

Yara örneklerinde izole edilen stafilokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direncinin araştırılması

Antibiotic resistance of staphylococcal strains isolated from wound specimens

Birsen DURMAZ ÇETİN*, Nuran ÖZCAN**, Mehtap OKTAR*,
Alper GÜNDÜZ*, Mustafa GÜL**

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

**Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında, 1999-2002 yılları arasında değişik kliniklerden gönderilen yara örneklerinden izole edilen 1080 stafilokok suşunun çeşitli antibiyotiklere dirençleri araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Bakteri tanımlamaları koloni morfolojisi, üreme ve gram boyanma özellikleri, katalaz ve koagülaz testleri ile gerçekleştirildi. Bu suşların metisilin, sefazolin, eritromisin, tetrasiklin, gentamisin, amikasin, siprofloksasin, Trimetoprim-Sulfametaksazol (TMP/SXT)'ye karşı antibiyotik direnci National Comitee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) kriterlerine uyularak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptandı. Fusidik asit duyarlılığına ise Comite de L'antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie'nin kriterlerinden yararlanıldı.

Bulgular: İzole edilen Stafilokok suşlarının 670'i (%62) *S. aureus*, 410'u (%38) KNS olarak tanımlanmıştır. *S. aureus* suşunun 260'ı (%38) metisiline dirençli (MRSA) olduğu belirlenirken, KNS suşunun 220'si (%53) metisiline dirençli (MRKNS) olduğu saptanmıştır. Çalışılan antibiyotiklerin direnç oranları, metisiline dirençli suşlarda duyarlı olanlardan daha yüksek saptanmıştır. Vankomisine dirençli suşa rastlanmamıştır. Metisiline dirençli suşlara karşı etkin antibiyotikler sırasıyla TMP/SMX, fusidik asit, amikasin, siprofloksasin, gentamisin olarak sıralanmıştır.

Sonuçlar: Hastanede gelişen stafilokok enfeksiyonlarında metisilin direnci yanında çoklu antibiyotik direnci hastanemizin önemli bir sorunu olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Stafilokok, antibiyotik direnci, yara örnekleri

SUMMARY

Objective: To investigate the antibiotic resistance of 1080 staphylococcal strains isolated from wound specimens sent to the microbiology laboratory by different clinics at Şişli Etfal Training and Research hospital between 1999-2002.

Study Design: The identification of bacteria was performed by colony morphology, growth and gram staining features, catalase and coagulase tests. The antibiotic resistance of these strains to methicillin, sefazolin, erythromycin, tetracycline, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, TMP/SXT was investigated according to NCCLS criteria by Kirby-Bauer disc diffusion method. The susceptibility to Fusidic acid was performed according to the criteria of Comite de L'antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie.

Results: Out of the isolated staphylococcal strains 670 (62%) were *S. aureus* and 410 (38%) were coagulase negative staphylococci. Among *S. aureus* strains 260 (38%) and 220 (53%) of coagulase negative staphylococcal strains were methicillin resistant.

The antibiotic resistance rate to the tested antibiotics was higher among the methicillin resistant strains. Vancomycin resistance was not found. The most active antibiotics against methicillin resistant strains were TMP/SMX, fusidic Acid, amikasin, ciprofloxacin, gentamicin.

Conclusions: It seems that in staphylococcal infections developing in hospitals, besides methicillin resistance, multiple drug resistance continues to be a serious problem in our hospital.

Key Words: Staphylococci, antibiotic resistance, wound specimen

Yazışma Adresi:

Dr. Birsen DURMAZ ÇETİN
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Şişli- İSTANBUL
İş tel.: 0212 2312222-2389 Fax: 0216 5663000
Cep tel.: 0532 6974012
e-mail: birsencetin@graffiti.net

GİRİŞ

Stafilokoklar, insanda enfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen mikroorganizmalardan biridir ve stafilokok enfeksiyonları yüksek mortalite hızları nedeniyle klinisyenler için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (1, 2).

