

# Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olan *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Antibiyotik Dirençleri

Mustafa Namıduru, İlkay Karaoğlu

## Özet:

**Amaç:** Yoğun bakım birimleri hastanelerde dirençli bakterilerin en fazla bulunduğu ortamlardır. Hastane infeksiyonuna neden olan stafilokok suşlarında metisilin direnci gittikçe artmaktadır. Bu çalışmada, Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan hastalardan izole edilen ve hastane infeksiyonu etkeni olduğu düşünülen 94 *Staphylococcus aureus* suşunun antibiyotik dirençlerine bakıldı.

**Bulgular:** İzole edilen 94 *S. aureus* suşunun 72'si (%76.5) metisiline dirençli (MRSA), 22'si (%23.4) metisiline duyarlı (MSSA) bulunmuştur. Yetmişiki MRSA suşunda trimetoprim-sülfametoksazol, eritromisin, klindamisin, siprofloksasin ve amikasin sırası ile %22,2, %69.4, %72.2, %80.5 ve %81.9 oranında direnç saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu bulgulara göre, metisiline dirençli *S. aureus* infeksiyonlarında diğer antibiyotiklere karşı da yüksek oranda direnç bulunmaktadır ve en etkin tedavinin glikopeptitlerle yapılması sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Hastane infeksiyonu, *Staphylococcus aureus*, yoğun bakım ünitesi, antibiyotik direnci

Hastanede yatırılarak tedavisi gereken hastaların, ancak %5-10'unu yoğun bakım birimlerinde yatan hastalar oluşturmalarına karşın, hastane infeksiyonlarının % 25'i yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde görülmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonu etkeni olan patojenlerin antibiyotiklere daha yüksek oranda dirençli oldukları da gözlenmektedir. Bunun oluşmasında, yoğun bakım birimlerinde antibiyotiklerin diğer kliniklere göre daha fazla kullanılmasının yanında, antibiyotiklerin irrasyonel kullanımı da direnç gelişimine katkıda bulunan en önemli faktördür. Stafilokok infeksiyonları YBÜ'lerinde gittikçe artan sıklıkta karşımıza çıkan infeksiyonlardır (1). Özellikle metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) infeksiyonlarında kullanılabilecek antibiyotikler glikopeptitlerle sınırlıdır. Düzenli yapılacak süreyans çalışmaları ile her yoğun bakım ünitesinin patojenlerinin saptanması ve bunların antibiyotik direnç paternlerinin önceden bilinmesi, empirik antibiyotik kullanımında yol gösterici olacak ve antibiyotiklere direnç gelişmesini de azaltacaktır (1,2).

Bu çalışma Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde, infeksiyon etkeni olan metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının antibiyotik direnç paternlerini saptamak amacıyla yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Ocak 2000-Ocak 2002 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastaneye yattıktan sonra hastane enfeksiyonu gelişen hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek yapıldı. Yetmiş iki saatten uzun süre izlenen ve bu sürenin sonunda infeksiyon gelişen hastalar, hastane infeksiyonu olarak değerlendirilerek çalışma kapsamına alındı. Hastane enfeksiyonu tanımları "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) kriterlerine göre yapıldı (3). Hastaların çeşitli örneklerinden izole edilen ve hastane infeksiyonu etkeni olduğu düşünülen *S. aureus* kökenleri değerlendirmeye alındı. İnfeksiyonu olduğu düşünülen hastalardan kan, idrar, trakeal aspirat, mevcut yarası varsa yara sürüntüsü ve kateter ucundan alınan örneklerin kültürleri yapıldı. Kan kültürleri, BACTEC otomatize kan kültür sisteminde (Becton-Dickinson, USA) değerlendirildi. Trakeal aspirasyon materyali, yara ve kateter ucundan alınan örnekler %5 koyun kanlı agar ekildi. 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Trakeal aspirasyon sıvısının kültürlerinde, 10<sup>5</sup> CFU/ml ve üzerindeki üremeler, pnömoni açısından anlamlı üreme olarak değerlendirildi. Üreme saptanan örnekler,

\* İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\*Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

**Yazışma Adresi:** Yrd.Doç.Dr.Mustafa NAMIDURU  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD  
Şahinbey Hastanesi, Kolektepe 27070 / GAZİANTEP

bazı ilk aşama testleri (Gram boyama, katalaz ve oksidaz gibi) yapıldıktan sonra, Sceptor (Becton-Dickinson, USA) panelleri kullanılarak identifiye edildi. *S. aureus* üreyen suşlar çalışmaya alındı. Antimikrobiyal duyarlılıkları yine Sceptor panelleri ile yapıldı. Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edildi. Metisilin direnci oksasilin(1µg) diski ile belirlendi.

