

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Staphylococcus Aureus Suşlarında Metisilin Direncinin Yıllara Göre Değişimi

The Alteration of Methicillin Resistance in Staphylococcus Aureus Strains Isolated from Blood Culture Over Years

Selçuk Nazik¹, Esmâ Cingöz², Ahmet Rıza Şahin¹, Selma Güler¹

1KSÜ Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

2Ksü Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Kahramanmaraş, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Son yıllarda gram pozitif bakteriler kan dolaşımı ilişkili enfeksiyonlarda sıklıkla izole edilmektedir. Bu grubun içinde de Staphylococcus aureus en önemli bakteridir.

Bu nedenle hastanemizde son üç yıl içerisinde kan kültüründen elde edilen S.aureus'a ait antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2014-2017 yılları arasında kan kültüründen izole edilen 77 S.aureus suşunun metisilin direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR: Hastaların 28'i kadın (% 36,4), 49'u (% 63,6) erkek cinsiyette idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 58,78±19,5 yıl (minimum-maksimum: 18-93 yıl) idi. Örneklerin % 51,9'unda (n=40) MSSA, % 48,1'inde (n=37) ise MRSA izole edilmiştir. Hiçbir hastada vankomisin, linezolid ve quinupristin\dalfopristin direnci görülmemiştir. Buna karşın MRSA üremesi olan hastalarda daptomisin, tigesiklin ve teikoplanin direnci sırası ile % 2,6, % 2,6, % 7,8 olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: MRSA ve MSSA olgularına ait direnç paterninin bilinmesi hastaların mortalite ve morbidite oranlarını düşürür. Böylece hastanede yatış süresi kısalarak maliyet oranları düşer ve ülke ekonomisine katkı sağlanır.

Anahtar Kelimeler: Direnç, kan kültürü, MRSA, MSSA.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In recent years, gram-positive bacteria frequently isolated in bloodstream-related infections. Staphylococcus aureus is the most important bacteria in this group. Therefore, it is aimed to determine antibiotic susceptibility of S. aureus obtained from blood culture in the last three years in our hospital.

METHODS: Methicillin resistance rates of 77 S.aureus strains isolated from blood culture in 2014-2017 were analyzed retrospectively.

RESULTS: Twenty-eight of the patients were female (36,4 %), and 49 (63,6 %) were male. The mean age of the patients included in the study was 58,78 ± 19,5 years (minimum-maximum: 18-93 years). MSSA 51.9 % (n = 40) and MRSA 48.1 % (n = 37) was isolated from all samples. None of the patients had vancomycin, linezolid and quinupristine\dalfopristin resistance. On the other hand daptomycin, tigecycline and teicoplanin resistance were determined respectively 2.6 %, 2.6 %, 7.8 % in MRSA isolated patients.

DISCUSSION and CONCLUSION: As a result, knowledge of the resistance pattern of MRSA and MSSA cases decreases the mortality and morbidity rates of the patients. Thus, the length of hospital stay is shortened and the cost ratio is reduced, contributing to the economy of the country.

Keywords: Resistance, blood culture MRSA, MSSA.

İletişim / Correspondence:

Dr. Selçuk Nazik

KSÜ Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

E-mail: dr.selcuknazik@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 02.10.2017

Kabul Tarihi: 24.01.2018

GİRİŞ

Kan dolaşımı ilişkili enfeksiyonlar (KDİE), önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Gram negatif bakteriler 1970'li yıllarda KDİE'de daha sık etken iken son dört beş dekatta gram pozitif bakteriler daha sık görülmektedir. Gram pozitif bakterilerin büyük bir bölümünü stafilokoklar bu grubun da önemli bir kısmını Staphylococcus aureus oluşturmaktadır (1,2).

Staphylococcus aureus; Gram pozitif, katalaz pozitif, koagülaz pozitif ve fakültatif anaerobik bir bakteridir (3). Tedavisinde sülfonamid grubu ilaçlar ile penisilin G kullanılmış ve S.aureus enfeksiyonlarında önemli azalmaya neden olmuştur. Ancak penisilin G tedavisine kısa sürede direnç gelişmiştir. Bunun üzerine eritromisin ve tetrasiklin ile tedavi edilmiş ancak bu antibiyotiklere de çok geçmeden direnç gelişmiştir. Metisilin'in tedavide kullanımı S. aureus enfeksiyonlarında azalma sağlarken 1960'lı yılların başında ilk metisilin dirençli S. aureus (MRSA) olgusu tanımlanmıştır. Staphylococcus aureus'un antibiyotiklere direnç geliştirebilme özelliği yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine neden olmuştur. Vankomisin, teikoplanin, linezolid, tigesiklin, daptomisin, kuinupristin/dalfopristin gibi ilaçlar özellikle MRSA tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (4-5).

