

On Yıllık Dönemde *S.aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumundaki Değişim

The Change of Antibiotic Resistance in S. aureus Strains within Ten Year Periods

Metin Doğan, Bahadır Feyzioğlu, Mahmut Baykan

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ad, Konya

Özet

Amaç: *S.aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlarda metisiline direncin araştırılması tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı kriterdir. Bu çalışmada, laboratuvarımızda soyutladığımız *S.aureus* suşlarının yıllara göre metisiline ve diğer antibiyotiklere direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2001 – Aralık 2002 tarihleri ile Ocak 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen, yatan hastalardan alınmış çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *S.aureus* suşlarının yıllara göre metisilin ve diğer antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada 2001-2002 yıllarında 1160 *S.aureus* izolatu değerlendirilirken, 2011-2012 yıllarında 924 *S.aureus* izolatu değerlendirilmiştir. 2001-2002 yıllarında %49.1 oranında metisilin rezistansı gözlenirken, 2011-2012 yıllarında %37.3 oranında metisilin rezistansı gözlemlenmiştir. 2001-2002 yıllarında vankomisin ve teikoplanine karşı direnç gözlenmezken, 2011-2012 yıllarında 6 (%1.7) izolatta direnç gözlenmiştir. 2011-2012 yıllarına linezolid, mupirosin ve tigecikline karşı direnç belirlenmemiştir.

Sonuç: *S.aureus*'a bağlı enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik kullanımı ve hastane enfeksiyonlarının kontrolü yönünden hastanelerin kendi direnç profillerini belli aralıklarla gözden geçirmelerinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

AnahtarKelimeler: *Staphylococcus aureus*, antibiyotikler, metisilin, direnç

Abstract

Objective: Investigation of the methicillin-resistance is a criterion to helpful in therapeutic management of infections caused *S.aureus*. In this study, it's aimed to determine of resistance rates against methicillin and other antibiotics in *S. aureus* strains isolated in laboratory within the ten years retrospectively.

Method: Rates of resistances against methicillin and other antibiotics were retrospectively evaluated in the *S. aureus* strains isolated in the Laboratory of Medical Microbiology of Necmettin Erbakan Medical Faculty Hospital from various clinical specimens taken from hospitalized patients between January 2001 and December 2002, and between January 2011 and December 2012

Results: In this study, 1160 *S. aureus* isolates that isolated between 2001 and 2002, and 924 *S. aureus* isolates that isolated between 2011 and 2012 were evaluated. While methicillin resistance rates were observed as 49.1% between 2001 and 2002, it was observed as 37.3% between 2011 and 2012. While resistance against vancomycin and teicoplanin was not observed in 2001-2002 years, resistance against these antibiotics in the 6 (1.7%) isolates has been observed in 2011-2012 years. Resistance against linezolid, and tigecycline, and mupirocin were not determined in 2011-2012 years.

Conclusion: It is concluded that it would be appropriate to be periodically reviewed the resistance profiles of hospitals in terms of control of nosocomial infection and in the use of antibiotics in treatment of infections associated with *S. aureus*.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, antibiotics, methicillin, resistance

Giriş

S.aureus suşları çeşitli enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Hastane kökenli enfeksiyon etkeni olmaları bakımından, metisiline ve bununla birlikte birçok antibiyotiğe direnç geliştirmeleri bu bakterileri daha da önemli kılmaktadır. Bu bakteriler birçok antibiyotiğe direnç geliştirirken glikopeptid antibiyotiklere direnç henüz nadirdir (1). Yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımı dirençle birlikte birçok sonucu da beraberinde getirmektedir (2). Enfeksiyonun klinik bulgularının olduğu durumlarda, etken patojen tespit edilene kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Ampirik tedavi düzenlenmesinde etken olabilecek mikroorganizma-

nın duyarlılık paternlerinin ve hastane enfeksiyon süreyans verilerinin bilinmesi gerekmektedir (2). Bu çalışmada laboratuvarımızda soyutlanan *S.aureus* suşlarının on yıl öncesine göre metisiline ve diğer antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Ocak 2001 – Aralık 2002 tarihleri ile Ocak 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen, yatan hastalardan alınmış çeşitli klinik

