

## Üçüncü basamak bir referans hastanesinde izole edilen metisilin dirençli stafilokok suşlarında duyarlılık

### *Antibacterial susceptibility patterns of methicillin resistant staphylococcus spp. from a tertiary reference hospital*

Canan Ağalar<sup>1</sup>, Jülide Sedef Göçmen<sup>2</sup>, Dilek Kılıç<sup>1</sup>, Sedat Kaygusuz<sup>1</sup>, Çiğdem Karabıçak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Metisiline dirençli stafilokok suşlarının hastane enfeksiyonlarında büyük pay sahibi oldukları bilinmektedir. Hastanemizdeki stafilokok suşlarının antimikrobiyal direnç durumlarını bilmek doğru ampirik tedavi başlamak için son derece önemlidir.

**Gereç ve yöntem:** Tersiyer referans hastanesi konumundaki hastanemizde patojen olarak izole edilen stafilokok suşlarının duyarlılığını geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, Kasım 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında, hasta örneklerinden etken olarak izole edilen metisiline dirençli 276 stafilokok suşu çalışmaya alındı. Suşların tiplendirimi ve antibiyotiklere duyarlılıkları Vitek (bioMérieux) sisteminde yapıldı.

**Bulgular:** Suşların büyük çoğunluğu kan (%49) ve yara biyopsi materyalinden (%40) izole edildi. Glikopeptidlere dirençli suşa rastlanmamış, suşların linezolidde %97'si, eritromisine %16'sı duyarlı bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu etkenlerle oluşan enfeksiyonların kontrolü ve etkin sağaltımı için sonuçların klinisyenlere bildirilerek özellikle metisilin dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde uygun ampirik antibiyotik kullanımının sağlanması gerektiğine inanmaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Metisilin direnci, stafilokoklarda antibiyotik duyarlılığı

#### GİRİŞ

Staphylococcus çok sayıda tür içeren, deri ve mukozalarda kolonize olabilen, değişik türleri ile farklı hastalıklar yapan önemli bir cinsdir. Bu cins içinde *Staphylococcus aureus* çok sayıdaki virulans faktörü ile çeşitli doku ve organlarda ciddi enfeksiyonlar oluşturabilen en önemli türdür. *S.aureus* dışında

#### ABSTRACT

**Objectives:** Methicillin resistant Staphylococcus strains still remain as an important reason of hospital acquired infections. The aim of this study to see the antimicrobial sensitivity patterns of these strains for effective empirical therapy

**Material and methods:** Antibiotic susceptibility results of staphylococcus strains were investigated retrospectively from tertiary reference hospital. 276 methicillin resistant staphylococcus species, which were isolated from Kırıkkale University Faculty of Medicine Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology laboratory between November 2009-2010 were enrolled in this study. Identification and antibiotic susceptibilities of the strains were evaluated by using Vitek automated systems (bioMérieux).

**Results:** Most of these strains were isolated from blood (49%) and wound (40 %) samples. There was no glycopeptide resistance established from 276 strains. Susceptibility percents of these strains to linezolid and erythromycin were 97% and 16% respectively.

**Conclusions:** we believe that, informing physicians about antibiotic susceptibility patterns of methicillin resistant staphylococcus species will be helpful for effective treatment and control the spread of these infections. *J Clin Exp Invest 2012; 3(1): 71-74*

**Key words:** Antibiotic susceptibility in staphylococci, methicillin resistance

kalan koagülaz negatif stafilokok (KNS) türleri ise, geçmişte sadece flora elemanı olarak kabul edilirken, günümüzde özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında yer almakta ve önemleri giderek artmaktadır.<sup>1</sup>

Metisiline dirençli stafilokok suşlarının çoğu, beta-laktam yapısındaki antibiyotiklerin yanısıra