### Bulgular

İzole edilen 94 *S. aureus* suşunun 72'si (%76.5) metisiline dirençli (MRSA), 22'si (%23.4) metisiline duyarlı (MSSA) bulunmuştur. Metisiline dirençli ve metisiline duyarlı *S. aureus* suşlarının izole edildiği materyaller ve sıklığı Tablo-1'de gösterilmiştir. MRSA'nın en sık izole edildiği klinik materyal yara/püy, trakeal aspirat iken, MSSA'un en sık izole edildiği klinik materyal kan ve yara/püy olarak saptanmıştır.

Yetmişiki MRSA suşunda glikopeptit (vankomisin ve teikoplanin) antibiyotiklere direnç saptanmazken, siprofloksasine %80.5, klindamisine %72.2, eritromisine %69.4, amikasin %81.9 oranında direnç saptanmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının glikopeptitlerden sonra en duyarlı olduğu antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazol olarak saptanmıştır (Tablo-2).

Tablo I: *Staphylococcus aureus* suşunun izole edildiği klinik örnekler göre dağılımı

| Örnek                           | MRSA<br>Suş Sayısı (%) | MSSA<br>Suş Sayısı (%) |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| Yara-püy<br>(n=30)              | 25 (%34.7)             | 5 (%22.7)              |
| Trakeal aspirat<br>(n=28)       | 24 (%33.3)             | 4 (%18.1)              |
| Kan (n=18)                      | 12 (%16.6)             | 6 (%27.2)              |
| İntravasküler<br>kateter (n=12) | 8 (%11.1)              | 4 (%18.1)              |
| Üretral kateter<br>(n=4)        | 2 (%2.7)               | 2 (%9.0)               |
| İdrar<br>(n=2)                  | 1 (%1.3)               | 1 (%4.5)               |
| TOPLAM                          | 72 (%76.5)             | 22 (%23.4)             |

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*

### Tartışma

Son yıllarda Türkiye dışında, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım infeksiyonları etkeni olarak en sık Gram-pozitif koklar bildirilirken, ülkemizde en sık yoğun bakım patojenleri olarak Gram negatif bakteriler bildirilmektedir (4, 5). Ancak özellikle stafilkokoklar yoğun bakım patojenleri olarak alt

sıralardan 2. ya da 3. sıralara yükselme eğilimindedir. Zer ve ark.(6), 1998-1999 yılları arasında aynı yoğun bakım ünitesinde yapmış oldukları çalışmada *S. aureus* infeksiyonlarını üçüncü sıklıkta bulurken, 2000-2001 yılları arasında bizim yaptığımız çalışmada *S. aureus* infeksiyonlarının ikinci sıraya yükseldiği görülmüştür (7). Metisilin direncinin artışıyla birlikte bu mikroorganizmaların diğer antibiyotiklere de hızlı direnç geliştirmeleri, bu etkenlerle olan infeksiyonlarda antibakteriyel tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır (8, 9). Metisiline dirençli *S. aureus* suşları ile oluşan ciddi infeksiyonlarda glikopeptit antibiyotikler (vankomisin, teikoplanin) tek seçenek olarak görülmektedir.

Tablo II: Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının direnç oranları

| Antibiyotikler              | MRSA (n=72)<br>Dirençli Suş Oranı<br>(%) |
|-----------------------------|------------------------------------------|
| Vankomisin                  | 0.0                                      |
| Teikoplanin                 | 0.0                                      |
| Trimetoprim-sülfametoksazol | 22.2                                     |
| Eritromisin                 | 69.4                                     |
| Klindamisin                 | 72.2                                     |
| Siprofloksasin              | 80.5                                     |
| Amikasin                    | 81.9                                     |

Hastanemiz cerrahi yoğun bakım ünitesinde, infeksiyon etkeni olan *S. aureus* suşlarında metisilin direnci %76.5 olarak bulundu. Türkiye'de yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan *S. aureus* suşlarında %68-90 oranlarında metisilin direnci bildirilmektedir (6, 10, 11). Avrupa'da yoğun bakım hastalarında MRSA dağılımına bakıldığında İtalya, Fransa, İspanya, Belçika, Almanya, İsviçre, İsveç ve Danimarka'da sırasıyla %34.4, %33.6, %30.3, %25.1, %5.5, %1.8, %0.3 ve %0.1 olarak bulunmuştur (12). Avrupa ile kıyaslandığında ülkemizdeki bu yüksek oran düşündürücüdür. Hastanemiz cerrahi yoğun bakım ünitesinde son dört yılda infeksiyon etkeni olarak saptanan *S. aureus* suşlarında metisilin direncinin %88'den %76.7'ye düştüğü saptanmıştır. Bu da, yüksek saptanan metisilin direnci sonucu bu etkenlerle oluşan infeksiyonlarda beta laktam antibiyotik kullanımının azalmasının sonucu olabilir.

