

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Nafia Canan GÜRSOY*, Yasemin ERSOY**, Selami GÜNAL*, Çiğdem KUZUCU*

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

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

ÖZET

Üç yıllık süre içerisinde (2005-2007) yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen 62 *Staphylococcus aureus* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmış ve metisilin dirençli suşların, hastaların klinik ve demografik verileri ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Altmış iki izolatin 20'si (% 32) metisiline dirençli (MRSA), 42'si (% 68) metisiline duyarlı (MSSA) olarak tanımlanmıştır. MRSA suşlarının siprofloksasin, klindamisin, eritromisin, gentamisin, rifampisin ve tetrasiikline karşı direnç oranları MSSA suşlarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Yoğun bakımda yatan, invaziv girişim yapılan, altta yatan hastalığı olan, oral dışı yolla beslenen ve idrar sondası olan hastalarda MRSA bakteriyemi oranları MSSA'dan daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Anahtar sözcükler: kan kültürü, metisilin direnci, *Staphylococcus aureus*

SUMMARY

Evaluation of Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Blood Cultures

Resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from 62 hospitalized patient's blood cultures in a three years-period (2005-2007) for some antibiotics were investigated and the relationships between methicillin resistance and clinical and demographic data of the patients were evaluated. Twenty (32 %) of the 62 strains were identified as methicillin resistant (MRSA) and 42 (68 %) were identified as methicillin susceptible (MSSA). Comparing to the MSSA, significantly increased resistance rates to ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, gentamicin, rifampin and tetracycline were observed among the MRSA strains ($p<0.05$). MRSA bacteremia were observed more than MSSA in patients with invasive procedures, underlying diseases, non-oral nutritions, urinary catheters and intensive care unit patients ($p<0.05$).

Keywords: blood culture, methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*

GİRİŞ

Hastane kaynaklı bakteriyemiler gittikçe artan sıklıkta görülmektedir. Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olanların yaşam sürelerinin uzaması, immünsüpresif ilaçların yaygın kullanılması, tanı veya tedavi amacıyla girişimsel işlemlerdeki artış nozokomiyal bakteriyemi sıklığını artıran faktörlerdendir⁽⁶⁾. Nozokomiyal bakteriyemilerde sıklıkla Gram pozitif koklar izole edilmektedir. Son yıllarda

yapılan çalışmalarda Gram pozitif kokların nozokomiyal bakteriyemilerin % 40-50'sinden sorumlu olduğu ortaya konmuştur⁽⁷⁾. *Staphylococcus aureus* ile oluşan hem hastane dışı hem de hastanede gelişen infeksiyonlar, kısa sürede antibiyotik direnci geliştiği için önemlidir. Günümüzde önemli bir sorun olan metisiline direnç giderek artmakta ve direnç gelişimi ile nozokomiyal infeksiyon sıklığındaki artış arasında da bir paralellik bulunmaktadır⁽⁵⁾. *S.aureus*'a bağlı bakteriyemilerde mortalite oranı koagülaz

Yazışma adresi: Nafia Canan Gürsoy, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 44069 MALATYA

