

Yatan Hastalardan İzole Edilen Stafilocokların Florokinolonlara Direnci

Latife İşeri Abut*, Bengül Durmaz*, Mehmet S. Tekerekoğlu*, Neşe Taştekin*

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, MALATYA

Amaç: Metisiline dirençli stafilocok (MRS) suşlarının florokinolonlara karşı in vitro direnç durumlarını saptamak.
Gereç ve Yöntem: Yatan hastaların irin, kan, idrar ve diğer steril vücut sıvılarından izole edilen toplam 117 MRS suşunun florokinolonlara karşı duyarlılık testleri disk diffüzyon yöntemi ile yapılmıştır.
Bulgular: MRS'larda levofloksasine %62, siprofloksasine %70, norfloksasin ve ofloksasine %76 oranında direnç saptanmıştır.
Sonuç: Florokinolonlara karşı bu kadar yüksek oranda direnç bulunması, ampirik ki nolon tedavisinde gözönüne alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Metisilin Dirençli Stafilocok, Florokinolon, Direnç.

The resistance to fluoroquinolones among the methicillin resistant staphylococci isolated from hospitalized patients

Objectives: To determine the resistance to fluoroquinolones among the methicillin resistant staphylococcus (MRS) strains.

Material and Methods: The susceptibility test for 117 methicillin resistant staphylococcus (MRS) strains isolated from pus, blood, urine and other sterile body fluids of hospitalized patients was performed by disk diffusion method.

Results: The resistance rates were 62% for levofloxacin, 70% for ciprofloxacin, 76% for norfloxacin and ofloxacin among MRS.

Conclusion: These results should be taken into account for the empirical fluoroquinolones treatment.

Key words: Methicillin Resistant Staphylococcus, Fluoroquinolones, Resistance.

Özellikle cerrahi servisler ve yoğun bakım birimlerinde ciddi enfeksiyonlardan sorumlu olan MRS'lar, tüm beta laktam grubu antibiyotikler yanında diğer antibiyotik gruplarına da direnç göstermeleri nedeniyle, tedavide sorun olmaktadır. Ayrıca aminoglikozit kullanımını tolere edemeyen MRS enfeksiyonlu hastaların tedavisinde, sıklıkla florokinolonlar kullanılmaktadır.¹

Bu çalışma; Mart 2000-2001 tarihleri arasında, çeşitli kliniklerde yatan hastalardan etken olarak izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının florokinolonlara direnç durumunu saptamak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yatan hastaların irin, kan ve diğer steril vücut sıvılarından saf kültür olarak izole edilen bakteriler, idrar örneklerinden ise 10.000 koloni üzerinde üreme olanlar, etken patojen olarak kabul edilmiştir. Bunlar hücre morfolojisi, gram boyanma özelliği, katalaz testi ile stafilocok olarak tanımlanmıştır. Suşların metisiline duyarlılığı Oksasilin (1 µg) diski ile araştırılmıştır. Metisiline dirençli stafilocok olarak değerlendirilen 117 suş, skim milk (Oxoid) saklama besiyerinde -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Stafilocokların siprofloksasin (5 µg), norfloksasin (10 µg), levofloksasin (5 µg) ve ofloksasin (5 µg) duyarlılıkları disk diffüzyon yöntemi ile NCCLS önerilerine göre belirlenmiştir.² Standart suş olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

Tablo 1. Toplam 117 MRS suşunun florokinolonlara direnç oranları.

Antibiyotik	Dirençli suş n (%)
Levofloksasin	72 (62)
Siprofloksasin	82 (70)
Norfloksasin	89 (76)
Ofloksasin	89 (76)

BULGULAR

Etken patojen olarak saptadığımız 117 MRS suşunun 72 (%62)'si levofloksasine, 82 (%70)'si siprofloksasine, 89 (%76)'u norfloksasine ve ofloksasine dirençli olarak saptanmıştır (Tablo 1).

TARTIŞMA

Stafilokoklarda kinolon direncinin artmasının nedeni, ilacın uygunsuz kullanımı sonucunda bakterilerin direnç geliştirmesine bağlıdır. Özellikle hidrofilik florokinolonlara karşı direnç gelişiminde, Nor A efflux proteinini kodlayan genin ifadesinde yapısal veya indüklenebilir şekilde artış olması rol oynamaktadır. Bu protein flo rokinolonları bakteri dışına pompalayarak ilaca direnci sağlamaktadır.