**Correspondence:** Dr. Jülide Sedef Göçmen

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara Email: jsedef@yahoo.com

Received: 12.01.2012, Accepted: 01.03.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

aminoglikozitler, kinolonlar ve klindamisin gibi diğer birçok antibiyotiğe de dirençlidirler. Bu durum bu mikroorganizmayla meydana gelen infeksiyonların tedavisini güçleştirmekte ve tek tedavi seçeneği glikopeptitler olmaktadır. Glikopeptitlerin yaygınlaşan kullanımı ile duyarlılığı azalmış suşlar veya glikopeptit direncini gündeme getirmiştir.<sup>1,2</sup>

İlk kez Japonya'dan Hiramatsu ve ark.<sup>3</sup> tarafından vankomisine orta düzeyde duyarlı [Minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) = 8 µg/ml] *S.aureus* suşunun bildirilmesiyle, literatüre "vancomycin-intermediate *S.aureus* (VISA, Mu50)" kavramı girmiştir.<sup>4</sup> Stafilokoklarda vankomisine azalmış duyarlılığı gösteren bir diğer tanım da heterorezistan-VISA (hVISA) tanımıdır. Stafilokoklarda, vankomisine orta düzeyde direncin nedeni, peptidoglikan biyosentezindeki değişikliğe bağlı olarak hücre duvarının kalınlaşması ve düzensiz hale gelmesidir.<sup>5</sup> Buna ek olarak, penisilin bağlayan protein 2 (PBP2) üretiminin aşırı artması ve PBP4 ekspresyonunun olmamasının da, direnç mekanizmasında etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>6-8</sup> Bugüne kadar saptanan ve farklı duyarlılık paternlerine sahip VISA izolatlarının, vankomisine uzun süre maruziyet sonrası ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.<sup>9,10</sup>

Metisilin direncinin varlığı tedavi başarısında önemli sorunlara yol açmakta ve tedavi maliyetlerini yükseltmektedir. Bundan dolayı hastanemizdeki yatan hastalardan bir yıllık sürede izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, Kasım 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında, yatan hasta örneklerinden izole edilen suşlardan metisiline dirençli 276 stafilokok suşu çalışmaya alınmıştır. Vücut sıvılarından örneklem alınması işlemi standart yöntemlerle yapılırken, yara örnekleri biyopsi ile alınan doku kültürleri olarak işleme alınmıştır. Metisilin direncini belirlemek için oksasilin diski kullanılmıştır. Suşların izole edildiği muayene maddelerinin kültürleri %5 koyun kanlı agar besiyerinde yapılmıştır. Bu besiyerinde üreyen betahemolizli koloniler Gram boyama yöntemi ile boyanmıştır. Preparatın incelemesinde gram pozitif kok saptananlara önce katalaz testi uygulandı. Pozitif saptanan suşlara tüpte koagülaz testi yapıldı. Koagülaz testi pozitif olan gram pozitif kokların türlerinin belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıkları için Vitek (bio-Merieux, Fransa) sistemi kullanılmıştır. Bu sistemle hVISA bulunan bir suş için E-test kullanılmıştır.

## BULGULAR

Metisiline dirençli 276 stafilokok suşunun 136'sı (%49) kandan, 110'u (%40) yara biyopsi materyalinden, 30'u diğer hasta örneklerinden izole edilmiştir. Metisiline dirençli 276 stafilokok suşunun izole edildikleri klinik örnekler ve tür dağılımı Tablo 1 de verilmiştir.