Tel.: (0422) 341 06 60/4832, GSM: (0506) 644 77 70

e-posta: cananatesgursoy@yahoo.com

Alındığı tarih: 19.11.2008, revizyon kabulü: 30.01.2009

negatif stafilokoklara göre daha fazladır⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda hastanemizde yatan 62 hastanın kan kültüründe üreyen ve etken olarak kabul edilen *S.aureus* suşlarının metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ve metisilin direnç profili ile klinik ve demografik verilerin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde bir yıllık dönemde ortalama 3500 hastaya ait 8700 kan kültürü alınmakta ve bunların % 80'inde üreme saptanmamaktadır. Üreme olan kültürlerin yaklaşık % 14'ünde *S.aureus* izole edilmektedir. Bu çalışmaya Ocak 2005 - Ekim 2007 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesi ve klinik servislerde yatan hastalara ait kan kültürlerinde üreyen ve etken olarak kabul edilen 62 *S.aureus* suşu alınmıştır. Kültür öncesi veya sonrası etkene yönelik tedavi başlanmayan hastalar çalışmamıza alınmamıştır. Ayrıca nozokomiyal bakteriyemi olarak değerlendirebilmek amacıyla; hastaneye yatıştan en az 48 saat sonra kan kültürü alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait klinik ve demografik veriler; ilgili kliniğe gidilerek, hasta için hazırlanmış formların doldurulmasıyla elde edilmiş ve klinik ve/veya demografik verisine ulaşamayan hastalara ait suşlar da çalışmaya alınmamıştır.

Kan örnekleri pediatrik hastalar için Bactec Ped Plus ve erişkinler için Bactec-Plus aerobik şişelerine (Becton-Dickinson) alınarak BACTEC 9120 otomatize sistemde inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişelerden bakteri tanımlamaları konvansiyonel yöntemler kullanılarak (kanlı besiyerinde koloni morfolojisi, Gram boyanma özellikleri, katalaz ve tüpte koagülaz testleri) gerçekleştirilmiştir. Metisilin direncinin saptanmasında, % 4 NaCl içeren Müller-Hinton agarda 1 µg oksasilin diski kullanılmıştır. Tüm izolatların antibiyotik duyarlılıklarına yönelik, Müller-Hinton agarda Kirby-Bauer disk difüzyon metodu uygulanarak antibiyogram yapılmış ve sonuçlar Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽³⁾. Verilerin istatistiksel analizi Pearson ve Fischer'in Exact Ki-kare analizleri kullanılarak

yapılmış ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların 2'sinden (% 3) hastaneye yatıştan 48 saat sonra, 7'sinden (% 11) 72 saat sonra ve 53'ünden (% 85) 72 saatten daha uzun süre sonra alınan kan kültürlerinden *S.aureus* izole edilmiştir.

Çalışmaya alınan 62 *S.aureus* kan kültür izolatının 42'si (% 68) metisiline duyarlı (MSSA) iken, 20 (% 32) suş dirençli (MRSA) olarak bulunmuştur. MRSA ve MSSA suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları tablo 1'de verilmiştir.

MRSA izolatlarının MSSA izolatlarına kıyasla daha çok yoğun bakımda yatan hastalarda, invaziv girişim yapılanlarda, altta yatan hastalığı olanlarda, oral dışı yoldan beslenenlerde ve idrar sondası olanlarda daha yüksek oranlarda izole edildiği gözlenmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Nozokomiyal bakteriyemiler arasında önemli bir yere sahip olan *S.aureus* bakteriyemilerindeki mortalite oranı, etkili antimikrobiyalere rağmen yaklaşık % 15-60 civarındadır⁽⁴⁾. Gerek toplum gerekse hastane kökenli stafilokoklardaki artan metisilin direnci de önemli bir sorun oluşturmaktadır. 1980'li yıllarda MRSA % 5-10 iken 1990'larda % 20'lere, özellikle yoğun bakım ünitelerinde % 50'lere ulaşmıştır^(13,15). Ülkemizde de bazı merkezlerde % 70'lere ulaşan

Tablo 1. MRSA ve MSSA suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları.

Antibiyotikler	MRSA		MSSA		p değeri
	n=20	(%)	n=42	(%)	
Siprofloksasin	18	(90)	2	(5)	p<0.001
Klindamisin	10	(50)	2	(5)	p<0.001
Eritromisin	17	(85)	1	(2)	p<0.001
Gentamisin	14	(70)	2	(5)	p<0.001
Penisilin	20	(100)	38	(90)	p>0.05
Rifampisin	16	(80)	2	(5)	p<0.001
Vankomisin	0		0		
Tetrasiklin	12	(60)	9	(21)	p<0.01
Trimetoprim-sulfametoksazol	3	(15)	1	(2)	p>0.05

Tablo 2. MRSA ve MSSA suşlarının klinik ve demografik verileri [n (%)].

