

Makrolid dirençli *Staphylococcus aureus* ile kolonize kistik fibrozis hastalarında MLS_B direnç genlerinde yıllar içerisinde değişim var mı ?

Muharrem ÇİÇEK, Banu SANCAK, Burçin ŞENER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.



GİRİŞ

- Kistik fibrozis:
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Burkholderia cepacia* complex
 - Diğer non-fermentatif gram negatif basiller
 - *Achromobacter xylosoxidans*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *Ralstonia spp.*
 - *Pandorea spp.*
 - *Burkholderia gladioli*
 - Atipik mikobakteriler
 - *Aspergillus spp.*



GİRİŞ

- Günümüzde makrolidler, özellikle azitromisin kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan KF hastalarında anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle de kullanılmaktadır.
- Makrolidlerin bu amaçla düşük dozda uzun süreli kullanımının KF hastalarından izole edilen *S. aureus* suşlarında makrolid direnci gelişimine yol açabileceği ileri sürülmektedir.



AMAÇ

KF hastalarının solunum yollarında kolonize olan makrolid dirençli *S.aureus* izolatlarında MLS_B direnç geni dağılımlarının yıllar içindeki değişiminin incelenmesi



Çalıřma Kriterleri

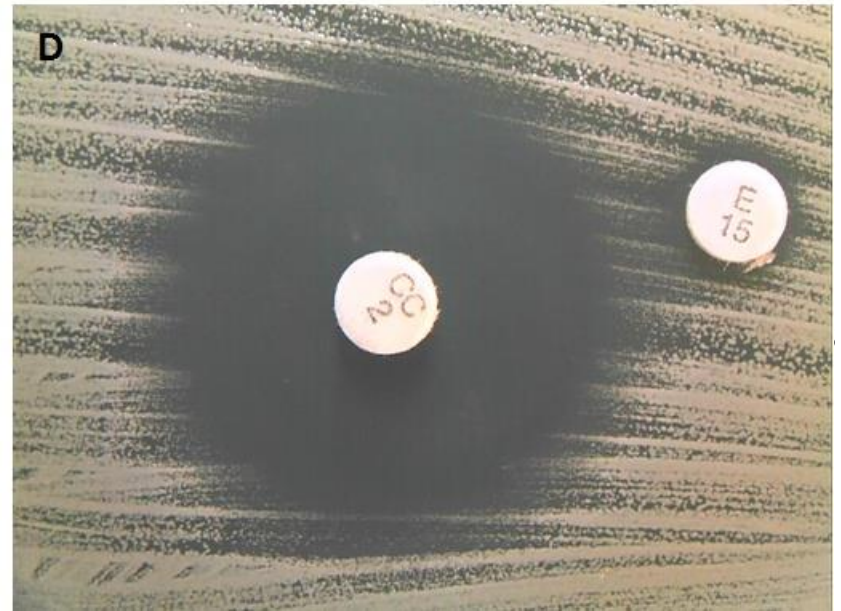
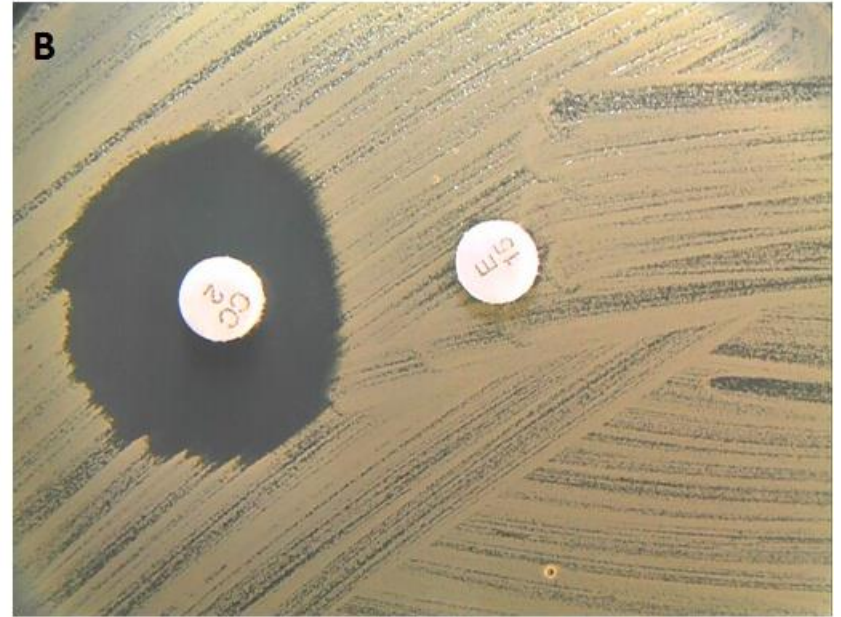
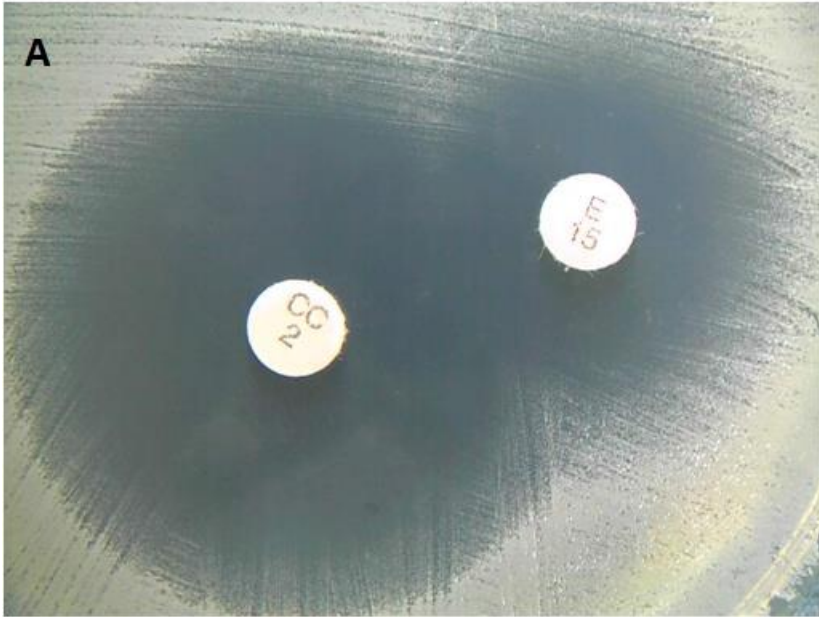
- KF
- *S.aureus*
- Makrolid direnci
- İzolasyon tarihleri arasında en az bir yıl



