

Antimicrobial resistance in Staphylococci: A 6-year-evaluation

Stafilokoklarda antimikrobiyal direnç: 6 yıllık değerlendirme

Pinar SEN¹, Tuna DEMİRDAL¹, Rahim ÖZDEMİR², Salih Atakan NEMLİ¹, Nurten BARAN², Hakan ER², Serdar GÜNGÖR²

ABSTRACT

In this study, we examined antibiotic susceptibility patterns and changes in methicillin resistance of staphylococci isolates from derived from various clinical specimens. Between 2010 and 2015 in our hospital, 21478 staphylococci strains (6317 *S. aureus* strains and 15161 coagulase-negative staphylococci (CNS) strains) isolated from various clinical specimens of patients followed up in services, and outpatient clinics were included in the study. In our study, 6317 (29.4%) strains were *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and 15161 (70.6%) strains were (CNS) strains. The resistance rates to methicillin was significantly higher in CNS strains than in *S. aureus* strains ($p<0.001$). A significant decrease in the methicillin resistance rates of *S. aureus* strains was found over the years ($p<0.001$). The methicillin resistance rates in *S. aureus* strains and CNS strains ranged between 4.5% and 32.1% in outpatients, 14.5% and 47.4% in general services, 27.7% and 51.8% in intensive care units (ICU). In both Methicillin resistance rate was found to be higher in both *S. aureus* ($p<0.001$) and CNS strains ($p<0.001$) isolated from ICU rather than general services. The declining rates of methicillin resistance in staphylococci are encouraging, however measures should be taken to maintain this condition in the longer term. We believe that reduction in the resistance rates by rational use of antibiotics and implementation of infection control measures may be maintained.

Keywords: Methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci

ÖZ

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden üretilen stafilokok izolatlarının yıllara göre metisilin direncindeki değişim ve antibiyotiklere duyarlılık durumlarının ortaya konması amaçlandı. Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2010-2015 tarihleri arasında servis ve polikliniklerde takip edilen hastaların klinik örneklerinden izole edilen toplam 21478 adet stafilokok suşu retrospektif olarak incelendi. İncelenen suşların 6317 (%29,4)'si *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), 15161 (%70,6)'i koagülaz-negatif stafilokok (KNS) olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen KNS izolatlarında metisilin direnci (%47,2), *S. aureus* izolatlarından (%12,4) anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ayaktan hasta örneklerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının metisilin direnç oranlarında yıllar içinde anlamlı bir değişiklik görülmezken ($p=0,549$), yatan hastalarda dikkate değer azalma olduğu bulundu ($p<0,001$). Ayakta tedavi edilen hastalardan izole edilen *S. aureus* ve KNS suşlarında metisilin direnci sırasıyla %4,5 ve %32,1, genel servislerde izlenen hastalarda %14,5 ve %47,4, yoğun bakımlarda %27,7 ve %51,8 olarak saptandı. Yoğun bakımlarda izlenen hastalardan izole edilen suşların metisilin direnci, hem *S. aureus* ($p<0,001$) hem de KNS suşları ($p<0,001$) için genel servislerde yatan hastalardan izole edilen suşlara göre daha yüksek bulundu. *S. aureus* suşlarında metisilin direncinin yıllar içinde azalması, direnç oranlarında azalmada umut vaat etmekle birlikte, uzun dönemde korunması için gerekli önlemlerin alınmasını gerekli kılmaktadır. Akılcı antibiyotik kullanımı ile birlikte yoğun uygulanacak enfeksiyon kontrol önlemleri sayesinde genel olarak direnç oranlarında düşüşün devam edebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Metisilin direnci, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokok

GİRİŞ

Stafilokoklar, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda giderek yaygınlaşan önemli patojenler arasındadır^{1,2}. Çeşitli enfeksiyonlarda etken olarak

izole edilmekle birlikte, en sık deri-yumuşak doku enfeksiyonu, solunum-dolaşım sistemi enfeksiyonu, kemik-eklem enfeksiyonuna neden olmaktadır². Stafilokoklar salgınlara neden olmakta, bu enfeksiyonlara bağlı yaşamı tehdit edici komplikasyonlar gelişmekte

Received: 01.10.2017

Accepted: 27.11.2017

¹İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, İzmir, Turkey

²İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department Medical Microbiology, İzmir, Turkey

Yazışma adresi: Pinar Şen, İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, İzmir, Turkey

e-mail: pinarozdemirsen@gmail.com

ve antibiyotiklere hızlı direnç gelişimi nedeniyle morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır¹.