Metisilin direnci	Yaş ortalaması	Cinsiyet Kadın	Erkek	Yoğun bakım hastası	Empirik/profilaktik antibiyotik kullanımı	Cerrahi/invaziv girişim varlığı	Altta yatan hastalık varlığı	Oral dışı beslenme varlığı	İdrar sondası kullanımı
MRSA n:20 (32)	58 (2-85)	8 (40)	12 (60)	11 (55)*	13 (65)	17 (85)*	14 (70)*	14 (70)*	14 (70)*
MSSA n:42 (68)	45 (0-89)	22 (52)	20 (48)	12 (29)	23 (55)	23 (55)	18 (43)	15 (36)	11 (26)

* istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

MRSA enfeksiyonları bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Ersoy ve ark.⁽¹⁰⁾ çeşitli klinik örneklerden izole edilen nozokomiyal *S.aureus* izolatlarının % 89.6 oranında metisiline dirençli olduğu bildirilmiştir. Abut ve ark.⁽¹⁾ yoğun bakım hastalarına ait çeşitli klinik örneklerden ürettikleri *S.aureus* suşlarında metisilin direncini % 81 olarak bildirmişlerdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise bakteriyemi etkeni *S.aureus* izolatlarında metisilin direnci % 28 oranında görülmüştür⁽⁴⁾. Yine yaklaşık on yıl önce hastanemizde yapılan bir çalışmada Durmaz ve ark.⁽⁹⁾ hastane kökenli *S.aureus* suşlarındaki metisilin direnç oranını % 35.4 olarak bulmuşlardır. Hastanemiz Enfeksiyon Kontrol Komitesinin yoğun bakım ünitelerinde yapmış olduğu sürveyans çalışma sonuçlarına göre; tüm klinik örneklerdeki nozokomiyal *S.aureus*'larda metisilin direnç oranları 2005 yılında % 77.7, 2006'da % 64.7 ve 2007'de % 83 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen *S.aureus* suşlarında ise % 32 oranında metisilin direnci saptanmıştır. Sürveyans çalışmaları sadece yoğun bakım ünitelerini kapsadığından dolayı, metisilin direnci çalışmamız sonuçlarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; metisiline dirençli suşlarda, aminoglikozid ve kinolonlar başta olmak üzere birçok antibiyotiğe karşı çoklu ilaç direnci saptanmıştır^(8,11,13). Buna paralel olarak çalışmamızda da metisilin direnci ile birlikte siprofloksasin, klindamisin, eritromisin, gentamisin, rifampisin ve tetrasikline karşı direnç oranlarında, metisiline duyarlı suşlara nazaran anlamlı artışlar gözlenmiştir (Tablo 1).

Metisiline dirençli stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça sınırlıdır. Bu suşların tedavisinde ilk seçenek glikopeptidlerdir^(7,18). Çalışmamızda vankomisine dirençli suşa rastlanmamıştır.

Ülkemizde de yakın zamanda klinik kullanıma girmiş olan linezolid, metisilin dirençli suşlarda glikopeptidlere alternatif bir antimikrobiyal ajan olarak görülmektedir⁽¹⁷⁾. Ancak çalışmamızın yapıldığı dönemde linezolid diski elimizde mevcut olmadığından, bu antibiyotik test edilmiştir.

Çalışmamızda MRSA kökenlerinde glikopeptidler dışında en etkili antibiyotığın % 15 dirençli oranı ile trimetoprim-sulfametoksazol olduğu görülmüştür. MRSA izolatlarında trimetoprim-sulfametoksazol için direnç oranlarını Durmaz ve ark.⁽⁹⁾ % 43.5, Gönlgür ve ark.⁽¹²⁾ % 10.2, Abut ve ark.⁽¹⁾ % 12 ve Aydın ve ark.⁽²⁾ ise % 15.8 olarak bildirmişlerdir.