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) gram-pozitif, kümeleşme özelliği gösteren ve insanların

Tablo 1: Metisiline duyarlı ve dirençli S.aureus ve KNS suşlarının in-vitro antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotikler	MSSA (410)		MRSA (260)		MSKNS (190)		MRKNS (220)	
	N	%	n	%	n	%	N	%
Sefazolin	135	33	260	100	4	2	220	100
Eritromisin	123	30	182	70	48	25	143	65
Tetrasiklin	197	48	169	65	57	30	143	65
Gentamisin	57	14	161	62	11	6	132	60
Amikasin	16	4	156	60	0	0	121	55
Siprofloksasin	0	0	161	62	29	15	128	58
Fusidik Asid	13	3	42	16	42	22	66	30
TMP/SMX	37	9	39	15	38	20	57	26

(MSSA metisiline duyarlı S.aureus, MRSA metisiline dirençli S.aureus, MSKNS metisiline duyarlı Koagülaz negatif Stafilokok, MRKNS metisiline dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok)

deri ve mukozalarında bulunabilen piyogen bakterilerdendir. Bu mikroorganizma sellülit, impetigo, yara enfeksiyonları gibi cilt enfeksiyonların yanı sıra, bakteriyemi, endokardit, toksik şok sendromu gibi sistemik ve çok ciddi enfeksiyonlar oluşturabilir. S.aureus suşlarında metisilin direncinin ortaya çıkışı ve diğer antibiyotiklerin direnci beraberinde getirmesi ve nozokomiyal etkenler arasında ön sırada yer alması, bu mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonların tedavisini ve kontrolünü güçleştirmektedir (3).

Son yıllarda, S.epidermidis başta olmak üzere, Koagülaz Negatif Stafilokok'lar (KNS) özellikle hastane enfeksiyonlarında giderek önem kazanmaya başlamıştır. KNS'lar deri ve mukoz membranların normal florasında bulunan virülansları düşük bakterilerdir (4). Hastanede yatan ve intravenöz kateteri olan, kalp kapak replasmanı, kalça eklemi protezi ve şant operasyonu yapılan hastalarda KNS'ler önemli patojenlerdir (4,5).

Antibakteriyel tedavideki önemli gelişmelere rağmen özellikle metisilin dirençli stafilokoklarda çok sayıda antibiyotik gruplara karşı yüksek direnç oranları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorun haline gelmiş ve tedavi seçeneklerinin büyük ölçüde kısıtlanmasına yol açmıştır. Hastalık etkeni stafilokokların

direnç durumunun bilinmesi uygun tedavinin yönlendirilmesi açısından çok önemlidir (6). Bu amaçla çalışmamızda yara örneklerinden izole edilen stafilokokların metisilin ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları araştırılmıştır.

GEREÇ YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında 1999-2002 tarihleri arasında yara örneklerinden izole edilen 1080 stafilokok suşu çalışmaya alındı. Bakteri tanımlamaları, koloni morfolojileri, üreme ve boyanma özellikleri ile katalaz ve koagülaz testleri ile gerçekleştirildi. Metisilin, sefazolin, eritromisin, tetrasiklin, gentamisin, amikasin, siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametaksazol (TMP/SMX)'e duyarlılıkları National Comitee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) (7) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptandı. Fusidik Asit duyarlılığına ise Comite de L'antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie'nin kriterlerinden yararlanıldı (8). Buna göre disk difüzyon testinde zon çapı ≥ 22 mm olan izolatlar duyarlı, < 15 mm olanlar ise dirençli olarak belirlendi.

Tablo 2: Ülkemizde Stafilokok suşları için bildirilen metisiline direnç oranları (%)

Çalışmalar	MRSA	MRKNS
Çavuşoğlu ve ark. (12)	66.2	
Ceylan ve ark. (13)	65	68
Wilke ve ark. (14)	36	24
Özgüneş ve ark. (6)	45	43
Barlas ve ark. (15)	76	58

