinin göreceli olarak yüksek olması ve bu direncin hızla kliniğe yansması nedeniyle özellikle MRSA'larda direnç giderek artmaktadır (2). Ülkemizde değişik oranlarda kinolon direnci bildirilmekte olup, farklı çalışmalarda MRSA'larda %11-86,9 (5,6,7) MSSA'larda ise %1.3-30.6 (5,6,11) arasında direnç oranları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, MRSA'ların %76'sı ofloksasine dirençli iken MSSA'ların % 8'i dirençli olarak bulunmuştur.

Aminoglikozidlere karşı direnç gelişiminde başlıca üç mekanizma rol oynamaktadır. İlki ribozomal bağlanma bölgesinin modifikasyonu, ikincisi antibiyotiğin bakteri hücresi içine girişinde azalma ve üçüncü olarak da enzimatik inaktivasyona bağlı dirençtir. Sonuncu mekanizma en sık görülen direnç mekanizmasıdır. Aminoglikozidler bazı bakteriyel enzimlerle modifiye edilmektedir. Bu enzimlerin genetik bilgisi bakteride plazmid ve transpozonlar üzerinde taşınır ve bakteriler arasında aktarılabilir; dolayısıyla transfer edilebilir tipte bir direnç sağlar (2). Yorgancıgil ve ark. (12) MRSA'larda gentamisin direncini %71.4 Tülek ve ark. (13) ise %91 olarak bulmuşlardır. Geçmiş yıllarda hastanemizde yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA'larda gentamisin direnç oranı %76-88.5 olarak görülmüştür (6,7). MSSA gentamisin direnci Tülek ve ark.(13) tarafından %3.5, Birengel ve ark.(11) tarafından %9,6 oranlarında saptanmış olup, hastanemizde yapılmış bir çalışmada ise bu oran %22,4 olarak bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda bu oranlar MSSA'larda % 7 MRSA'larda ise % 76 olarak saptanmıştır. İlginç bir veri olarak Değerli ve ark. (5) MRSA'larda gentamisin direncini % 9 olarak bulmuşlardır.

Türkiye'de yapılmış çeşitli çalışmalarda MRSA suşlarında klindamisin direnci, %27-72 oranlarında bildirilmiştir (5,12,14). Biz çalışmamızda MRSA'larda % 45, MSSA'larda ise % 6 oranlarında klindamisin direnci bulduk. Buna karşın, Değerli ve ark.(5) MSSA'larda klindamisin direncini % 30 oranında bildirmişlerdir.

S.aureus'larda eritromisin direnci Kocabeyoğlu ve ark.(15) tarafından % 49,6 olarak bildirilmiştir. MRSA'larda bu oranlar ise %44,1 -74 arasındadır. (11,12,14,15). Biz çalışmamızda, MSSA'larda %19 MRSA'larda %64 oranında eritromisin direnci saptadık.

Makrolid, linkozamid, streptogramin (MLS) antibiyotikleri, etki mekanizmaları benzer olan antibiyotiklerdir. MLS antibiyotikleri, ribozomların 50 S alt birimine bağlanarak, protein sentezini inhibe ederler. MLS antibiyotiklerine karşı gelişen direnç; antibiyotiğin hedefinde değişiklik oluşması,

antibiyotiğin inaktivasyonu ve antibiyotiğin aktif olarak hücre dışına pompalanması sonucu gelişir. İlacın ribozomlara bağlanmasının azalması sonucu MLS antibiyotiklerinin tümüne direnç görülür (2). Bizim çalışmamızda 27 (%46) MRSA ve 2 (%2) MSSA toplam 29 (%20) *S.aureus* suşunda eritromisin ve klindamisine karşı direnç saptandı ve MLS tipi direnç fenotipi olarak değerlendirildi. Antibiyotiği hücre dışına pompalayan efluks sisteminin varlığında M fenotipinde direnç sözkonusu olup, sadece eritromisine direnç gözlenmektedir. Çalışmamızda 11 (%19) MRSA, 13 (%15) MSSA, toplam 24 (%17) *S.aureus* suşu eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı bulunmuştur ve M fenotipi olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak *S.aureus* suşlarının direnç paternlerinin dikkatle izlenmesi, tedavinin yönlendirilmesinde ve yeni gelişebilecek antibiyotik dirençlerinin saptanabilmesi için gerekli görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA: Medical Microbiology. p 202, 4th ed, Mosby, St Louis (2002).
2. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M : İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 165, s.1507, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
3. Verhoef J, Schmitz FJ: Staphylococci and the micrococaceae."Armstrong D, Cohen J (ed) : Infectious Diseases", p 8.13.1, Mosby-Harcourt Publishers Ltd , London (1999).
4. Gür D, Bal Ç, Söyletir G : Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları, Onikinci Bilgi Eki. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2002).
5. Değerli K, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Kurutepe S: Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları. İnfek Derg 14: 87 (2000).
6. Büyükbaba Ö, Nakipoğlu Y, Katrancı H, Derbentli Ş, Gürler N: *S.aureus* suşlarında çeşitli antimikrobiklere ve klorheksidine direnç. Ankem Derg 12: 70 (1998).
7. Gürler N, Kaygusuz A, Karayay S, Töreci K: Methicillin Resistant Staphylococci isolated from pus since 1992 and aminoglycoside and quinolone resistance in these strains. Ankem Derg 11: 9 (1997).
8. Witte W: Antibiotic resistance in Gram-positive bacteria: epidemiological aspects. J Antimicrob Chemother 44: 1 (1999).
9. Kaleli İ, Şengül M, Özen N, Akşit F: *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. İnfek Derg 12: 351 (1998).
10. Songur M, Syan M, Yüce A, Yuluğ N: *Staphylococcus aureus*'a karşı vankomisin ve trimetoprim-sulfametoksazol etkinliğinin karşılaştırılması. İnfek Derg 12: 39 (1998).
11. Birengel S, Kurt H, Boşca A, Balık İ, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokokların metisilin direncine göre çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. İnfek Derg 8: 121 (1994).
12. Yorgancıgil B, Demirci M, Demir İ, Arda M: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kökenlerinin değişik antibiyotiklere dirençleri. İnfek Derg 13:501 (1999).
13. Tülek N, Keskin Y, Mert A: *Staphylococcus aureus* suşlarında çoğul antibiyotik direnci. İnfek Derg 13: 199 (1999).
14. Gedik H, Benzonana N, Taşer B, Ersöz G, Özer S: Homojen MRSA suşlarında antibiyotik direnci. Ankem Derg 11: 457 (1997).
15. Kocabeyoğlu Ö, Erdemoğlu A, Emekdaş G, Diler M, Ceyhanlı S: İdrardan izole edilen *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* suşlarında oksasilin ve diğer bazı antibiyotiklere dirençlilik oranları. Ankem Derg 13: 68 (1999).