

Yıllara göre *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiallere karşı direnç gelişiminin incelenmesi

Hamza BOZKURT (*), Muhammet GÜZEL KURTOĞLU (**), Yasemin BAYRAM (*), Mustafa BERKTAŞ (*)

ÖZET

Hastanemizde 1998-2000 yıllarında izole edilen 290 ve 2003-2004 yıllarında izole edilen 280 *Staphylococcus aureus* suşunun direnç oranlarındaki değişiklikler araştırıldı.

S. aureus suşlarında her iki dönemde de vankomisine direnç saptanmadı, ikinci dönemde amikasin, teikoplanin, gentamisin, tetrasiklin, oksasilin ve eritromisine karşı istatistiksel olarak anlamsız, siprofloksasin ve rifampisine karşı ise anlamlı bir direnç artışı saptandı.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, *Staphylococcus aureus*

SUMMARY

The evaluation of the resistance rates of *Staphylococcus aureus* strains to antimicrobials according to the years

In our hospital, sensitivity tests of 290 *Staphylococcus aureus* strains isolated in 1998-2000 years and 280 *Staphylococcus aureus* strains isolated in 2003-2004 years were performed and investigated the alterations on resistance rates. At two periods the resistance was not established to vancomycin; but, it was established an increase statistically insignificant at the second period, amikacin, teicoplanin, gentamicin, tetracycline, oxacillin and erythromycin but increase in to ciprofloxacin and rifampicin significantly.

Key words: Antimicrobial resistance, *Staphylococcus aureus*

Stafilokoklar, gerek hastane, gerekse toplum kökenli birçok infeksiyonda etken olarak karşımıza çıkmakta ve antibiyotiklere zamanla direnç kazanmaktadır (1-3). Penisilin G, 1940'lı yılların başlarında stafilokok infeksiyonlarında başarı ile kullanılmış, ancak daha sonra özellikle hastane infeksiyonlarından dirençli suşlar izole edilmeye başlanmıştır. Zamanla *S. aureus* suşlarının çoğunun beta-laktamaz yapmaları nedeniyle stafilokoksik infeksiyonların tedavisinde kullanılamaz duruma gelmiştir. Son yıllarda metisiline dirençli *S. aureus* suşları da, hastane infeksiyonlarının gittikçe artan oranda etkeni konumuna gelmiştir. Bu direnç gelişimi zamanla diğer antimikrobiallere karşı da tespit edilmiştir (4,5).

Özellikle hastanelerde yaygın ve yanlış olarak profilaktik antibiotik kullanımı, bakteriyel direnç gelişimini tetiklemiştir. Gelişen direncin plazmitlere bağlı olduğu, bunların yanında beta-laktamaza dirençli penisilinlere (metisilin, oksasilin ve naftisilin) de gittikçe artan oranda direnç geliştiği bilinmektedir (6,5).

S. aureus suşlarının antibiyotiklere giderek direnç kazanması ve bu durumun ampirik tedavi protokolleri açısından izlenmesi gerekliliği nedeniyle, bu çalışmada laboratuvarımıza çeşitli klinik ve polikliniklerden 1998-2000 ve 2003-2004 yıllarında gönderilen örneklerden etken olarak soyutlanan *S. aureus* suşlarının direnç patenlerindeki farklılıkların araştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Hastanemizde 1998-2000 yılları arasında izole edilen 290, 2003-2004 yılları arasında izole edilen 280 olmak üzere toplam 570 *S. aureus* suşu çalışmanın materyalini oluşturdu. Laboratuvarımıza gönderilen örnekler % 5 koyun kanlı agar (Difco-USA) ve Eozin Metilen Blue Agar (Difco-USA) besiyerlerine ekildi. Kan ve BOS örnekleri ise BACTEC 9240 (Becton Dickinson-USA) otomatik kan kültür cihazına ait kan kültürü şişelerine alınarak uygun sürelerde inkübe edildi ve izole edilen bakteriler klasik yöntemlerle tanımlandı. Tüm suşlara plazma koagülaz (PK) ve DNase testi uygulandı. Suşların identifikasyonuna yardımcı olarak, ayrıca antibiyotiklere direncin belirlenmesi amacıyla Sceptor (Becton Dickinson-USA) cihazı ve *Staphylococcus* MIC ID (Becton Dic-

kinson-USA) paneller kullanıldı. Direnç oranlarında elde edilen değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının belirlenmesinde ki-kare testinden yararlanıldı.