Staphylococcus aureus'a ait direnç bölgeden bölgeye hatta aynı hastanenin farklı kliniklerinde bile değişkenlik gösterebilmektedir. Staphylococcus aureus enfeksiyonlarında ampirik olarak başlanması planlanan antibiyoterapide o merkeze ait direnç paterninin bilinmesi çok önemlidir. Bu nedenle hastanemizde son üç yıl içerisinde kan kültüründen elde edilen S.aureus'a ait antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na son üç yıl içerisinde gönderilen 18632 kan kültürü örneği içerisinde üreme saptanan 3706 örnek içerisinden izole edilen 77 S. aureus suşunun metisilin direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı KSÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Oturum 2017/12, 19.07.2017, Karar no:5). Otuz dakika arayla alınan ardışık iki kan kültürü örneğinde birden fazla üreyen bakteri

enfeksiyon etkeni olarak kabul edilirken, bir bakterinin bir kez üremesi kontaminasyon olarak değerlendirildi ve çalışma dışında bırakıldı. Üreme saptanan kan kültürü şişelerinden %5 koyun kanlı agar, eozin metilen mavisi (EMB) agar ve çikolata agara pasajlar yapılmış ve örnekler 37 °C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar koloni morfolojileri, Gram boyanma özellikleri, katalaz ve koagülaz testlerine göre değerlendirilmiştir. Her hastadan bir suş değerlendirilmeye alınmıştır. Katalaz ve koagülaz testleri pozitif olan suşlar S. aureus olarak tanımlanmıştır. Suşların antimikrobiyallere (metisilin, vankomisin, teikoplanin, eritromisin, rifampisin, gentamisin, tetrasiklin, klindamisin, linezolid) direnç ve duyarlılık durumları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalardan ilk izole edilen suş çalışmaya alınırken aynı hastaya ait mükerrer izolatlar çalışma dışı tutulmuştur. Metisiline direnç Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak sefoksitin disk difüzyon testi ile saptanmıştır (6).

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS v.17.0 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar için kategorik iki bağımsız grubun değerlendirilmesinde ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri alındı.

BULGULAR

Çalışmaya kan kültüründe S. aureus üremesi olan 77 hasta dahil edildi. Hastaların 28'i kadın (%36,4), 49'u (%63,6) erkek cinsiyette idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $58,78 \pm 19,5$ yıl (minimum-maksimum: 18-93 yıl) idi.

Çalışma örnekleri 18 farklı klinikten toplanmıştır. En fazla üreme saptanan dört klinik sırası ile Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) %31,2 (n=24), Dahiliye YBÜ %13,0 (n=10), Enfeksiyon Kliniği %11,7 (n=9), Nefroloji Kliniği %10,4 (n=8) idi. MRSA olgularının yoğun bakım ünitelerinde diğer kliniklerden anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür. Kan kültürü

örneklerinin kliniklere göre dağılımı Tablo 1’de sunulmuştur.

	MSSA n:40 (%)	MRSA n:37 (%)
Yoğun Bakım Üniteleri	17 (42,5)	28 (75,7)
Dahili Klinikler	21 (52,5)	8 (21,6)
Cerrahi klinikler	2 (5,0)	1 (2,7)
MSSA: Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus		
MRSA: Metisilin dirençli Staphylococcus aureus		

Alınan örneklerin %51,9’unda (n=40) metisilin hassas S. aureus (MSSA), %48,1’inde (n=37) ise MRSA üremesi olmuştur. Hiçbir hastada vankomisin, linezolid ve quinupristin\dalfopristin direnci görülmemiştir. Buna karşın MRSA üremesi olan hastalarda daptomisin direnci %2,6; tigesiklin direnci %2,6; teikoplanin direnci %7,8 olarak tespit edilmiştir. Kan kültüründe MRSA ve MSSA üremesi olan suşların antibiyotik direncinin yıllara göre dağılımı Tablo 2’de sunulmuştur.

	2014	2015	2016	2017*
Vankomisin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linezolid	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Daptomisin	1 (8,3)	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)
Tigesiklin	0 (0)	1 (5,0)	1 (2,9)	0 (0)
Teiokaplanin	0 (0)	1 (5,0)	4 (11,0)	1 (10)
TMP-SMX	2 (16,7)	2 (10)	4 (11,4)	0(0)
Klindamisin	2 (16,7)	4 (20,0)	10 (28,6)	3 (30)
Gentamisin	2 (16,7)	5(25,0)	12 (34,3)	1 (10)
Siprofloksasin	2 (16,7)	4 (20,0)	11 (31,4)	1 (10)
Rifampisin	0 (0)	7 (35)	12 (34,3)	1 (10)
Tetrasiklin	2 (16,7)	7 (35)	17 (48,6)	2 (20)
*2017 yılının ilk üç ayı çalışmaya dahil edilmiştir.				
TMP-SMX: Trimetoprim-sulfometaksazol				

Kan kültüründen elde edilen MRSA ve MSSA izolatlarının yıllara göre dağılımı Tablo 3’te sunulmuştur.