GEREÇ VE YÖNTEM

- 2012-2016
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nde izlenen ve makrolid direnci saptanmış olan 10 KF olgusu
- Bu olgulardan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen 20 adet makrolid dirençli *S.aureus*





GEREÇ VE YÖNTEM

- **Genotipik:**

İzolatlarda;

- *ermA* ,
- *ermB* ,
- *ermC* ,
- *linA* ,
- *msrA*

direnç genleri varlığı PCR ile araştırılmıştır.

Sutcliffe J, Grebe T, Tait-Kamradt A, Wondrack L: Detection of erythromycin-resistant determinants by PCR. Antimicrob Agents Chemother 1996, 40:2562–2566.

Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(5): 1062-6.

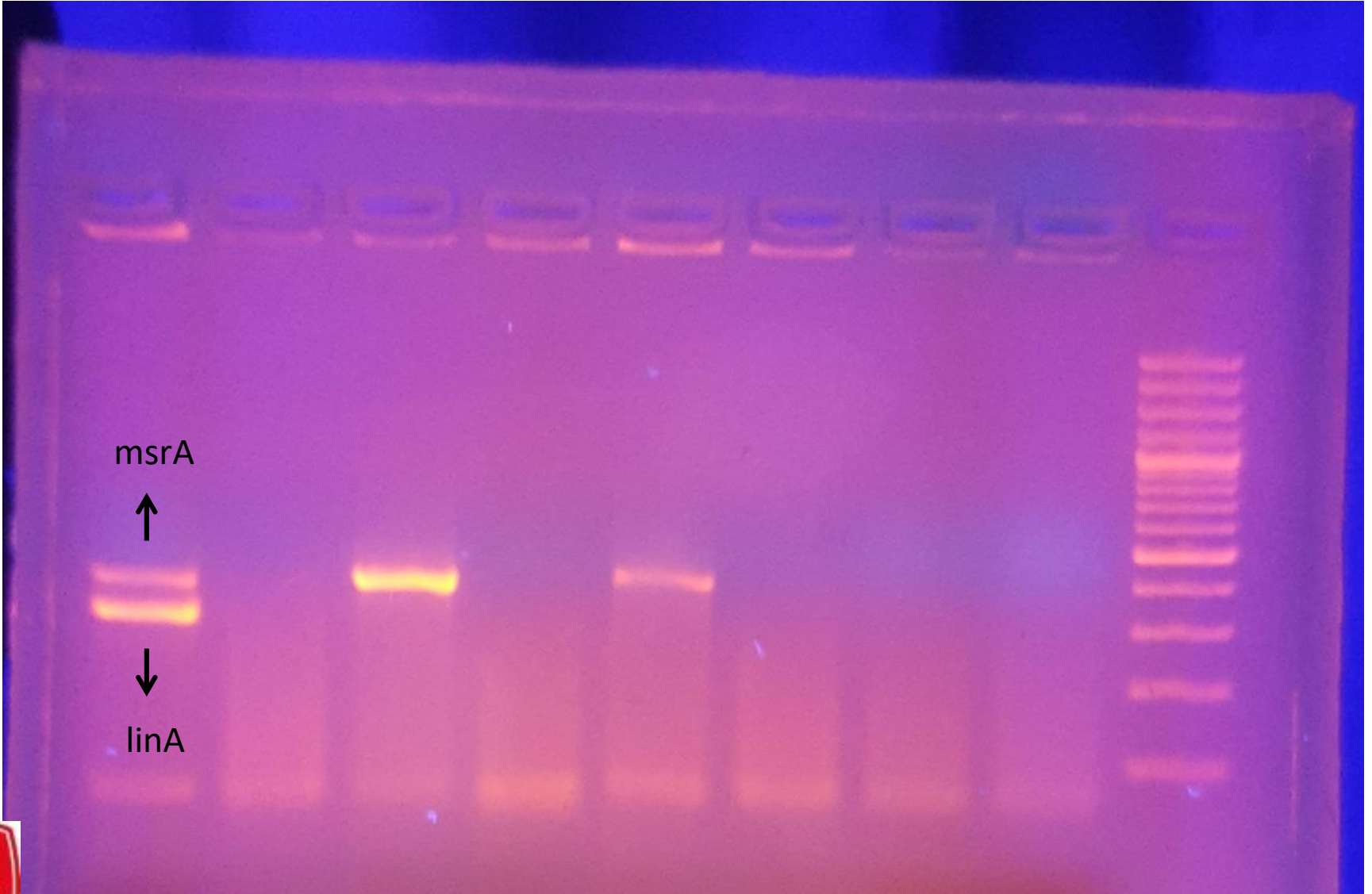


msrA-linA

- PCR Master Mix(Thermo Scientific) 25 μ l
- linA-F primer 1 μ l
- linA-R primer 1 μ l
- msrA-F primer 1 μ l
- msrA-R primer 1 μ l
- DNA 5 μ l
- H₂O 16 μ l

- 95° C 5 dak
 - 95° C 40 sn
 - 50° C 1 dak
 - 55° C 50 sn
 - 60° C 50 sn
 - 72° C 1 dak 30 sn
 - 72° C 5 dak
- } 35 Döngü