BULGULAR

Laboratuvarımızda yara kültürlerinden izole edilen 1080 stafilokok suşlarından 670'i (%62) *S. aureus*, 410'u (%38) ise Koagülaz negatif stafilokok (KNS) olarak değerlendirildi. *S. aureus* suşunun 260'ı (%38) metisiline dirençli (MRSA) olduğu belirlenirken, KNS suşunun 220'si (% 53) metisiline dirençli (MRKNS) olduğu saptandı. Metisiline duyarlı ve dirençli *S.aureus* ve KNS suşlarının antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir

Çalışılan antibiyotiklerin direnç oranları, metisiline dirençli suşlarda metisiline duyarlı olanlardan daha yüksek saptanmıştır. Vankomisine dirençli suşa rastlanmamıştır. Metisiline dirençli suşlara karşı etkin olan antibiyotikler sırasıyla TMP/SMX, fusidik asid, amikasin, siprofloksasin, gentamisin olarak sıralanmıştır.

TARTIŞMA

Stafilokokların nozokomiyal enfeksiyonlardaki rolü uygunsuz antibiyotik kullanımı ve hastane içindeki selektif baskı nedeniyle hızla artmaktadır. Günümüzde metisiline dirençli stafilokoklar pek çok hastanede sorun yaratan nozokomiyal patojenler arasındadır (1,9). Stafilokoklarda metisilin direnci ilk olarak 1961'de tanımlanmıştır. 1970'li yılların sonuna doğru MRSA suşlarında yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe (klindamisin, makrolid grubu antibiyotikler, kloramfenikol, tetrasiklin, rifampisin, aminoglikozitler, trimetoprim/sulfametoksazol, 1980 yılların sonunda kinolonlar) direnç gelişmiştir (10,11). Ülkemizde çeşitli has-

tanelerde yapılmış olan çalışmalarda metisiline direnç oranları Tablo-2'de verilmiştir.

Çalışmamızda izole edilen stafilokoklarda metisiline direnç *S.aureus* suşlarında %38, KNS suşlarında ise %53 olarak saptanmıştır. Metisiline direnç yüzdelerinin birçok çalışmada %40'ların üstünde olması metisilin direncinin birçok hastanede sorun olduğunun göstergesidir. Metisiline dirençli stafilokok kökenlerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavide vankomisin dışında ajanlar seçileceği zaman direnç paterninin bilinmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda MRSA kökenlerimizde vankomisin sonras en etkili görünen antibiyotik TMP-SMX'dur. MRSA kökenlerinde TMP-SMX'a Çavuşoğlu ve ark. (12) %11, Özyurt ve ark. (2) %24, Altun ve ark. (16) %10 oranında direnç saptamışlardır. Hastanemizde MRSA kökenlerinde TMP-SMX direnci %15, MRKNS kökenlerinde %26 olarak bulunmuştur.

Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan bir başka antibiyotik grubu olan aminoglikozitlerin direnç oranları ise çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Aminoglikozidlerin in vitro etkilerine yönelik yapılan bir çalışmada MRSA'larda gentamisin ve amikasin direncini sırasıyla %68 ve %23 MRKNS'lerde; %66 ve %28 olarak saptanmıştır (17). Çalışmamızda ise MRSA'larda sırasıyla gentamisin ve amikasin'e direnci %62, %60, MRKNS'lerde ise %60 ve %55 olarak bulunmuştur.

Altun ve ark. (16) eritromisin'e direnci MRSA'larda %53, MRKNS'lerde %45 olarak bildirilirken hastanemizde MRSA'larda %70, MRKNS'lerde %65 olarak bulunmuştur. Tetrasikline direnç durumu ise; İris ve ark. (17) MRSA'lar MRKNS'lerde %68 olarak bildirirken bizim çalışmamızda ise MRSA ve MRKNS'lerde tetrasikline %65 direnç bulunmuştur.

Yapısal ve genetik özelliklerinde dolayı stafilokoklarda antibiyotiklere karşı hızla direnç gelişmektedir. Bu özelliğin en önemli örneklerinden biri kinolon grubu antibiyotiklerdir. Klinik kullanıma girişinden bu yana kısa süre geçmesine rağmen günümüzde, MRSA'larda yük-

sek oranlarda dirence rastlanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda yüksek oranda kinolon direnci metisiline dirençli kökenlerde daha yüksektir. Özyurt ve ark.'nın (2) yapmış oldukları çalışmada siprofloksasin direncini MRSA'larda %67 saptarken, çalışmamızda siprofloksasine MRSA'da %62, MRKNS'de %58 direnç saptanmıştır.