örneklerden soyutlanan *S.aureus* suşlarının yıllara göre metisilin ve diğer antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Laboratuvarımıza gelen örneklerin kanlı agar ve EMB agara ekimleri yapılmış ve 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Kanlı agarda beta hemoliz yapan ve gram boyama ile gram pozitif kok olduğu tesbit edilen kolonilerin katalaz testleri yapılmıştır. Katalaz olumlu kolonilerin lam aglütinasyon yöntemi ile koagülaz deneyleri yapılmıştır. Koagülaz olumlu tipik görünümlü Gram pozitif koklar *S.aureus* olarak değerlendirilmiştir (3). Ocak 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında izole edilen suşlar ayrıca otomatize sistem (Vitek-2, BioMerieux, Fransa) ile tanımlanmıştır. Ocak 2001 – Aralık 2002 tarihleri arasında antibiyotik duyarlılıkları CLSI (NCCLS) kriterlerine uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Mueller-Hinton Agar besiyerinde, 0.5 McFarland standardına eşdeğer koloni süspansiyonu ile yapıldı ve 35 derecede 18-24 saat inkübe edildi (4). Ocak 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında antibiyotik duyarlılıkları otomatize sistem (Vitek-2, BioMerieux, Fransa) ile CLSI kriterlerine göre yapılmıştır (5). Vankomisin ve teikoplanin direnci gözlenen suşlar E test yöntemi ile yeniden değerlendirilmiştir. Metisilin direnci ile ilgili iki yüzde arasındaki farkın önemlilik kontrolü istatistiki olarak (t testi) değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmada 2001-2002 yıllarında 1160 *S.aureus* izolatu değerlendirilirken, 2011-2012 yıllarında 924 *S.aureus* izolatu değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede 2001-2002 yıllarında 570 (%49.1) *S.aureus* izolatında metisilin direncinin olduğu gözlenirken, 2011-2012 yıllarında 345 (%37.3) *S.aureus* izolatında metisilin direncinin olduğu gözlenmiştir. 2001-2002 yıllarında vankomisin ve teikoplanine karşı direnç gözlenmezken, 2011-2012 yıllarında 6 (%1.7) izolatta direnç gözlenmiştir. 2011-2012 yıllarında linezolid, mupirosin ve tigesikline karşı direnç belirlenmemiştir. Hastalardan izole edilen metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA) ve metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç durumu Tablo 1'de gösterilmiştir. Metisilin direnci ile ilgili iki yüzde arasındaki

fark istatistiki olarak, %95 güvenlik aralığında ($t=0,0182$, $tt=1,960$, $P>0,05$) anlamsız bulundu.

Tartışma

Hastane kökenli enfeksiyon etkeni olarak *S.aureus* halen gündemdeki yerini korumaktadır. Metisilin direncinin varlığında bu bakterilerin birçok antibiyotiğe dirençli olduğu gözlenmektedir. Bu bakterilerin yapmış olduğu enfeksiyonlarda antibiyotik direnç profillerinin bilinmesi ampirik tedavi planlaması açısından önemlidir.

Metisilin direnç oranlarının bildirildiği çeşitli çalışmalar yayınlamıştır. Yıldırım ve ark. (6) 124 *S.aureus* suşunun 45 (%36)'inin, Altıparlak ve ark.(7) 83 *S.aureus* suşunun 48 (%58)'inin, Yazgı ve ark.(8) 182 *S.aureus* suşunun 66 (%36,3)'inin metisiline dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Küçükateş ve ark.(9) dört cerrahi merkezden gelen örneklerden 83 *S.aureus* suşu incelemişler, 71'ini metisilin dirençli olarak saptamışlardır. Kurutepe ve ark. (10) izole ettikleri 814 *S.aureus* suşunun 264'ünde (%32.4) metisiline direnç belirlemişlerdir. Çeşitli merkezlerde izole edilen MSSA ve MRSA suşlarının antibiyotik direnç durumu Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu çalışmada metisilin direnç oranları diğer çalışmalardakine benzemektedir (6,8,10,12-14,16,17,20). Ordu'da yapılan bir çalışmada, *S.aureus* suşlarında yıllara göre metisiline direnç oranları; 2008 yılında % 35.1, 2009 yılında % 29.3, 2010 yılında % 24.4, 2011 yılında % 20.4 ve 2012 yılında % 18.5 olarak bildirilmiştir (11). Ordu'da yapılan bu çalışmada yıllara göre metisilin direnç oranlarının düştüğü görülmektedir. Bu çalışmada da benzer şekilde metisilin direnç oranı düşmüştür. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 2'de özetlenen çalışmalarda görüldüğü gibi *S.aureus* izolatlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları bölgelere göre değişebilmektedir. Ampisiline karşı direnç oranları bütün çalışmalarda yüksek gözlenmekte olup, bu çalışmada da benzer şekilde direnç oranı yüksek bulunmuştur. Eritromisin direnç oranları ise MRSA için %92-36 arasında gözlenirken, bu çalışmada %41 oranında direnç gözlenmiştir. Bu oranlar MSSA için ise %2-20 arasında iken bu çalışmada %18 olarak bulunmuştur.