Stafilokoklar ilk antibiyotik olan penisiline başlangıçta duyarlıyken beta-laktamaz üretimiyle bu antibiyotiğe karşı hızla direnç geliştirmiştir³. Beta-laktamaz enzimine dayanıklı yarı sentetik penisilin türevleriyle penisilin direncinin aşılabilmesi düşünülürdü. Ancak, kısa zamanda hedef proteinlerdeki değişim nedeniyle yine direnç sorunuyla karşılaşmıştır². Metisilin direncinden en sık mecA geni ile kodlanan penisilin bağlayan protein-2a (PBP2a) üretilmesi sorumlu olmakla birlikte, mecC geni ekspresyonu gibi farklı durumlar da neden olabilmektedir⁴. Bu proteinin beta-laktam antibiyotiklere afinitesi düşük olduğundan bakteri hücre duvarı sentezine devam ederek yaşamını sürdürebilmektedir⁴.

Hem toplum hem de hastane kökenli enfeksiyonlarda gelişen hızlı direnç nedeniyle stafilokoklara bağlı enfeksiyonların tedavisi gittikçe zorlaşmaktadır². Son yıllarda stafilokokal enfeksiyonların prevalansındaki artışla birlikte antimikrobiyal direnç de önemli bir sorun olmaya başlamıştır¹. Nozokomiyal enfeksiyonların son yıllarda artış gösterdiği ve bu enfeksiyonlardan izole edilen stafilokoklarda antibiyotiklere direnç (metisilin direnci dahil) oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir^{2,3}.

Metisilin direnci saptanan stafilokoklarda tüm beta-laktam antibiyotiklere direnç görüldüğünden, kullanılabilir antibiyotik seçenekleri oldukça sınırlanmaktadır. Metisilin dirençli stafilokoklarda tüm penisilinler, beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, çoğu sefalosporinler (seftarolin ve seftobiprol hariç) ve karbapenemler etkisiz kalmaktadır⁴. Staphylococcus aureus (*S. aureus*) ve koagülaz-negatif stafilokoklarda (KNS) olduğu gibi türler arasında görülen duyarlılık farkları ve metisilin dirençli suşların duyarlı suşlara göre makrolidler, klindamisin, aminoglikozidler gibi antibiyotiklere daha dirençli olması tedavi seçimini etkilemektedir⁵. Beta-laktam dışı antibiyotiklerde duyarlılık sonuçları bölgesel farklılıklar da gösterebilmektedir^{6,7}. Çalışmamızda, stafilokoklarda antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkların ve gelişen me-

tisilin direncinin yıllara göre değişiminin belirlenmesi amaçlanmıştır. Yayınlanmış ulusal çalışmalar içinde, bu çalışma en fazla sayıda stafilokok izolatına ait verilerin incelendiği çalışmadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2010-Ekim 2015 tarihleri arasında gönderilen, klinik örneklerden izole edilen toplam 21478 stafilokok suşu (6317 *S.aureus* ve 15161 KNS kökeni) retrospektif olarak incelendi. Hasta örnekleri laboratuvara ulaştıktan sonra %5 koyun kanlı agar ve EMB (Eozin Metilen Blue) agara ekilerek 35-37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. İzolatlar, Gram boyama, koloni morfolojisi özellikleri ve katalaz reaksiyonuna göre stafilokok olarak adlandırılarak tüpte koagülaz yöntemi ile *S.aureus* ve KNS olarak tanımlandı. Antibiyotiklere duyarlılığı belirlemede zon çapları 2010-2014 tarihleri arasında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (CLSI M100-S25 breakpoint)⁸, 2015 yılında European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (EUCAST breakpoint Table v.7.0)⁹ kriterleri doğrultusunda değerlendirildi. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) kullanılarak belirlendi.