**Tablo 1.** Metisiline dirençli 276 stafilokok suşunun izole edildikleri klinik örnekler ve tür dağılımı.

Tür	Örnek										Toplam n	%
	Kan	Yara	İdrar	Balgam	Göz salgısı	BOS	Kateter	Serviks/üretra	Mide sıvısı			
<i>S.epidermidis</i>	60	52	4	1	2	1	3	2	1	126	46	
<i>S.hominis</i>	56	12	0	0	1	0	0	0	0	69	25	
Tiplendirilemeyen KNS	5	22	2	1	2	0	0	0	0	32	12	
<i>S.haemolyticus</i>	10	12	2	3	0	0	0	0	0	27	10	
<i>S.aureus</i>	1	8	0	0	0	3	0	0	0	12	4	
<i>S.saprophyticus</i>	2	1	2	0	0	0	0	0	0	5	2	
<i>S.warneri</i>	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	<1	
<i>S.cohnii</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	<1	
<i>S.lugdunensis</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	<1	
Toplam	n	136	110	10	5	5	4	3	2	1	276	
	%	49	40	4	2	2	1	1	<1	<1		

Tümü vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunan suşların 269'u (%97) linezolide, 152'si (%55) moksifloksasine, 136'sı (%49) gentamisine, 119'u (%43) fosfomisine, 110'u (%40) siprofloksasine, 106'sı (%38) fusidik aside, 100'ü (%36) klindamisine, 45'i (%16) eritromisine duyarlı bulunmuştur.

İzole edilen 276 stafilokok'un 44'ü PBP pozitif, 232'si PBP (mecA) pozitif bulunmuştur. Kandan izole edilen bir *S.aureus* suşu Vitek sistemi ile hVISA olarak değerlendirilince E-test uygulanarak vankomisine duyarlı olduğu belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının ve koagülaz negatif stafilokokların hastane infeksiyonlarında büyük pay sahibi oldukları bilinmektedir. Metisilin direncinin varlığı bu suşların tedavisinde önemli sorunlara yol açmakta ve tedavi maliyetlerini yükseltmektedir. Metisilin direncinde bölgesel farklılıklar görülebildiği gibi aynı hastanenin farklı birimlerinde bile farklı direnç oranları saptanabilir.<sup>11</sup> Bundan dolayı hastanedeki stafilokok suşlarının antimikrobiyal direnç durumlarını bilmek son derece önemlidir.

Kan düzey takibi yapılabilmesi ve daha ucuz olması nedeniyle vankomisin, teikoplaninden daha sık kullanılmasına rağmen teikoplanin MİK değerlerinin artması, vankomisin MİK değerlerinin aynı kalması dikkat çekicidir. Daha önce yayımlanan bir çalışmada da benzer şekilde uzun vankomisin tedavisi alan hastalarda vankomisin duyarlılığı korunurken, teikoplanin duyarlılığının azaldığı bildirilmiştir.<sup>12</sup> Derbentli<sup>13</sup>'nin derlemesinde de vankomisine duyarlı, ancak teikoplanine duyarlılığı azalmış suşlara giderek artan sıklıkta rastlandığı belirtilmektedir. Çalışmamızda metisilin dirençli stafilokok suşlarının tümü vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuş, Vitek sistemi ile orta duyarlı bir suşa rastlanmış, fakat E-test ile duyarlı bulunmuştur.

Vankomisin orta düzeyde duyarlı olduğu *S.aureus* (VISA) vankomisin MİK düzeyi 4-8 µg/ml ve vankomisin dirençli *S.aureus* (VRSA) MİK düzeyi >16 µg/ml olarak tanımlanır. VISA suşları linezolid, kloramfenikol, gentamisin, rifampisin, trimetoprim-sulfometakzazol(TMP-SMX) ve tetrasikline değişen derecelerde duyarlılık gösterebilir. VISA ve VRSA suşları genellikle linezolid, kinupristin/dalfopristin ve daptomisine de duyarlıdır. Bu türlerin tedavisinde kombine tedavi protokollerinin uygulanması gerekir. Çalışmamızda Metisilin Dirençli *S.aureus* (MRSA) ve Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS) suşlarında linezolide direnç saptanmadığı gibi yurt içinde yapılan çalışmalarda da meti-

siline dirençli stafilokok suşlarında linezolide direnç bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Kanan ve ark.<sup>14</sup> Gram pozitif koklara karşı linezolidin in-vitro aktivitesini değerlendirdikleri çalışmada tüm suşların linezolide duyarlı olduğunu ve linezolid için MİK90 değerlerinin MRSA suşlarında 2 µg/ml, MRKNS suşlarında ise 1 µg/ml olduğunu bildirmişlerdir.