Diğer tüm bakteriyemilerde olduğu gibi stafilocok bakteriyemisinde de; altta yatan hastalık, kötü klinik gidiş, hastanede yatış süresinin uzaması, kateterizasyon ve entübasyon gibi uygulanan tıbbi bakım ve invaziv girişimler en önemli hazırlayıcı faktörlerdir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda da metisiline duyarlı izolatlarla kıyaslandığında; yoğun bakımda yatan hastalarda, invaziv girişim yapılanlarda, altta yatan hastalığı olanlarda, oral dışı yoldan beslenenlerde ve idrar sondası olanlarda MRSA'nın daha yüksek oranlarda izole edildiği gözlenmiştir (Tablo 2). Tüm bu sonuçlardan stafilocok bakteriyemisinde ve özellikle de metisilin dirençli suşla enfeksiyonlarda hastalara uygulanan yoğun tıbbi ve cerrahi bakım ve invaziv girişimlerin ne denli önemli olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak MRSA bakteriyemileri, hastanemizde özellikle yoğun bakım ünitesi gibi invaziv girişim uygulanan kliniklerde daha fazla rastlanmıştır, MRSA suşlarında vankomisin dışındaki tedavide alternatif olarak kullanılabilecek diğer antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç saptanmıştır.

Teşekkür: Verilerin istatistiksel analizinin yapılmasındaki katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç Dr Saim Yoloğlu'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Abut Lİ, Tefvik MR, Bulut Y: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen stafilocokların farklı antibiyotiklere direnç oranları, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2003;10(4):173-5.
2. Aydın N, Gültekin B, Eyigör M, Gürel M: Klinik örneklerimizden izole edilen stafilocokların antibiyotik direnci, Adnan Menderes Üniv Tıp Fak Derg 2001;2(3):21-6.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement, CLSI Document M100-S18, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2008).
4. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y: 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(2):166-74.
5. Doğan Ö, Çırak MY, Engin D, Türet S: Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, ANKEM Derg 2005;19(1):39-42.
6. Doğanay M: Nozokomiyal sepsis: önemi ve tanımlar, Hastane İnfeksiyon Derg 1998;2(4):179-81.
7. Doğanay M: Nozokomiyal bakteriyemilerde tedavi, Klimik Derg 2000;13(Özel Sayı):16-8.
8. Doğruman Al F, Akça G, Sipahi B, Sultan N: Kan örneklerinden soyutlanan stafilocok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları, ANKEM Derg 2005;19(1):14-6.
9. 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.
10. Ersoy Y, Fırat M, Kuzucu Ç ve ark: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Hastane İnfeksiyonları, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2003;10(3):133-7.
11. Eşel D, Doğanay M, Alp E, Sümerkan B: Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome, Clin Microbiol Infect 2003;9(10):1038-44.
12. Gönügür U, Akkurt I, Özdemir L, Bakıcı MZ, İçağasioğlu S, Gültekin F: Antibiotic susceptibility patterns of respiratory isolates of *S.aureus* in a Turkish university hospital, Acta Microbiol Pol 2003;52(2):143-8.
13. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA: Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002, Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004;3:7.
14. Linden PK: Clinical implication of nosocomial gram-positive bacteremia and superimposed antimicrobial resistance, Am J Med 1998;104(5A):S24-30.
15. Lowy FD: Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*, J Clin Invest 2003;111(9):1265-73.
16. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Akın EÖ, Balcı İ: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 2007;21(3):141-5.
17. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al: Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*, Lancet 2001;358(9277):207-8.
18. Ulusoy S, Arda B: Dirençli stafilocok enfeksiyonları ve sağaltımı, "Yüce A, Çakır N (eds): Hastane Enfeksiyonları" kitabında s.49-65, Güven Kitabevi, İzmir (2003).