Kullanılan diskler Oxoid marka ampisilin (10 µg), azitromisin (15 µg), eritromisin (15 µg), fusidik asit (10 µg), gentamisin (10 µg), kinupristin-dalfopristin (15 µg), klaritromisin (15 µg), klindamisin (2 µg), levofloksasin (5 µg), linezolid (30 µg), moksifloksasin (5 µg), nitrofurantoin (300 µg), norfloksasin (10 µg), penisilin (10 µg), rifampisin (5 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), tigesiklin (15 µg), tobramisin (10 µg), trimetoprim-sülfometaksozol (1.25/23.75 µg) diskleri idi. Azitromisin ve klaritromisin duyarlılıkları için zon çapı sınır değerleri CLSI, fusidik asit için ise EUCAST kılavuzuna göre değerlendirildi. Metisilin direnci sefoksitin (30 µg) diski kullanılarak standart disk difüzyon yöntemiyle tanımlandı. Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 24 yazılımı kulla-

nılarak hesaplandı. Grup ortalamaları için student-t testi kullanıldı. Bağımsız grup oranlarının karşılaştırması ise ki-kare ve Fisher's Exact testleriyle yapıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 21478 stafilokok suşu 13894 kan, 2518 yara-apse ve ameliyat materyali, 2280 balgam-trakeal aspirat, 1434 burun, 994 idrar, 184 BOS, 184 diğer (kulak, periton, plevra, perikard, eklem sıvısı, aksiller bölge, vagen sürüntüsü ve konjunktiva) kültürlerinden izole edildi. Hastaların klinik durumları ve kültürdeki koloni çeşitliliği göz önüne alınarak antibiyogram sonucunda kolonizasyon ya da kontaminasyon olarak belirtilen suşlar çalışma dışı bırakılmıştır. İncelenen suşların 6317'si (%29,4) *S.aureus*, 15161'i (%70,6) KNS olarak belirlendi. *S.aureus* izolatlarında metisilin direnci %12,4 (781/6317), KNS'de %47,2 (7150/15161) olarak bulundu ve direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Stafilokoklarda metisilin direnç oranları.

		Metisiline Direnç			p
		Dirençli (n,%)	Duyarlı (n,%)	Toplam (n,%)	
Bakteri	<i>S. aureus</i>	781 (12,4)	5536 (87,6)	6317 (29,4)	<0,001
	KNS*	7150 (47,2)	8011 (52,8)	15161 (70,6)	

*KNS: Koagülaz negatif stafilokok

S.aureus suşlarında metisilin direncinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 ve 2015 yıllarında sırayla %20,7 (40/193), %14,1 (206/1463), %10,1 (139/1382), %14,1 (215/1523), %10,8 (140/1294), %8,9 (41/462) olarak saptanırken, bu oran KNS'de sırasıyla %53,7 (80/149), %48,4 (1153/2380), %34 (1092/3216), %56,7 (2157/3805), %56,6 (1381/2439), %48,5 (795/1638) idi. Yıllara göre direnç oranlarındaki değişim incelendiğinde, 2010 ve 2015 yılları arasında KNS'de metisilin direnci açısından anlamlı fark bulunmazken ($p=0,232$), *S.aureus*

suşlarında metisilin direnç oranlarının anlamlı oranda azaldığı bulundu ($p<0,001$) (Figür 1).

