

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOK SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Arif Kapuağası* • Canan Ağalar* • Cihat Diri* • Nalan Apaydın*
Rüçhan Türkyılmaz*

ÖZET

Ciddi enfeksiyon etkenleri arasında yer alan stafilocoklarda giderek artan oranlarda görülen metisilin direnci önemli bir sorundur. Metisiline Rezistan Staphylococcus Aureus (MRSA) epidemilere yol açabilen önemli bir nosokomiyal enfeksiyon etkenidir. Ayrıca nosokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında koagülaz negatif stafilocokların önemi her geçen yıl giderek artmaktadır.

Bu çalışmada, 1995 ve 1996 yılları arasında SSK Ankara Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından altı farklı klinikte yatan 103 hastadan alınan toplam 107 klinik örnekten izole edilen stafilocok suşlarında metisilin direnci ve bu dirençli suşların antibiyotik duyarlılıkları incelendi. Metisilin direnci koagülaz (+) stafilocoklarda %35, koagülaz (-) stafilocoklarda ise %50 oranında saptandı. Yoğun bakım ünitesinde ise MRSA oranı en yüksekti (%52). Tüm stafilocok suşları vankomisine duyarlı idi.

Anahtar Kelimeler: Metisilin direnci, staphylococcus aureus, koagülaz (-) stafilocok

SUMMARY

Methicillin Resistance in Staphylococcus Spec

Methicillin resistance in staphylococcus species is a problem with growing importance. Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) is an etiological agent for nosocomial infections that can cause severe hospital epidemics. Coagulase-negative staphylococci are also causative agents for nosocomial infections that has gained importance in recent years.

In this study, we examined the methicillin resistance and antibiotic susceptibility patterns of staphylococcus isolates from 107 clinical specimens obtained from 103 patients in six different departments of our hospital between 1995 and 1996. Methicillin resistance was found 35% for coagulase-positive staphylococci and 50% for coagulase-negative staphylococci. Proportion of MRSA was the highest (52%) in Intensive Care Unit. All of the staphylococcus isolates were sensitive to vancomycin.

Key Words: methicillin resistance, Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococcus

İlk olarak 1881 yılında İskoçyalı cerrah Alexander Ogston tarafından tanımlanan stafilocoklar o dönemde çok ağır seyreden, tedavisi güç, ölümcül enfeksiyonlara neden olmaktadır. Penisilinin bulunmasıyla stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. Ancak penisilinin yaygın kullanıma girmesiyle birlikte penisilinaz üreten stafilocok suşları ortaya çıkmıştır. İlk penisilinaz üreten stafilocok suşu 1944'de Kirby tarafından bildirilmiştir. Bu tarihten itibaren penisilin direnci giderek artmış, yanı sıra eritromisin, tetrasiklin, streptomisin gibi antibiyotiklere de direnç geliştiği belirtilmiştir (1).

1960 yılında metisilin ve daha sonra da diğer penisilinaz dirençli penisilinlerin kullanıma girmesiyle birlikte stafilocokal enfeksiyonların tedavisinde ikin-

ci önemli aşama kaydedilmiştir. Ancak çok kısa bir süre içinde 1961'de İngiltere'de ve 1962 yılında da Fransa'da (Chabber ve Baudens) metisiline direnç bildirilmiştir (2). Antibiyotiklerin tıpta kullanılmaya başlamasından itibaren dirençli bakteri enfeksiyonları klinik açıdan olduğu kadar ekonomik açıdan da büyüyen bir sorun haline almıştır.

Koagülaz (+) ve koagülaz (-) metisiline dirençli stafilocoklar tüm dünyada hastane enfeksiyonlarındaki en büyük sorunlardan biridir. Fransız hastanelerinde yapılan çalışmalarda 1964'den 1990 yılına kadarki dönemde MRSA oranının %31'den %45'e çıktığı bildirilmiştir (2). Günümüzde de bir çok Batı Avrupa ülkelerinde MRSA prevalansının %15 ile %40'a kadar artan oranlarda olduğu saptanmıştır (3). İtalya'da yapı-

* SSK Ankara Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

lan çalışmalarda oxasilin dirençli stafilocok oranının 1981'de %6'dan, 1986'da %26'ya, 1991'de ise %40'a yükseldiği bildirilmiştir (4). National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) verilerine göre 1974 yılında MRSA oranı %2.4 iken, 1991'de bu oranın %29'a çıktığı, yani on kattan fazla artış olduğu yayınlanmıştır (5). Türkiye'den bildirilen çeşitli çalışmalarda saptanan MRSA oranları %16 ile %38 arasında değişmektedir (1).