Tablo 1. Yatan hastalardan izole edilen MSSA ve MRSA suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç durumu.

YILLAR	2001-2002		2011-2012	
İzole edilen mikroorganizma	MSSA n (%)	MRSA n (%)	MSSA n (%)	MRSA n (%)
Vankomisin	0	0	0	6 (%1.7)
Teikoplanin	0	0	0	6 (%1.7)
Ampisilin	387 (%65.6)	-	416 (%71.8)	-
Ampisilin/ sulbaktam	142 (%24.1)	-	-	-
Eritromisin	121 (%20.5)	386 (%67.7)	104 (%18.0)	141 (%40.9)
Gentamisin	73 (%12,4)	347 (%60.9)	17(%3.0)	168 (%48.7)
Kinolon	72 (%12.2)	342 (%60.0)	12 (%2.1)	213 (%61.7)
Tetrasiklin	152 (%25.7)	361 (%63.3)	96 (%16.6)	215 (%62.3)
Klindamisin	113 (%19.2)	345 (%60.5)	39 (%6.7)	146 (%42.3)
Trimetoprim/ sülfametoksazol	76 (%12.9)	235 (%41.2)	18 (%3.1)	64 (%18.5)
Kloramfenikol	58 (%9.8)	175 (%30.7)	-	-
Rifampisin	47 (%8.0)	324 (%56.8)	58 (%10.0)	197 (%57.1)
Toplam (%)	590 (%50.9)	570 (%49.1)	579 (%62.7)	345 (%37.3)

MRSA: Metisilin Dirençli *S. Aureus*, MSSA: Metisilin Duyarlı *S. aureus*

Gentamisin, kinolon, tetrasiklin, klindamisin, trimetoprim/ sülfametoksazol ve rifampisine karşı direnç oranları da benzer şekilde diğer çalışmaların direnç oranlarının aralarında bir değerde gözlenmiştir. Linezolide karşı diğer çalışmalardakine benzer şekilde direnç gözlenmezken bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak 2011-1012 yıllarında vankomisin ve teikoplanine karşı direnç bulunmuştur. Bu antibiyotiklere 2001-2002 yıllarında direnç gözlenmediği halde 2011-1012 yıllarında %1.7 oranında direnç gözlenmiştir. Bu durum dirençli suşlara karşı ampirik tedavide bu ilaçların sık kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Metisilin direnç oranlarında düşüş de dikkate alındığında, 2001-2002 ve 1011-1012 yılları karşılaştırıldığında, genel olarak antibiyotiklere karşı direnç oranlarında bir düşüş görülmektedir. Bu düşüş klindamisin, gentamisin ve trimetoprim/ sülfametoksazol için daha aşikar bir şekilde gözlenmektedir. Bu durum özellikle idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde

bu antibiyotiklerin da az tercih edilmesinden kaynaklanabilir.

Hastanemizde yaklaşık on yıldır kısıtlı antibiyotik duyarlılık bildirimini yapılmaktadır. Ayrıca enfeksiyon kontrol komitesi de çalışmaları ile antibiyotik kullanımında etkin bir rol almaktadır. Bu bakteriye karşı antibiyotik direnç oranlarının düşmesinde bu durumun rol aldığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, *S.aureus*'a bağlı enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik kullanımı ve hastane enfeksiyonlarının kontrolü yönünden hastanelerin kendi direnç profillerini belli aralıklarla gözden geçirmeleri ve tedavide uygun antibiyotik kullanılması yönünde tedbirlerin alınmasının faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

Tablo 2. Çeşitli merkezlerde izole edilen MSSA ve MRSA suşlarının antibiyotik direnç durumu.