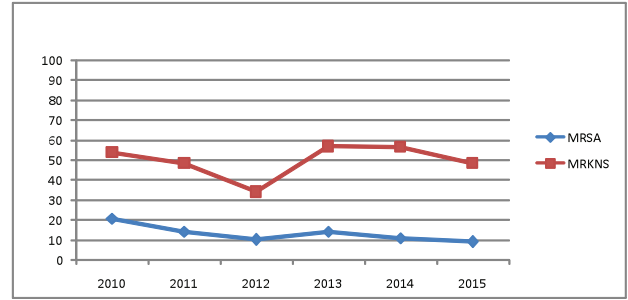


Figure 1. Ayaktan ve yatan hasta örneklerinden izole edilen tüm *S.aureus* ve KNS suşlarının metisilin direnç yüzdelerinin yıllara göre değişimi.

Hastanemize ayaktan başvuran hastalardan izole edilen 4173 (%19,4) stafilokok suşunun 2639 (%63,2)'ü *S.aureus*, 1534 (%36,8)'ü KNS olarak belirlendi. Bu suşlarda metisilin direnci *S.aureus* için %4,5 (119/2639) iken, KNS'de %32,1 (492/1534) olarak bulundu. Polikliniğe başvuran hastalardan izole edilen suşlarda metisilin direncinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde, *S.aureus* için sırasıyla %9,7, %4,3, %3, %4,9, %5,4, %6,1 olup KNS'de bu oranın yıllara göre değişimi sırasıyla %44,4, %30,5, %22,8, %44,6, %32,9, %25,8 olarak hesaplandı. Ayaktan takip edilen hastalardan izole edilen *S.aureus* ($p=0,549$) ve KNS suşlarında ($p=0,249$) yıllara göre metisilin direnç oranlarının değişimi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Tüm *S.aureus* suşları değerlendirildiğinde azalan metisilin direnç oranının yatan hastalardan izole edilen suşlardan kaynaklandığı görülmektedir.

Yatan hasta örneklerinden izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnç oranı %14,5 (389/2691), KNS'de %47,4 (4380/9231) iken, yoğun bakım hastalarından izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnci %27,7 (273/987), KNS'de %51,8 (2278/4396) olarak saptandı. Hastane kaynaklı bu suşların metisiline direnç oranları değerlendirildiğinde hem *S.aureus* ($p<0,001$), hem de KNS ($p<0,001$) için yoğun bakımlardan izole edilen suşların servisten izole edilen suşlara göre metisilin direncinin daha yüksek olduğu bulundu. Hastanemize ayaktan başvuran ve yatarak izlenen

Tablo 2. İzole edilen suşların antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik	Direnç (%)								
	S. aureus	KNS*	p	MRSA*	MRKNS*	p	MSSA*	MSKNS*	p
Ampisilin	100,0	92,5	0,905	100,0	100,0	-	100,0	85,1	0,226
Azitromisin	28,7	74,8	<0,001	50,0	86,3	<0,001	-	59,6	-
Daptomisin	0,2	0,6	0,129	0,3	0,6	0,528	0,6	1,0	0,738
Eritromisin	33,2	76,4	<0,001	57,4	83,0	<0,001	10,0	63,1	<0,001
Fusidik asid	5,5	75,0	<0,001	12,1	82,7	<0,001	4,2	62,0	<0,001
Gentamisin	17,3	35,9	<0,001	50,0	42,3	0,008	5,8	15,4	<0,001
Kinupristin-dalfopristin	0,9	7,0	<0,001	0,9	8,4	0,004	0,7	3,2	0,027
Klaritromisin	20,6	69,9	<0,001	54,5	80,8	0,056	-	53,7	-
Klindamisin	28,1	47,7	<0,001	45,1	53,1	<0,001	1,4	37,9	<0,001
Levofloksasin	13,4	48,2	<0,001	50,9	60,2	<0,001	4,7	26,8	<0,001
Linezolid	0,4	2,3	<0,001	0,8	2,9	0,002	1,1	1,0	0,782
Moksifloksasin	12,7	43,0	<0,001	45,6	49,7	0,448	3,4	13,5	<0,001
Nitrofurantoin	1,3	2,7	0,123	4,0	3,1	0,548	0,4	2,1	0,147
Norfloksasin	23,3	56,6	<0,001	66,7	65,3	0,635	5,8	23,1	<0,001
Penisilin	87,1	90,5	<0,001	100,0	100,0	-	80,1	77,4	0,281
Rifampisin	15,7	38,1	<0,001	56,3	47,3	<0,001	5,9	18,7	<0,001
Siprofloksasin	19,0	62,1	<0,001	44,4	70,3	<0,001	4,1	45,7	<0,001
Tetrasiklin	26,1	34,8	<0,001	54,3	38,2	<0,001	7,3	28,7	<0,001
Tigesiklin	2,3	3,5	0,483	5,3	3,8	0,542	2,9	1,5	0,608
Tobramisin	23,7	50,7	<0,001	16,7	62,8	<0,001	20,6	25,6	0,403
Trimetoprim-sülfametoksazol	5,6	45,8	<0,001	20,9	54,3	<0,001	1,5	18,9	<0,001