Bu çalışmada SSK Ankara Dışkapı Eğitim Hastanesinde altı farklı klinikte yatmakta olan 103 hastadan değişik bölgelerden alınan kültürlerde üreyen 107 stafilocok suşunda metisilin direnci, bunların kliniklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 1995 ile 1996 yılları arasında kliniğimizde çeşitli örneklerden izole edilen toplam 107 stafilocok spp. değerlendirmeye alındı. Klinik örneklerin kliniklere göre dağılımı: İnfeksiyon hastalıkları kliniğinden 63, reanimasyondan 14, kalp damar cerrahi kliniğinden 10, ortopedi kliniğinden 8, dahiliye kliniğinden 8, nefroloji kliniğinden 4 suş ile çalışıldı. Bunlar koagülaz (+) ve koagülaz (-) olmak üzere iki gruba ayrılarak metisiline direnç oranları, dirençli suşların imipenem, sulbaktam-ampisilin, siprofloksasin, rifampisin, amikasin, vankomisine karşı direnç oranları ve kliniklere göre dağılımı araştırıldı. Ayrıca MRSA suşlarının kültür örneğinin alındığı yere göre dağılımı da incelendi.

Stafilocok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları %4 NaCl içeren Mueller-Hinton besiyerinde National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerine uygun olarak, metisilin direnci 1 mcg oksasilin diskleri kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı.

BULGULAR

107 klinik örneğin %53'ü (57/107) koagülaz (+) stafilocok, bunların da %35'i (20/57) metisiline dirençliydi. Tüm örneklerin %47'si (50/107) ise koagülaz (-) stafilocok ve bunlarında %50'si (25/50) metisiline dirençliydi.

Stafilocok suşlarının kliniklere göre dağılımı ve metisiline direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir. MRSA en çok reanimasyon kliniğinde saptanmıştır. Metisiline dirençli koagülaz (+) suşların %35'i rifampisin'e, %55'i siprofloksasin'e, %65'i sulbaktam ampisilin'e (SAM), %65'i imipenem'e, %50'si amikasin'e duyarlı bulunurken vankomisin direnci saptanmadı (Tablo 2). Metisilin dirençli koagülaz (-) stafilocokların %36'sı rifampisine, %64'ü siprofloksasine, %80'i sulbaktam ampisiline, %88'i imipeneme, %52'si amikasine duyarlı bulunurken vankomisin direnci saptanmadı (Tablo 3).

MRSA suşlarının kültür örneğinin alındığı yere göre dağılımı ise Tablo 4 'de gösterilmiştir. MRSA suşları %70 oranında yaradan ve kateterlerden izole edilmiştir. Kan kültüründen izole edilen 4 suşun biri nefroloji kliniğinden, biri reanimasyondan, iki tanesi infeksiyon hastalıkları kliniğinde yatan hastalardan alınan kültürlerden elde edilmiştir.

Tablo 1: Stafilocok suşlarının kliniklere göre dağılımı ve metisilin direnç oranları.

Klinik	Örnek Sayısı (n:107)		Koagülaz(+) stafilocok (n:57)		MRSA (n:20)		Koagülaz (-) stafilocok (n:50) (n:25)		Koagülaz (-) metisilin dirençli stafilocok	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
İnfeksiyon Hastalıkları	63	59	30	48	5	17	33	52	16	48
Anestezi Reanimasyon	14	13	12	86	8	67	2	14	2	100
Kalp-Damar Cerrahi	10	9	5	50	3	60	5	50	3	60
Ortopedi	8	7	3	38	0	0	5	63	3	60
Dahiliye	8	7	4	50	2	25	4	50	1	25
Nefroloji	4	4	3	75	2	50	1	25	0	0
Toplam	07	100	57	53	20	35	50	7	25	50