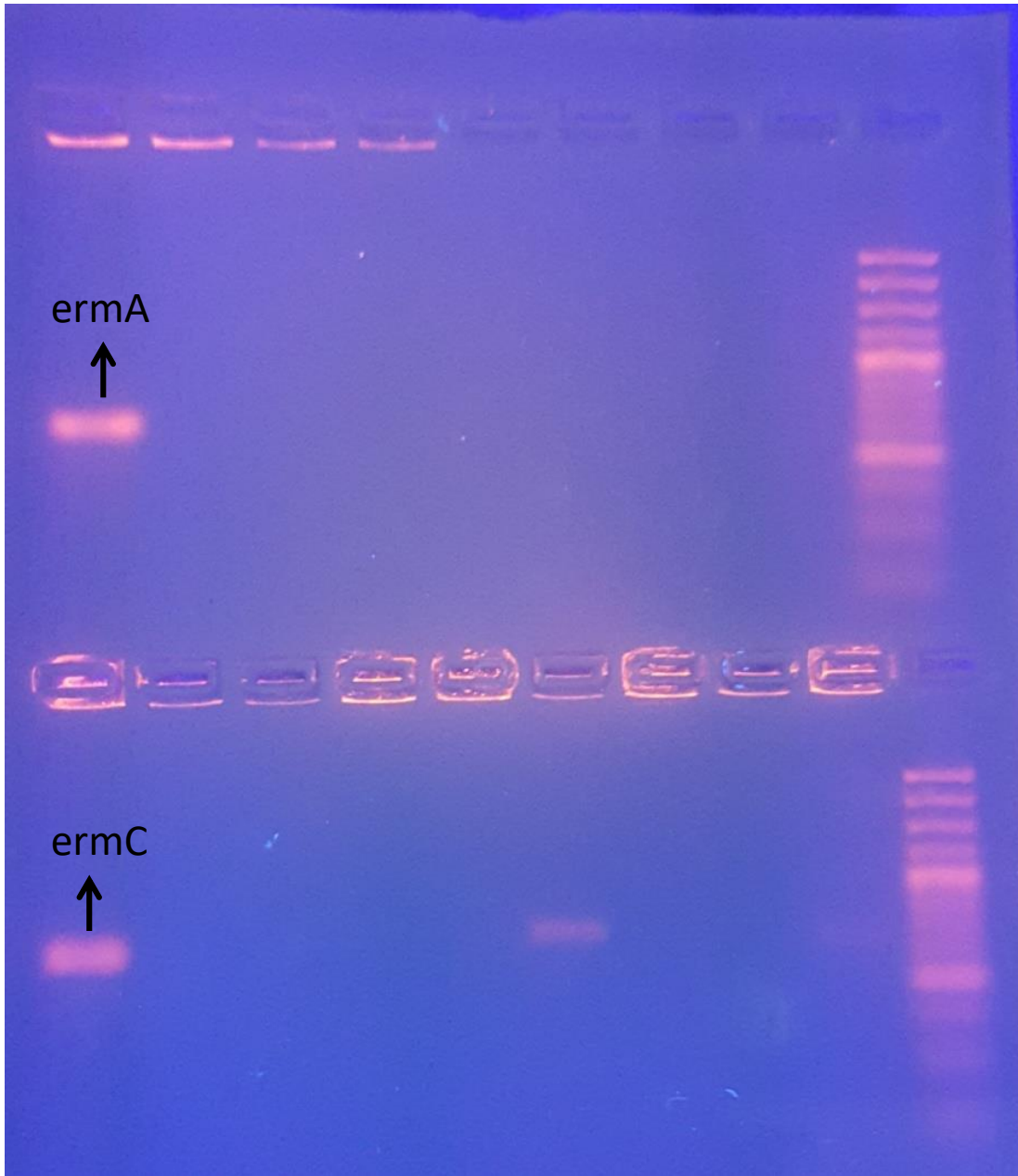


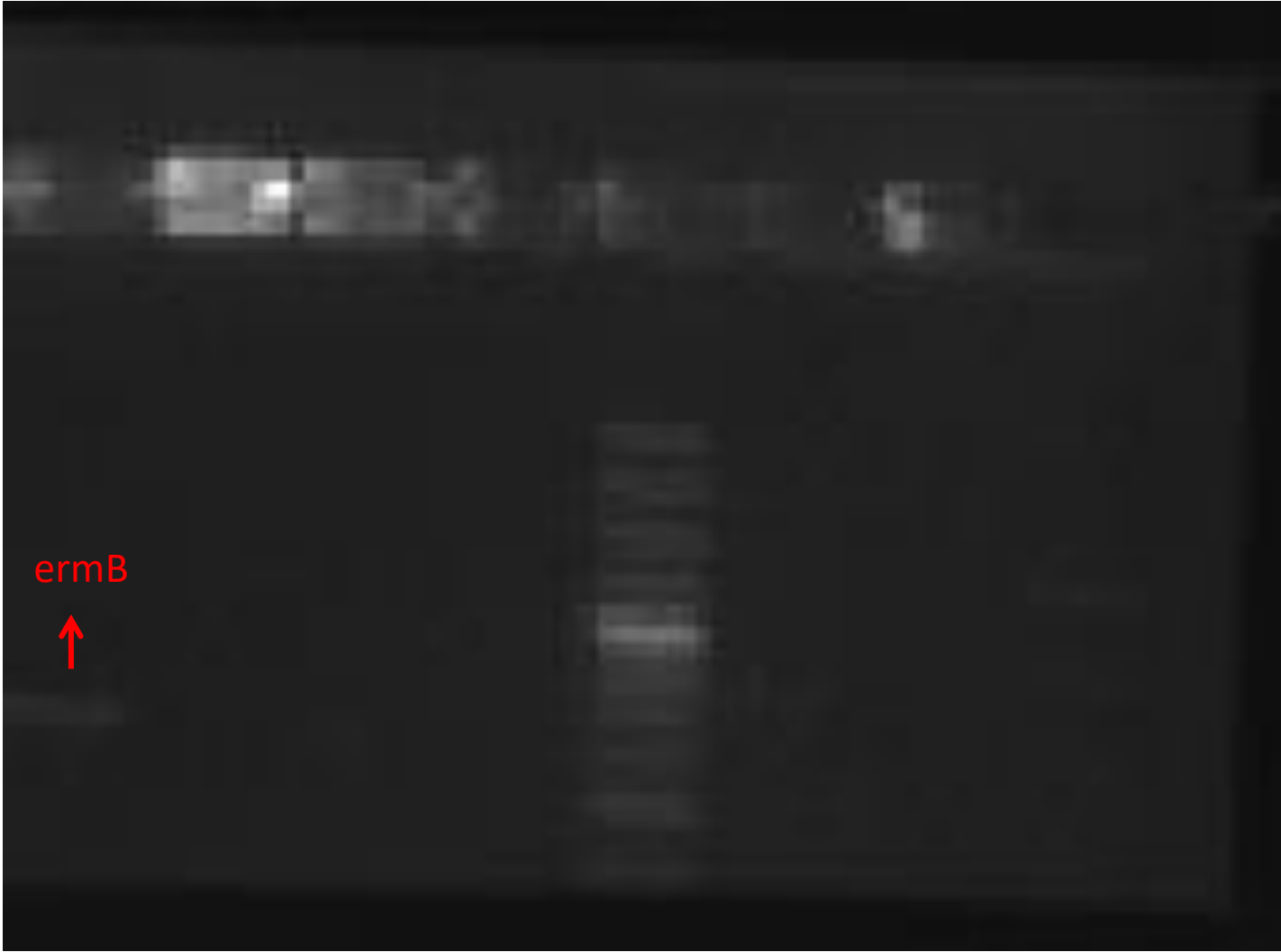


ermA/B/C

- PCR Master Mix(Thermo Scientific) 25 μ l
 - F primer 1 μ l
 - R primer 1 μ l
 - DNA 5 μ l
 - H₂O 18 μ l
-
- 95° C 5 dak
 - 95° C 40 sn
 - 55° C 40 sn
 - 72° C 1 dak
 - 72° C 5 dak
- } 35 Döngü







BULGULAR

TABLO: KF hastalarından izole edilmiş makrolid dirençli *S. aureus* suşlarının fenotipik ve yıllara göre genotipik sonuçları

Hasta No	Yıllar					Fenotip	Metisilin Duyarlılık
	2012	2013	2014	2015	2016		
1		<i>msrA</i>	<i>msrA</i>			MS _B - MS _B	MSSA-MSSA
2	<i>ermC</i>	<i>ermC</i>				iMLS _B - iMLS _B	MRSA-MRSA
3		<i>ermC</i>	<i>ermC</i>			iMLS _B - iMLS _B	MSSA-MSSA
4	?				?	iMLS _B - iMLS _B	MSSA-MSSA
5		?		?		iMLS _B - iMLS _B	MRSA-MRSA
6		<i>ermC</i>	<i>ermC</i>			iMLS _B - iMLS _B	MSSA-MSSA
7		<i>ermA</i>	<i>ermA</i>			iMLS _B - iMLS _B	MSSA-MSSA
8	<i>ermC+msrA</i>		<i>ermC+msrA</i>			cMLS _B - cMLS _B	MSSA-MSSA
9	?		?			iMLS _B - iMLS _B	MSSA-MSSA
10		<i>ermC</i>	<i>ermC</i>			iMLS _B - iMLS _B	MSSA-MSSA



SONUÇLAR

- MSSA izolatlarında da klindamisin direnci sık görülebilmektedir.