Kaynak	MRSA(%)/ MSSA	Vankomisin	Linezolid	Teikoplanin	Ampisilin	Eritromisin	Gentamisin	Kinolon	Tetrasiklin	Klindamisin	Trimetoprim/ sülfametoksa-	Rifampisin
Gürsoy ve ark. (12)	MRSA(%32)	0	-	-	100	85	70	90	60	50	15	80
	MSSA	0	-	-	90	2	5	5	21	5	1	5
Güngör ve ark.(13)	MRSA(%32)	0	0	-	0	84	84	81	95	70	74	23
	MSSA	0	0	-	71.8	13	4	4	17	3	1	0
Parlak ve ark.(14)	MRSA(%32)	0	0	0	100	50	66	55	8	21	30	52
	MSSA	0	0	1	100	10	0	0	0	4	7	0
Dünder ve ark.(15)	MRSA(%23)	0	0	0	-	36	89	92	89	23	3	90
	MSSA	0	0	0	-	8	1	3	19	3	<1	6
Duman ve ark.(16)	MRSA(%36.4)	0	-	0	100	58.7	41.3	66.6	-	36.5	20.6	61.9
	MSSA	0	-	0	78.2	6.4	8.2	5.4	-	6.4	1.8	15.5
Haznedar- roğlu ve ark.(17)	MRSA(%45,6)	0	0	0	100	78	83.9	79.6	83.9	58.6	15.6	-
	MSSA	0	0	0	86	14.9	3.2	5.0	15.3	5.9	9.9	-
Yaman ve ark.(18)	MRSA(-)	0	-	0	100	70	62	88	90	12	6	-
	MSSA	0	-	0	84	20	4	6	10	6	6	-
Güler ve ark.(19)	MRSA	0	-	0	-	77	84	-	-	73	1	90
Çıtak ve ark.(20)	MRSA(%35.6)	0	-	-	-	91.7	90.5	87	-	-	-	-
Bu çalış- ma 2011- 2012	MRSA(%37.3)	1.7	0	1.7	-	40.9	48.7	61.7	62.3	42.3	18.5	57.1
	MSSA	0	0	0	71.8	18	3	2.1	16.6	6.7	3.1	10

MRSA: Metisilin Dirençli *S. Aureus*, MSSA: Metisilin Duyarlı *S. aureus*

Kaynaklar

1. Cengiz AT: Staphylococcus, " Ustaçelebi Ş (ed): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" s.340-6, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
2. Çetinkaya Şardan Y: Antibiyotik Kullanımının Temel İlkeleri, " Uzun Ö, Ünal S (ed): Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları (I)" s.93-101, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2001).
3. Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 3. baskı, s.495-523, Barış Yayınları, İzmir (2003).
4. National Committtee for Clinical Laboratory Standards. Performance standarts for antimicrobial susceptbility testhing. Eleventh Informational Supplement, NCCLS Document M100-S11. NCCLS 2001, Wayne, PA.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptbility testing; Seventeenth informational supplement. M100-S17.CLSI 2010, Wayne, PA.



6. Yıldırım F, Şengöz G, Ürkmez K, Nazlıcan Ö: Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilococcus aureus Suşlarının Fusidik Asit Ve Diğer Antimikrobiklere Direncin Araştırılması, ANKEM Derg 2002;16(2):101-5.
7. Altıparlak Ü, Uslu H, Ekrem K, Aktaş F: Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilococcus aureus Suşlarında Antibiyotik Direnci, ANKEM Derg 2002; 16(1):69-72.
8. Yazgı H Ertek M, Aktaş O: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Stafilococcus aureus suşlarının fusidik aside duyarlılıklarının araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2003; 33: 12-5.
9. Küçükateş E, Kocazeybek B, Karayel N, Ayyıldız A Ordu A, Gülsoy O: Stafilococcus aureus Suşlarının Kinolonlara Duyarlılıkları, Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2003; 33: 16-8.
10. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Teker A, Özbakkaloğlu B. Metisiline-dirençli ve duyarlı Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. İnfeksiyon Dergisi 2007; 21 (4): 187-91.
11. Çetinkol Y, Çakır FÖ, Enginyurt Ö. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında metisiline direncin yıllara göre değişimi. ANKEM Derg 2013;27(1):38-42.
12. Gürsoy NC, Ersoy Y, Günel S, Kuzucu Ç. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2009;23(1):26-29.
13. Güngör S, Uzun BK, Yurtsever SG, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg 2012;26(4):171-5.
14. Parlak M, Çıkman A, Gündüoğlu H, Berktaş M. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında metisilin ve diğer antibiyotiklere direnç. Türk Klinik Laboratuvar Dergisi 2012; 3 (1): 6-10.
15. Dündar D, Tamer GS. Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları: Üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg 2009;23(1):8-12.
16. Duman Y, Serindağ A, Tekerekoğlu MS. Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus'ların antimikrobiyallere direnç durumu. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;16 (3):145-8.
17. Haznedaroğlu T, Öncül O, Hoşbul T, Çavuşlu Ş, Baylan O, Özyurt M. Yatan hastalardan soyutlanan Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci: Üç yıllık trend. TAF Prev Med Bull 2010; 9(6):585-90.
18. Yaman G, Çıkman A, Berktaş B, Parlak M, Gündüoğlu H, Karahocagil MK. Hastane kökenli Staphylococcus aureus izolatlarında mlsb, fusidik asit ve diğer antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg 2010;24(3):130-5.
19. Güler İ, Kılıç H, Atalay MA, Perçin D, Erçal BD. Metisilin dirençli Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Dicle Tıp Derg 2011; 38 (4): 466-70.
20. Çıtak S, Karaçocuk E. Hastane ve toplum kaynaklı metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2004;26 (1): 13 – 7.