Tablo 2: MRSA suşlarının antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik	Direnç	
	sayı	%
imipenem	7	35
SAM *	7	35
SIP **	9	45
Rifampisin	13	65
Amikasin	10	50
Vankomisin	-	-

*SAM: Sulbaktam-Ampisilin

**SIP: Siprofloksasin

Tablo 3: Metisilin dirençli koagülaz (-) stafilokokların antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik	Direnç	
	sayı	%
İmipenem	3	12
SAM*	5	20
SIP**	9	36
Rifampisin	16	64
Amikasin	12	48
Vankomisin	0	0

*SAM: Sulbaktam-Ampisilin

**SIP: Siprofloksasin

Tablo 4: Kültür örneğinin alındığı yere göre MRSA suşlarının dağılımı

Alındığı yer	Sayı	%
Yara	7	35
Katater	7	35
Kan	4	20
İdrar	1	5
Perikardi mayı	1	5
Toplam MRSA	20	100

TARTIŞMA VE SONUÇ

MRSA tedavisi güç, nozokomiyal epidemilere yol açabilen bir patojen olması nedeniyle, tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunudur. Nozokomiyal MRSA oranı genel olarak artış göstermekle birlikte MRSA suşlarının hastanelere göre dağılımı homojen değildir. Yatak kapasitesi ile MRSA suşlarının sıklığının orantılı olduğu saptanmıştır. Amerika'da yapılan bir araştırmada; 200'den az yatak kapasiteli hastanelerde *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnç oranı %14.9 iken, 500 ve daha çok yatak kapasiteli hastanelerde ise belirgin bir artış göstererek %38.3'e çıktığı bildirilmiştir(5,6). SSK Ankara Eğitim Hastanesinin yatak kapasitesi 943'dür. Saptadığımız MRSA ora-

nı yukarıdaki literatür sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

MRSA, Danimarka (%0.1), İsveç (%0.3) ve Hollanda'da (%1.5) çok düşük oranlarda bildirilmiştir (7). Bu ülkelerde oranların düşük oluşu yoğun bir şekilde etken mikroorganizmayı araştırma ve kontrol etmeye yönelik stratejilerin uygulanmasına bağlanmıştır. Benzer şekilde 1991 ile 1995 yılları arasında Belçika'da uygulanan etkin infeksiyon kontrolü ile 1994 öncesi nozokomiyal *S. aureus* suşlarında %25.1 olarak tespit edilen MRSA oranı %21.3'a indirilmiştir (3,7).

CDC (Center for Disease Control) tarafından A.B.D.'de nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen stafilokok suşlarının metisilin direnci 1970'li yıllarda %3 - 5 iken, 1990'da %18'e yükseldiği ve bu oranın yoğun bakım ünitelerinde daha yüksek (%22) olduğu bildirilmiştir (6). Çalışmamızda da genelde MRSA oranı %35 iken, yoğun bakım ünitesinde bu oran %67 olarak saptandı.

Bir çok çalışmada metisilin dirençli stafilokok enfeksiyonlarında vankomisine direnç saptanmadığı belirtilmiştir. Ancak koagülaz (-) stafilokoklarda teikoplanine düşük düzeyli bir direnç gösterilmiştir (8). İtalya'da yapılan diğer bir çalışmada metisilin dirençli stafilokok suşlarının tümünün vankomisin ve teikoplanine'e duyarlı olduğu bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda metisiline dirençli tüm stafilokok suşları içinde vankomisine direnç saptanmadı.

Türkiye'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1994 verilerine göre metisilin direncinin koagülaz (+) stafilokoklarda %32, koagülaz (-) stafilokoklarda ise %41 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca değişik bölgelerde ve farklı zamanlarda yapılan diğer çalışmalarda ise MRSA sıklığı; GATA - Ankara %16 (1990), İzmir SSK Buca Hastanesi %36 (1992), Samsun 19 Mayıs Üniversitesi %37 (1992), GATA - İstanbul %38.6 (1994), İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi %33 (1995), Gaziantep Üniversitesi %34 (1995) olarak tespit edilmiştir (1). Çalışmamızda da koagülaz (+) stafilokoklarda %35, koagülaz (-) stafilokoklarda ise %50 metisilin direnci saptandı.