Kinolonlar geniş antibakteriyel spektrumları, gastrointestinal sistemden iyi emilimi ve iyi doku dağılımı nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahiptir. Son yıllarda MRSA suşlarında kinolonlara karşı direncin arttığı gözlenmiştir. Diler ve ark.<sup>15</sup> 1998'de MRSA ve Metisilin Duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşlarında siprofloksasine direnci sırasıyla %32 ve %11 oranında bildirirken, Altun ve ark.<sup>16</sup> (2003) %63 ve %3, Arıdoğan ve ark.<sup>17</sup> %76 ve %8, Ergin ve ark.<sup>18</sup> 2005'de %95.4 ve %8.5 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada moksifloksasine %55, siprofloksasine %60 direnç bulunmuştur.

Bu araştırma sonucunda test edilen suşlarda vankomisin ve teikoplanine direnç olmaması oldukça sevindiricidir. Klinisyenlere bu tür geri bildirimlerin yapılması metisilin dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde uygun antibiyotik kullanımı ve tedavide doğru antibiyotik seçimi için yol gösterici olacaktır düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Gemmel CG. Glicopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*: is it a real threat? J Infect Chemother 2004;10(2):69-75.
2. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(11):7687-92.
3. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997;40(1):135-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory capacity to detect antimicrobial resistance. MMWR 1998;48(10):1167-71.
5. Appelbaum PC. MRSA - the tip of the iceberg. Clin Microbiol Infect 2006;12(Suppl 2):3-10.
6. Moreira B, Boyle-Vavra S, de Jonge BL, Daum RS. Increased production of penicillin-binding protein 2, increased detection of other penicillin-binding proteins, and decreased coagulase activity associated with glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1997;41(8):1788-93.
7. Finan JE, Archer GL, Pucci MJ, Climo MW. Role of penicillin-binding protein 4 in expression of vancomycin resistance among clinical isolates of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(11):3070-5.

8. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. Clin Infect Dis 2007;45(Suppl 3):171-6.
9. Sancak B. *Staphylococcus aureus*'ta metisilin ve vankomisin direnci. Hacettepe Tıp Derg 2007;38(3):127-34.
10. Rahman M. Alternatives to vancomycin in treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. J Antimicrob Chemother 1998;41(3):325-8.
11. Fluit AC, Welders CLC, Verhoef J, Schimitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3.051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 University hospitals participating in the European SENTRY Study. J Clin Microbiol 2001;39(10):3727-32
12. Johnson AP, Uttley AH, Woodford N, George RC. Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem. Clin Microbiol Rev 1990;3(3):280-91.
13. Derbentli Ş. Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):54-60.
14. Kanan B, Akşit F, Kiremitçi A. Gram pozitif koklara karşı linezolidin in vitro aktivitesinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2006;36(1):25-30.
15. Diler Kocabeyoğlu Ö. Değişik kaynaklardan izole edilen 1200 stafilokok suşunun türlerle ve metisilin direncine göre dağılımı ile beta-laktam dışı bazı antibiyotiklere duyarlılık oranları. KLİMİK Derg 1998; 11(1): 112-5.
16. Altun B, Kocagöz S, Hasçelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33(1):8-11.
17. Arıdoğan A, Atasever L, Bal Ç. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere dirençleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(1):20-3.
18. Ergin A, Erciş S, Hasçelik G. Metisiline-dirençli ve -duyarlı *Staphylococcus aureus* kökenlerinde siprofloksasin direnci; klinik ve örneklere göre dağılımı. İnfek Derg 2005; 19(2): 215-8.