*KNS: Koagülaz negatif stafilokok, MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, MRKNS: Metisilin dirençli KNS, MSSA: Metisilin duyarlı *S. aureus*, MRKNS: Metisilin duyarlı KNS

hastalar değerlendirildiğinde, *S.aureus* (%4,5, %14,5, $p<0,001$) ve KNS suşlarının (%32,1, %47, $p<0,001$) metisilin direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

İzole edilen *S.aureus* ile KNS suşlarının antibiyotiklere direnç oranları incelendiğinde, ampisilin, daptomisin, nitrofurantoin ve tigesiklin dışında incelenen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları koagülaz negatif stafilokoklarda anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) ile metisilin dirençli KNS (MRKNS) direnç profilleri incelendiğinde, MRKNS suşlarında MRSA suşlarına göre azitromisine, eritromisine, fusidik aside, gentamisine, kinupristin-dalfopristine, klindamisine, levofloksasine, linezolide, rifampisine, siprofloksasine, tetrasikline, tobramisine ve trimetoprim-sülfametoksazole karşı anlamlı oranda yüksek direnç oranları saptandı ($p<0,05$) (Tablo 2). Metisilin duyarlı KNS (MSKNS) suşlarında ise Metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA)'a göre eritromisine, fusidik aside, gentamisine, kinupristin-dalfopristine,

klindamisine, kinolonlara, rifampisine, tetrasikline ve trimetoprim-sülfametoksazole karşı daha yüksek oranda direnç olduğu gösterildi ($p<0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Stafilokoklarda antimikrobiallere karşı gelişen dirençteki artışa karşın, antimikrobiyal ajan seçeneklerinin kısıtlı kalması tedavi seçiminde zorluklara ve tedavi başarısızlığına yol açmaktadır¹⁰. Metisilin direncinin varlığı, diğer antibiyotiklere karşı dirençte artışla birlikte olduğundan özellikle sorun oluşturmaktadır¹⁰. Metisilin dirençli stafilokokların artışında belirlenmiş risk faktörleri; hastaneye yatış öyküsü, kronik akciğer hastalıkları, cerrahi girişimler, santral venöz kateterizasyon ve beta-laktamlar, florokinolonlar, glikopeptidler gibi antibiyotiklerin sık kullanımıdır^{10,11}. Avrupa'da stafilokoklarda metisilin direnç oranlarının son yıllarda sabit kaldığı ya da azaldığı bildirilse de, birçok ülkede direnç oranının %25'in üzerinde seyretmesi nedeniyle halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir^{12,13}. Batı ve Güney Avrupa'da MRSA oranlarının %25'e buna