Kan kültüründe MRSA üremesi olan hastaların son durumları incelendiğinde %48,6’sının (n=18) öldüğü, %51,4’ünün (n=19) ise sağlıklı olarak taburcu edildiği; kan kültüründe MSSA üremesi olan hastaların ise %48’inin (n=18) öldüğü, %52’sinin (n=19) ise sağlıklı olarak taburcu edildiği saptanmıştır. İki grup mortalite açısından kıyaslandığında MRSA’lı grupta MSSA’lı gruba göre mortalite oranı daha yüksek iken iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (χ^2 p=0,445).

Tablo 3. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının yıllara göre dağılımı [n(%)]

	MSSA (n:40)	MRSA (n:37)
2014	8 (66,7)	4 (33,3)
2015	11 (55,0)	9 (45,0)
2016	15 (42,9)	20 (57,1)
2017*	6 (60,0)	4 (40,0)
MSSA: Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus		
MRSA: Metisilin dirençli Staphylococcus aureus		
*2017 yılının ilk üç ayı çalışmaya dahil edilmiştir.		

TARTIŞMA

Hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarının etiolojisinde Gram-pozitif etkenler önemli yer tutmaktadır. MRSA ve MSSA ile oluşan enfeksiyonlarda hastaların hastane yatış süreleri uzamakta ve maliyet artmaktadır. Özellikle MRSA bakterisinde, MSSA bakterisine göre hastanede yatış süresi belirgin olarak uzamakta ve medikal maliyet oranları da daha fazla olmaktadır (8). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatür ile benzer şekilde MRSA üremesi olan hastaların hastanede yatış süreleri daha uzun olduğu görülmüştür.

Zencir ve ark. (9) tarafından MRSA üremesi olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada kan kültüründe MRSA üreyen olguların %84,6’sının (n=11) yoğun bakım ünitelerinden, %14,4’ünün ise diğer kliniklerden gelen örneklerden elde edildiği saptanmıştır. Özkaya ve ark. (10) tarafından kan kültüründe üreme saptanan olguların değerlendirildiği başka bir çalışmada kan kültüründe S. aureus üremesi saptanan olgular tüm olguların %5,5’i iken sadece S. aureus üremesi saptanan olguların %68,8’ini yoğun bakım ünitelerinden elde edilen örnekler oluşturmaktadır. Başka bir çalışmada ise kan kültüründe MRSA saptanan olguların %48’inin yoğun bakım ünitelerinden, %47’sinin dahili kliniklerden, %5’inin ise cerrahi kliniklerden izole edildiği tespit edilmiştir (11). Çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile uyumlu olarak kan kültüründen elde edilen MRSA olgularının yoğun bakım ünitelerinde diğer kliniklerden anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür.

Staphylococcus aureus antibiyotiklere direnç geliştirebilen bir bakteridir. Yoğun bakım gibi hayati öneme sahip bölümlerde yatan hastaların mortalitesi üzerine olan etkileri de göz önüne alınınca bu önem daha da artmaktadır. Yıllar içerisinde MRSA direncinin bazen azaldığı bazen

de arttığı gözlenmiştir. Farklı merkezlerde ve farklı yaş gruplarında yapılan çalışmalarda MRSA direnç oranının çok değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Güngör ve ark. (12) ile Gürsoy ve ark. (13) tarafından yapılan farklı çalışmalarda metisilin direnci %32; Özkaya ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmada %34,4; Mehli ve ark. (14) %38,4; Şahin ve ark. (15) ise %44 oranında metisilin direnci saptamıştır. Wisplinghoff ve ark. (16) %41; Edmond ve ark. (17) %44,1; Garg ve ark. (18) ise %75 oranında MRSA tespit etmişlerdir. Dünder ve Sönmez Tamer (19) tarafından 2005-2007 yıllarına ait üç yıllık *S. aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının değerlendirildiği çalışmada metisilin direncinin sırası ile %34, %14 ve %21 olarak dalgalandığı görülmüştür. Çetinkol ve ark. (20) tarafından 2008-2012 yıllarındaki kan kültürünün değerlendirildiği başka bir çalışmada ise sırası ile metisilin direncinin %35,1; %29,3; %24,4; %20,4 ve %18,5 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise MRSA olgularında yıllar içerisinde dramatik bir artış söz konusudur. Bu durumun hastane içindeki eğitimlerin yetersiz olması ile ilgili olduğu düşünülmüş ve yeni eğitim programı düzenlenmesine karar verilmiştir.