BULGULAR

Çalışmada kullanılan *S. aureus* suşlarının yıllara göre direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi, her iki periyotta da vankomisine direnç saptanmadı. Amikasin, teikoplanin, gentamisin, oksasiline ve eritromisine karşı bir direnç artışı saptanmışsa da, yapılan değerlendirmede bu artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü. Siprofloksasin ve rifampisine karşı gözlenen direnç artışlarının ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Tetrasiklinde görülen % 20'lik direnç artışının istatistiksel açıdan anlamsız olarak saptanmış olmasına rağmen, orandaki yükseklik nedeniyle göz önüne alınması gerektiği kanaatine varıldı.

TARTIŞMA

S. aureus suşlarında antimikrobiallere karşı gelişen direncin giderek artmakta olduğu bilinmektedir (1-3). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarının tanımlanması, *S. aureus*'un etken olduğu infeksiyonlarda tedavi başarısının kesin şartıdır. Yıllar içinde oksasiline direncin artışı gösteren yurtdışı (5,7,8) ve yurtiçi (9-11) bir çok çalışma yayınlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise iki dönem arasında oksasiline karşı % 4'lük bir direnç tespit edildi ve bu artış istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Çalışmamızda *S. aureus* suşlarının tümünün vankomisine duyarlı oldukları saptandı. Ülkemizde yapılan diğer

çalışmalarda da aynı duyarlılık oranı tespit edilmiştir (9,10,12,13). Hong ve ark. (14) yaptıkları çalışmada vankomisine dirençli suşa (VRSA) rastlamazken, Hsueh ve ark. (5) yaptığı bir çalışmada (15) vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarının görüldüğünü bildirmiştir. Bu suşların tespit edilmiş olması, VRSA suşlarının da zamanla artış gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızla uyumlu olarak yapılan pek çok yayında MRSA ve metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarında teikoplanin direncine rastlanmazken (5,10,16) Altoparlak ve ark. (9) yaptığı çalışmada bu direnci % 4.81 bulmuştur. Bizim çalışmada bu oranı 1998-2000 yıllarında % 0.6, 2003-2004 yıllarında ise % 0.8 olarak saptadık ve bu artışın ileri düzeyde olmadığını tespit ettik.

1997-1999 yılları arasında 17 farklı ülkeden toplanan *S. aureus* suşlarında, metisiline direnç oranları; İsviçre'de % 1.8, Hollanda'da % 2.0, Almanya'da % 4.9, Kanada'da % 5.7, Avusturya'da % 9.4, İspanya'da % 19.3, Fransa'da % 21.4, Belçika'da % 25.6, İngiltere'de % 27.5, A.B.D.'de % 34.2, Yunanistan'da % 34.4, Türkiye'de % 37.5, İtalya'da % 50.5, Portekiz'de % 54.4, Tayvan'da % 61.1, Japonya'da % 71.6 ve Hong Kong'da % 73.8 olarak belirlenmiştir (17). Türkiye'de 1996-1999 yılları arasında yapılan 9 ayrı çalışmada bildirilen metisiline direnç oranlarının ortalaması % 47.5 olarak hesaplanmış, 2000-2003 yıllarında ise 8 ayrı çalışma sonuçlarının ortalaması da bu orana çok yakın (% 46.6) bulunmuştur (18). Çalışmada ikinci periyodun sonunda saptanan % 34 oranı dikkate alındığında, bölgemizde izole edilen *S. aureus* suşlarındaki metisilin direnç oranının ülkemiz ortalamasının altında olduğu görülmektedir.