Çalışmamızda 72 MRSA suşunun hiçbirinde vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmadı. Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda da MRSA suşlarında glikopeptit direnci saptanmamıştır (6, 7, 10, 13). Ancak yurt dışında yapılan

çalışmalarda MRSA’larda her geçen gün yeni glikopeptit dirençleri bildirilmeye başlamıştır (14-16). MRSA’larda saptanan bu glikopeptit direncinin, ilerisi için bu etkenlerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde ciddi problemler oluşturacağını göstermektedir.

Çalışmamızda MRSA suşlarının glikopeptitlerden sonra direnç oranının en az olduğu antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazol (%22) olarak saptanmıştır. Birçok araştırmada MRSA’lara ve koagülaz-negatif stafilokoklara karşı TMP-SMX’un etkili olduğu bildirilmektedir (17, 18).

Erciş ve ark.(17)’nın 1999-2000 yıllarında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yaptıkları bir çalışmada 810 MRSA suşunda %91.3 oranında duyarlılık saptamışlardır. Ancak bu çalışmada izole edilen suşların ne kadarının hastane kaynaklı olduğu belirtilmemektedir. Metisilin dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde TMP-SMX kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda yüksek başarı oranları bildirilmektedir (19).

Çalışmamızda 72 MRSA suşunun, eritromisin, klindamisin, siprofloksasin ve amikasin direnç oranları sırası ile %70, %72, %80 ve %82 olarak saptanmıştır. Yine ülkemizde 1994 yılında yapılan bir çalışmada YBÜ’ünde MRSA’ların bir aminoglikozit olan netilmisine duyarlılığı %93 olarak bildirilmiştir (20). Ancak yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda MRSA’ların aminoglikozitlere %54-95 oranında direnç geliştirdiği saptanmıştır (21).

Yapılan çalışmalar MRSA suşlarında kinolonlara direnç oranlarının %80-%100, makrolitlere %63.3-%72, klindamisin %65-%80 arasında değişmekte olduğunu göstermektedir (22- 24).

Sonuç olarak, MRSA suşlarında diğer antibiyotiklere karşı da yüksek oranda direnç saptanmaktadır. Metisilin ve beta-laktam antibiyotiklere dirençli olan bu suşların oluşturduğu enfeksiyonların insidansındaki artış ve bu enfeksiyonların tedavilerinin kullanılacak antibiyotiklerin glikopeptit grubu antibiyotikler olmasından, bu antibiyotiklerin irrasyonel kullanımı sonucunda bunlara karşı da direnç gelişiminin olacağı görülmektedir. Bu yüzden glikopeptit grubu antibiyotiklerle tedaviye başlamadan önce yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyon etkenleri ve bunların antibiyotik duyarlılık paternlerinin bilinmesi ve mümkün olduğunca kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedavinin başlanması, gereken indikasyonlarda kombine tedavinin tercih edilmesi gerekmektedir.

## Antibiotic Resistance of *Staphylococcus Aureus* Strains Caused Nosocomial Infection in Surgical Intensive Care Unit

### Abstract:

**Aim:** *Intensive care units of the hospitals are the environments where resistant bacteria are most common. The incidence of methicillin resistant Staphylococcus aureus strains which cause nosocomial infection is increasing. In this study, antibiotic resistance patterns of 94 S. aureus strains which were isolated from the patients in the surgical intensive care unit of Gaziantep University Medical School were included.*

**Results:** *Seventy two (76.5%) out of 94 strains were resistant to methicillin (MRSA), whereas 22 strains (23.4%) were susceptible (MSSA). Among those 72 MRSA strains, 22.2%, 69.4%, 72.2%, 80.5%, and 81.9% of the strains were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole, erythromycin, clindamycin, ciprofloxacin, and amikacin respectively.*

**Conclusion:** *In conclusion, results of this study showed that MRSA strains have also a high incidence of resistance to many other antibiotics, and glycopeptides should be used for an effective therapy.*