- KF hastalarında kolonizasyona veya enfeksiyona neden olan makrolid dirençli *S. aureus* izolatlarında MLS_B direncinde yıllara bağlı fenotipik veya genotipik bir değişim olmadığı izlenmiştir.
- Bu bulgu aynı izolatın KF solunum yollarında uzun süreli kalıcılığına işaret edebilir.



SONUÇLAR

- İzolat sayısı az olmakla birlikte MLS_B direncine en sık neden olan gen *ermC* olarak dikkati çekmektedir.
- Oral kullanımda biyoyararlanımı yüksek olan klindamisin stafilokokkal enfeksiyonlarda iyi bir tedavi seçeneğidir.
- $iMLS_B$ fenotipinde direnci kodlayan *ermC* geninin varlığı özellikle MRSA suşlarında klindamisine yapılan tedavinin yakından izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bu nedenle indüklenebilir klindamisin direncinin mutlaka laboratuvarında test edilmesi gereklidir.



- Her ne kadar kılavuzlarda cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları dışında bu duruma dikkat çekilmemişse de iMLS_B fenotipine sahip *S.aureus* izolatlarının uzun süreli klindamisin tedavisi ile klindamisin tam dirençli hale dönüşebileceği akılda tutulmalıdır.



TEŐEKKÜR

Pozitif standart suőların temininde bize destek olan
Prof. Dr. Gölően HASŐELİK ve Prof. Dr. Bülent BOZDOĐAN
hocalarımıza teőekkür ederiz.