MRSA suşlarının diğer antibiyotiklere de yüksek oranda dirençli olduğu birçok araştırmada bildirilmiştir. Rifampisin için MRSA suşlarının direnç oranı; Fransa'da %54.4, Almanya'da %14, Hollanda'da %44.4, İtalya'da %57.9, bizim çalışmada ise %65, siprofloksasin için; Fransa'da %96, Almanya'da %93, İtalya'da %83, Hollanda'da %55.5, Türkiye'den bildirilen %45, bizim çalışmada ise %45, sulbaktam-ampisilin için; Türkiye'den bildirilen %10, bizim çalışmada %35, imipenem için; Türkiye'den bildirilen %14, bizim çalışmada %35, amikasin için; Türkiye'den bildirilen %9, bizim çalışmada ise %50 gibi yüksek rakamlar tespit edilmiştir (1,7,10). MRSA enfeksiyonları-

nın tedavisinde vankomisin ilk seçenektir. Halen vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* bildirilmemiştir. Diğer bir glikopeptid antibiyotik teikoplanin de MRSA infeksiyonlarında etkilidir. MRSA suşlarında beta-laktam antibiyotikler invitro duyarlı bile saptansa kullanılmaları önerilmemektedir. Rifampisin stafilkoklara bakterisidal etkilidir, ancak MRSA tedavisinde tek başına kullanılması önerilmez. Başlangıçtaki vankomisin tedavisine yanıt vermeyen durumlarda, tedaviye rifampisin eklenebilir. Invitro duyarlılık belirlendikten sonra kotrimaksazol, siprofloksasin de kullanılabilir ajanlardır (11).

KAYNAKLAR

1. Çetinkaya Y, Ünal S. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: Epidemiyoloji ve kontrol. *Flora* 1996;1;3 (ek):3-16
2. Richet H, Wiesel M, Le Gallou F, Andre-Richet B, Espaze E, the Association des Pays de la Loire pour l'Éviction des Infections Nosocomiales. MRSA Control in Hospitals: the French experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:509-511.
3. Struelens MJ, Ronveaux O, Jans B, Mertens R, the Groupement pour le Dépistage, l'Étude et la Prévention des Infections Hospitalières. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemiology and control in Belgian hospitals, 1991 to 1995. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:503-508.
4. G.C.Schito, A.Pesce, E.A.Debbia, Problems in Antibacterial Resistance in the Mediterranean Countries. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy, 24-29 May 1992, Athens-Greece, sayfa:83-84.
5. Panililio AL, Culver DH, Gaynes RP et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:582-6.
6. Thornsberry C. Epidemiology of staphylococcal infections - a USA Perspective. *J Chemother* 1994;6(Suppl 2):61-5.
7. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz, Rosdahl VT, Barney I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;23:50-5.
8. Ünal S. Sorun Gram Pozitif Bakteri infeksiyonlarının Tedavisinde Yenilikler. *Antibiyotik Bülteni*, 1993;3(sayı 5):71-75.
9. D.Crotti, M. Del Sante, M.G Puliti, Methicillin Resistance in *Staphylococcus* Among Clinical Isolates. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy, 24-29 May 1992, Athens-Greece, sayfa:49.
10. Arman D, Tural D. 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve infeksiyon Hastalıkları Kongresi. 11-15 Eylül 1994, Ürgüp, Kongre kitabı, sayfa:268.
11. Emmerson M. Nosocomial staphylococcal outbreaks. *Scand J Infect Dis* 1994;93(Suppl):47-54.
12. Leblebicioğlu H. Metisilin Dirençli Stafilkoklar. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996;1;6:457-60.

Sonuç olarak MRSA suşları; glikopeptid antibiyotikler dışındaki antimikrobiyal ajanlara yüksek oranda dirençli olduğu için, bu suşlarla enfekte hastalarda kullanılabilir antibiyotiklerin çok sınırlı ve tedavi maliyetinin yüksek olması nedeniyle tıp dünyası için en önemli sorunlardan biri olmaya devam etmektedir.

Özellikle MRSA suşlarının yüksek oranlarda görüldüğü yoğun bakım üniteleri içeren ve yatak kapasitesi 500'ün üstünde olan hastanelerde İnfeksiyon "Kontrol Komiteleri" kanalıyla antibiyotik kullanımının kontrol altına alınması gereklidir.