**Key words:** *Nosocomial infection, Staphylococcus aureus, intensive care unit, antibiotic resistance*

### Kaynaklar

1. Spencer RC: Predominant pathogens found in the European Prevalance of Infection in Intensive Care Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 15: 281-285, 1996.
2. Bergogne Berezin E.: Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. Chest 108 (2 Suppl): 26S-34S, 1995.
3. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jorvis WR, Emori TG: CDC definitions of nosocomial surgical site infections. 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 13: 606-608, 1992.
4. Akalın H: Yoğun bakım ünitelerinde *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve diğer tedavisi zor Gram-negatif bakteriler. Hast Enfek Derg 3:202-211, 1993.
5. Arman D: Yoğun bakım ünitelerinde gelişen solunum sistemi enfeksiyonları. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, (3-8 Ekim 1999, Antalya) Program ve Özet Kitabı, s: 95-96.
6. Zer Y, Bayram A, Balcı İ: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. Turkish J Infect 15(3): 307-310, 2001.
7. Namıduru M, Karaoglan İ, Göksu S, Dikensoy Ö, Karaoglan M: Cerrahi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu olan bakteriler ve

- antibiyotiklere direnç durumları. Turkish J Infect 17(1):39-44, 2003.
8. Çolak D, Günseren F, Şekercioğlu AO, Felek R, Gültekin M, Mamikoğlu L, Vural T: Toplum ve hastane kaynaklı bakteriyemilerden sıklıkla izole edilen bakteriler. Hast İnfek Derg 2: 50-52, 1998.
  9. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, Martone WJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S hospitals, 1975-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 13: 582-586, 1992.
  10. Küçükates E, Kocazeybek B, Çakan H, Ayyıldız A, Karayel EN, Ordu A, Gülsoy Ö: Dört farklı merkezin cerrahi yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen stafilocok kökenlerinin vankomisin ve teikoplanine in vitro etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. İnfeksiyon Derg 16(3):325-327, 2002.
  11. Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, İncecik Ş, Paydaş S, Dündar İ: Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. Flora 5(4): 299-237, 2000.
  12. Çetinkaya Şardan Y: Metisilin dirençli *S. aureus* infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Hast İnfek Derg 4(4): 205-217, 2000.
  13. Gündeş SG, Karadenizli A, Willke A: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında çoğul antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Derg 15(3): 303-306, 2000.
  14. Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW: Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 171: 1646-1650, 1995.
  15. Trautmann M, Wiedeck H, Ruhnke M, Oethinger M, Marre R: Teicoplanin: 10 years of clinical experience. Infection 22: 430-436, 1994.
  16. Tripodi MF, Attanasio V, Adinolfi LE, Florio A, Cione P, Cuccurulla S, Utili R, Ruggiero G: Prevalence of antibiotic resistance among clinical isolates of methicillin-resistant staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13: 148-152, 1994.
  17. Ercis S, Ergin A, Haşcelik G: Metisilin dirençli ve duyarlı stafilocoklarda trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığının değerlendirilmesi. İnfeksiyon Derg 15(4): 485-488, 2001.
  18. Thornsberry C. The development of the antimicrobial resistance in staphylococci. J Antimicrob Chemother 21 (Suppl C): 9-17, 1988.
  19. Aldridge KE, Gelfand MS, Schiro DD, Barg NL: The rapid emergence of fluoroquinolone-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a community hospital. An in vitro look at alternative antimicrobial agents. Diagn Microbiol Infect Dis 15: 601-608, 1992.
  20. Uzel S, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M: Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Klimik Derg 12(2): 60-64, 1999.
  21. Büyükbaba Ö, Nakipoğlu Y, Katrancı H, Derbentli Ş, Gürler N: *S. aureus* suşlarında çeşitli antibiyotiklere ve klorheksidine direnç. ANKEM Derg 12: 70-76, 1998.
  22. Ferrara A, Dos Santos C, Cimbro M, Grassi GG. Effect of different combinations of sparflaxacin, oxacillin and fosfomycin against methicillin resistant staphylococci. Eur J Microbiol Infect Dis 16: 535-537, 1997.
  23. Marples RR, Cooke EM: Current problems with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 11: 381-392, 1988.
  24. Altun B, Kocagöz S, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Türkiye'deki stafilocokların fusidik asit ve diğer dört antibiyotik ile birlikte direnç durumunun karşılaştırılması. XXVIII Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-9 Ekim 1998 Antalya, Kongre Özet Kitabı, PosterNo: 12-164.