Altındış ve ark. (19) 2001 ile 2004 yılları arasında *S. aureus* suşlarının dirençlerindeki değişimi araştırdıkları çalışmalarında, MRSA oranlarını 2001-2004 yıllarına göre sırasıyla % 19.9, % 41.7, % 43.5 ve % 48.4 oranlarında ve test edilen diğer antibiyotiklere karşı direnç oranlarının genel olarak metisiline duyarlı suşlarda düşük, metisiline dirençli suşlarda ise daha yüksek saptadıklarını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak bölgemizde izole edilen *S. aureus* suşlarında; siprofloksasin ve rifampisine karşı hızlı bir direncin geliştiği; amikasin, teikoplanin, gentamisin, oksasiline ve eritromisine karşı oluşan direnç artışının ise daha yavaş bir seyir izlediği görülmektedir. *S. aureus* suşları-

Tablo 1. 1998-2000 yılları arasında ve 2003-2004 yıllarında izole edilen *S. aureus* suşlarında çeşitli antimikrobiallere direnç oranları.

Antimikrobiyal ajan	1998-2000		2003-2004		P
	r / n	%	r / n	%	
Vankomisin	0/290	0	0/258	0	-
Teikoplanin	1/170	0.6	3/258	0.8	0.932
Eritromisin	64/219	30	82/250	33	0.610
Oksasilin	84/281	30	89/263	34	0.533
Gentamisin	87/286	30	89/255	35	0.481
Amikasin	34/170	29	5/14	36	0.457
Siprofloksasin	68/290	23	94/249	38	0.011*
Rifampisin	98/287	34	128/250	51	0.014*
Tetrasiklin	76/172	44	150/249	60	0.086

r: dirençli suş sayısı, n: test edilen suş sayısı, * istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.05).

nın neden olduğu infeksiyonlarda antimikrobiyal duyarlılık testi ışığında, kişiye en uygun ve duyarlı olan antimikrobiyaller belirlenerek uygun dozda ve uygun aralıklarla yeterli sürede verilmeli, gereksiz ve yanlış profilaktik antibiyotik kullanımının önüne geçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM:** Zinsser's Microbiology 20nd. Ed., London, 401, 1995.
2. **Kayser HF:** Methicillin and glycopeptide resistance in staphylococci: a new threat, *Curr Opin Infect Dis* 8:7, 1995.
3. **Smith SM, Mangia A, Eng RHK, Ruggeri P, Cytryn A, Tecson TF:** Clindamycin for colonization and infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis* 16:95, 1998.
4. **Cengiz AT:** *Staphylococcus*, Ustaçelebi Ş (Ed), "Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabında, 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 339, 1999.
5. **Hsueh PR, Teng LJ, Chen WH et al:** Increasing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan from 1986 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 48:1361, 2004.
6. **Bilgehan H:** Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 3. Baskı, Şafak Matbaacılık, Ankara 495, 2002.
7. **Chambers HF:** The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 7:178, 2001.
8. **Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV et al:** Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. *Emerg Infect Dis* 8:697, 2002.
9. **Altıparlak Ü, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F:** Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 16:69, 2002.

10. **Değerli K, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Kurutepe S:** Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 14:87, 2000.
11. **Demir M, Kaleli İ, Cevahir N, Mete E:** Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 17:56, 2003.
12. **Kaleli İ, Şengül M, Özen M, Akşit F:** *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 12:351, 1998.
13. **Arıbaş ET, Özcan M, Altındiş M:** Klinik örneklerden izole edilen stafilocokların antibiyotik direnç oranları. *İnfeksiyon Derg* 15:73, 2001.
14. **Kim HB, Jang HC, Nam HJ et al:** In vitro activities of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. *Antimicrob Agent Chemother* 48:1124, 2004.
15. **Kacica M, Mc Donald L:** Brief Report: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* New-York 2004. *MMWR* 53:322, 2004.
16. **Jones RN, Barry LA, Gardiner VR, Packer RR:** The prevalence of staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins. A retrospective and prospective national surveillance trial of isolates from 40 medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 12:385, 1989.
17. **Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al:** Survey on 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* 32 Suppl 2:S114, 2001.
18. **Derbentli Ş:** Cerrahi infeksiyonlarda dirençli Gram Pozitif bakteri sorunu. *ANKEM Derg* 18(Ek 2):215-21, 2004.
19. **Altındiş M, Çetinkol Y, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Çiftçi İH:** *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direncindeki değişimin yıllara göre dağılımı. 20. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi, Poster No: 55, 22-26, Mayıs 2005.