Antibiyotik direnci incelendiğinde MRSA olgularında glikopeptidler, oksazolidon grubunun ilk temsilcisi olan linezolid, sikliklipopeptid olan daptomisin ve glisilsiklinlerin ilk üyesi tigesiklin kullanılmaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre vankomisin ve linezolide karşı yıllar içerisinde direnç olmadığı görülmüştür. Güngör ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Benzer şekilde Çelik ve ark. da (21) vankomisin, linezolid ve teikoplanine karşı direnç saptamamışlardır. Tedavi altında daptomisine direnç geliştiği bilinmektedir (22). Açar ve ark. (23) tarafından yapılan çalışmada daptomisine karşı altı hastada (%3) direnç gelişmiştir. Bizim çalışmamızda da daptomisin direncinin 2014 yılında %8,3 ve 2015 yılında %5 olduğu görülmüştür.

Staphylococcus aureus KDİE'nin önemli nedenlerinden birisidir ve tedaviye rağmen eşlik eden komplikasyonlar nedeniyle %20-40 oranında mortalite görülmektedir (21,24). Mortalite oranları ile ilgili yapılan bir meta-analizde, MRSA bakteremisinde mortalite oranlarının MSSA'ya göre

yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (25). Çalışmamızda elde edilen sonuçlarda MRSA olgularında mortalite fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak önemli mortalite ve morbidite nedeni olan KDİE'nin ampirik tedavisinde MRSA ve MSSA olgularına ait direnç paterninin bilinmesi hastaların mortalite ve morbidite oranlarını düşürür, hastanede yatış süresinin kısılmasını sağlayarak maliyet oranlarını düşürür ve ülke ekonomisine katkı sağlar.

KAYNAKLAR

1. Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis: etyoloji ve mikrobiyolojik tanı. *Hastane İnfeksiyon Derg* 1998; 2(4):182-7.
2. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, et al. Metisiline-dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *İnfeksiyon Derg* 2007; 21(4):187-91.
3. Zell C, Resch M, Rosenstein R, et al. Characterization of toxin production of coagulase-negative staphylococci isolated from food and starter cultures. *Int J Food Microbiol* 2008; 127(3):246-51.
4. Sancak B. *Staphylococcus aureus*'ta metisilin ve vankomisin direnci. *Hacettepe Tıp Derg* 2007; 38:127-34.
5. Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. *Int J Infect Dis* 2010; 14(4):19-22.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th Informational Supplement M100-S20, 2010. CLSI, Wayne, PA.
7. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 358(9277):207-8.
8. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, et al. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:166-74.

9. Zenci M, Arı A, Yılmaz N, et al. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı, hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler. ANKEM Derg 2016; 30(1):18-23.

10. Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, et al. Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg 2015;72(2): 115-22.

11. Yüksekaya Ş, Opuş A, Güvenç Hİ, et al. 2009-2013 Yılları arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2017; 31(1):1-6.

12. Güngör S, Karaayak BU, Yurtsever SG, et al. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg 2012; 26(4):171-5.

13. Gürsoy NF, Ersoy Y, Günal S, et al. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2009; 23(1):26-9.

14. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, et al. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 2007; 21(3):141-5.

15. Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, et al. Distribution of microorganisms in blood culture and antimicrobial susceptibility. Düzce Tıp Dergisi 2013; 15(2):11-4.

16. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial blood stream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nation wide surveillance study BSI in US Hospitals. CID 2004; 39:309-17.

17. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial blood stream infections in United States Hospitals: a three-year analys. Clin Infect Dis 1999; 29:239-44.

18. Garg A, Anupurba S, Garg J, et al. Bacteriological profile and antimicrobial resistance

of blood culture isolates from a university hospital. JIACM 2007; 8(2):139-43.

19. Dündar D, Sönmez Tamer G. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları: üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg 2009; 23(1):8-12.

20. Çetinkol Y, Çakır FÖ, Enginyurt Ö, et al. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direncin yıllara göre değişimi. ANKEM Derg 2013; 27:38-42.

21. Çelik C, Bakıcı MZ, Gözel MG, et al. Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç paterni. Genel Tıp Derg 2013; 23:109-13.

22. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, et al. REIPI/GEIH study groups. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. J Antimicrob Chemother 2014; 69:568-71.

23. Açar B, Tezer Tekçe Y, Yayla Ç, et al. Daptomycin in left-sided endocarditis: A single center experience. Turk Kardiyol Dern Ars 2017; 45:310-5.

24. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the super bug, Int J Infect Dis 2010; 14(4):7-11.

25. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36:53-9.