Türkiye'de farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda fusidik aside direnç, sırasıyla MSSA suşlarında %0-10, MRSA suşlarında %2-9, MSKNS suşlarında %0-17, MRKNS suşlarında %2-40 oranlarında bildirilmiştir (18). Hastanemizde ise fusidik aside direnç MSSA'larda %3, MRSA'larda %16, MSKNS'lerde %22, MRKNS'lerde %30 olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Durmaz G, Yıldırım D ve ark: Hastane Kökenli Stafilokoklarda Vankomisin ve Teikoplanin Toleransı. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 1999 1:45-50
2. Özyurt M, Albay A ve ark: Hastane Enfeksiyonlarından İzole Edilen MRSA Suşlarının Siprofloksasin ve Çoklu Antibiyotik Direnci. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 1999 1:55-61
3. Karadenizli A: Hastanelerde Metisilin Direnci MRSA Kontrol Politikaları ve MRSA Kolonizasyonunun Eradikasyonu. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 2002 6:12-18
4. Beğendik F.M, Fidan I ve ark: Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Fusidik Aside Direnç Durumu. *Ankem Derg.* 14 (No:1) 2000 2.45-50
5. Harnett N, Brown S, Krishnan C: Emergence of Quinolone Resistance Among Clinical Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 34:1911 1991
6. Özgüneş N, Ergen P ve ark.: Yatan Hastalardan ve Poliklinik Hastalarından İzole Edilen Stafilokok Suşlarında Metisilin Direnci ve Dirençli Suşlarda Glikopeptid Duyarlılığı. *Ankem Derg.* 16 (No:4) 2002 423-26
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 6 th edition, Approved Standard M2-A6, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova 1998
8. Comité de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie : Communiqué 1996: Path Biol 1996, 44:1-8
9. Cookson B.D, Philip I: Epidemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*, 1988 21 Suppl C: 57-65
10. Çetinkaya ., Ünal S: Stafilokok Nazal Taşıyıcılık Önemi ve Tedavisi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 1999 3:22-32
11. Diler M, Altanlar N ve ark: Hastane Ortam ve Cihazlarından İzole Edilen Stafilokok Suşlarında Oksasilin Fusidik Asit Mupirosin ve Değişik Diğer Antibiyotiklere Direnç. *Ankem Derg.* 13 (No:1) 1999 53-56
12. Çavuşoğlu C, Hilmioğlu S, Dibek M.A. ve ark: Kan Kültürlerinden Soyutlanan *Staphylococcus aureus* kökenlerinin in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 13 (4), 1999:497-500
13. Ceylan N, Özgüneş N ve ark: Klinik Örneklerden İzole Edilene Stafilokok Suşlarının Metisilin, Vankomisin, Teikoplanin, Florokinolon, Aminoglikozit ve Fusidik Adit Duyarlılıkları. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Klimik 2001 Adana, 276
14. Willke A, Urbarlı A ve ark: Stafilokoklarda Metisilin Direncinin Araştırıldığı Çalışmaların Meta Analiz Sonuçları. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Klimik 2001 Adana, 276
15. Barlas N, Savaş L, Arslan H: Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Metisiline ve Diğer Antibiyotiklere Duyarlılıkları. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Klimik 2001 Adana, 277
16. Altun B, Kocagöz S, Haşcelik G ve ark: Çeşitli Hastanelerde İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Fusidik Asit ve Sık Kullanılan Diğer Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem. Derg.* 33 2003: 8-11
17. İris N, Ermen T, Yıldırım T: Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Klimik Dergisi XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı* 2003 p.13-26
18. Öngen B, Otağ F ve ark: Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokok Suşlarında Fusidik Asit ve Diğer Antimikrobik Maddelere Direnç. *Ankem Derg.* 14 (No:1) 2000 2.36-38