Bunun dışında stafilokoklarda kinolona karşı direnç gelişiminde DNA giraz A ve B alt birimleri ile Topoizomeraz IV A alt birimini kodlayan genlerdeki mutasyonlar rol oynar. Topoizomeraz enziminde değişmeye yol açan mutasyonlar, kinolon sınıfı antibiyotiklerin hepsine çapraz direnç gelişmesine neden olur.^{3,4}

Çalışmamızda MRS'larda levofloksasine %62, siprofloksasine %70, norfloksasine ve ofloksasine ise %76 oranında direnç saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; 1994 de MRS'lerde direnç oranları ofloksasine %9, norfloksasine %18, olarak saptanırken⁵; 1996 yılında MRSA'larda siprofloksasine %4 olarak bildirilmiştir.⁶ Bindokuzyüz doksanselikiz-1999 yıllarında yapılan çalışmalarda MRSA'larda siprofloksasine direnç oranları %67 -87'ye yükselmiş, ofloksasin için %88 oranında direnç saptanmıştır.^{7,8} İkibin yılında ise metisilin dirençli koagulaz negatif stafilokoklar (MRCNS)'da ofloksasine direnç %65, MRSA'larda %88 olarak gösterilmiştir.⁹ Bu sonuçlar ülkemizde 1994'den bu yana kinolon direncinin hızla arttığını göstermektedir.

Yurt dışında da bu oranlar, ülkelere göre değişmekle birlikte, çok farklı olmayıp; Kinolonlara direnç

giderek artmaktadır. USA (Chicago)'da 1988'den önce MRSA'larda siprofloksasin direnci %7 iken, 1990'da %83'e çıktığı saptanmıştır.¹⁰ İtalya'da 1991'de MRSA'da siprofloksasine direnç %25 bulunmuş, ilacın hastane kullanımına girmesi ile 1994 -95'de artarak %90'a yükseldiği bildirilmiştir.¹¹ İsrail'de ise 1993'de MRSA'larda siprofloksasine %87.4 oranında direnç bildirilmiştir (12). Fuchs ve ark'ları 1996'da USA (Oregon)'da MRSA'larda siprofloksasin için %81, levofloksasin için %77, oflofloksasin için %79, MRCNS'larda ise her üç kinolon için de %53 oranında direnç bildirmişlerdir.¹³

Hastanemizde metisilin dirençli stafilokoklarda kinolonlara direnç %50'nin üzerinde, oldukça yüksek oranda bulunmuştur.

Levofloksasin kullanıma yeni girmiş florokinolon olmasına rağmen; bu ilaca direnç oranının yüksek bulunması, çalışılan suşların florokinolon grubunun üyelerine çapraz direnç göstermesinden kaynaklanabilir.

Sonuç olarak; MRS'larda saptanan yüksek orandaki kinolon direnci nedeniyle, bu antibiyotik grubunun ampirik tedavide kullanılmasının uygun olmayacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Verhoef J, Schmitz F-J. Staphylococci and other micrococaceae. In: Armstrong D, Cohen J, ed. Infectious Diseases: 1st ed. Barcelona: Mosby 1999: 8.13.1 -12
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 7th ed, Approved standard M2-A7, NCCLS, Wayne, Pennsylvania 1999.
3. Kaatz GW, Seo SM. Mechanisms of fluoroquinolone resistance in genetically related strains of Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2733-37
4. Munoz-Bellido JL, Manzanera MAA, Andres JAM et al. Notes, Efflux pump - mediated quinolone resistance in Staphylococcus aureus strain wild type gyrA, gyrB, grlA ve norA. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 354 -6.
5. Kocabeyoğlu Ö, Keskin K, Koşan E, Birinci İ, Fidan A. Metisilin rezistan stafilokok'ların bazı kinolon ve aminoglikozitlere dirençliliği. ANKEM Derg 1994; 8 (2): 98.
6. Arman D, Tural D. Yara örneklerinden izole edilen MRSA suşlarının trimetoprim - sulfametoksazole ve bazı antibiyotikle in - vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 1996; 10: 428-32.
7. Özyurt M, Albay M, Taner Ş, Saraçlı A, Kısa Ö, Gün H. Hastane enfeksiyonlarında izole edilen MRSA suşlarında siprofloksasin ve çoklu antibiyotik direnci. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1999;1:55-61.
8. Büyükbaba Ö, Nakipoğlu Y, Katrançlı H, Derbentli Ş, Gürler N. S. aureus suşlarında çeşitli antibiyotiklere ve klorheksidine direnç. ANKEM Derg 1998;12: 70-6.

Yatan Hastalardan İzole Edilen Stafilkokların Florokinolonlara Direnci

9. Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K. Klinik örneklerden izole edilen Stafilkok şuşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç. ANKEM derg 2000; 14: 36-8.
10. Hershov RC, Khayr WF, Schreckenberger PC. Ciprofloxacın resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus: associated factors and resistance to other antibiotics. Am J Ther 1998; 5: 213-20.
11. Utılı R, Tripodi MF, Rosario P et al. Different susceptibility of coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci to ciprofloxacın. New Microbiol 1996; 19:309-14.
12. Samra Z, Gadba R. Antibiotic susceptibility and phage typing of methicillin - resistant Staphylococcus aureus clinical isolates from blood cultures of 692 patients in 15 Israeli hospitals. Eur J Epidemiol 1993; 9: 558-62.
13. Fuchs PC, Barry LA, Brown SD. Prevalence of resistance to three fluoroquinolones: assessment of levofloxacin disk test error rates and surrogate predictors of levofloxacin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1633-9.

Yazışma Adresi:

Latife İşeri Abut
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji AD, MALATYA