karşın, Yunanistan, Portekiz, Kıbrıs ve Malta'da yaklaşık %50'lere ulaştığı bildirilmektedir^{12,14}. Hollanda ve İskandinavya'da ise sıkı uygulanan 'bul ve yok et' enfeksiyon kontrol stratejisi sayesinde MRSA oranının %2'nin altına indirildiği bildirilmiştir¹⁴. İspanya'da yapılan bir çalışmada, MRSA oranı %25-30 ve KNS oranı %50-60 olarak bildirilmiş olup, bu oranın son on yılda sabit seyrettiği belirlenmiştir¹⁵. Türkiye'de metisilin direncini inceleyen çalışmalar incelendiğinde; İnci ve ark.'nın¹⁶ yaptığı çalışmada, KNS'de metisilin direnci %61, *S.aureus* suşlarında metisilin direnci %63 olarak belirtilmiştir. Ertürk ve ark.'nın¹⁷ yaptığı çalışmada, *S.aureus* ve KNS'de metisilin direnci %74 olarak bulunmuştur. Sunmuş olduğumuz çalışmada, KNS'de metisilin direncinin genel olarak bildirilen oranlarla benzer şekilde yüksek seyrettiği, *S.aureus* suşlarında ise metisilin direncinin görece düşük olduğu ve yıllara göre metisilin direncinde azalma olduğu görülmektedir. MRSA'ya bağlı enfeksiyonlarda mortalitenin yüksek olması, özellikle hastane enfeksiyonu etkenleri arasında görülme sıklığındaki artış nedeniyle MRSA direnç oranlarımızda düşüş görülmesi bölgemiz açısından olumlu bir gelişmedir. Bu bulgu, direnç oranlarını azaltma çalışmalarında umut vaat etmekle birlikte, uzun dönemde direnç oranlarında azalmanın devamı için gerekli önlemlerin alınmasını gerekli kılmaktadır. Akılcı antibiyotik kullanım politikaları ile birlikte uygulanacak yoğun enfeksiyon kontrol önlemleri sayesinde merkezimizde olduğu gibi metisilin dirençli stafilokok oranlarında genel olarak düşüş sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Florokinolonlar gastrointestinal sistemden emiliminin yüksek olması, geniş doku dağılımı ve etki spektrumu nedeniyle sık kullanılan antibiyotikler arasındadır. Yapılan çalışmalarda özellikle metisilin dirençli suşlarda kinolon direncinin artmakta olduğu bildirilmektedir¹⁸⁻²⁰. Decousser ve ark.'nın¹⁸ yaptığı çalışmada, metisilin dirençli *S.aureus* suşlarında levofloksasin direnci %82 olarak belirtilmiştir. Ağalar ve ark.'nın¹⁹ yaptığı çalışmada, stafilokoklarda siprofloksasine %60, moksifloksasine %55 direnç geliştiği gösterilmiştir. Doğan ve ark.'nın²⁰ yaptığı çalışmada, metisilin duyarlı ve dirençli *S.aureus* suşlarında kinolon direnci sırasıyla %2.1 ve %61.7 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda, me-

tisilin duyarlı ve dirençli *S.aureus* suşlarında sırasıyla siprofloksasine %4,1, %44,4, levofloksasine %4,7, %50,9, moksifloksasine %3,4, %45,6 oranında direnç bulunmuşken metisiline duyarlı ve dirençli koagülaz negatif stafilokoklarda direnç oranları siprofloksasine %45,7, %70,3, levofloksasine %26,8, %48,2, moksifloksasine %13,5, %49,7 bulunmuş olup, ülkemizden bildirilen oranlardan genel olarak daha düşük olduğu görülmektedir. Bu bulgular ışığında bölgemizde stafilokok enfeksiyonu düşünülen hastalarda ampirik tedavide florokinolonların ilk seçenek olmasa da alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, özellikle *S.aureus* suşlarında makrolidlere, aminoglikozidlere, trimetoprim-sülfametoksazole, klindamisine ve rifampisine direnç oranlarının ülkemizden bildirilen oranlar ile karşılaştırıldığında, daha düşük olduğu gözle çarpılmaktadır^{4,17,19,20}. Bu durum, sık karşılaşılan enfeksiyonlardan olan idrar yolu ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde söz edilen antibiyotiklerin daha az kullanılmasına bağlı olabilir.

MRSA suşlarına bağlı enfeksiyonlarda teikoplanin, daptomisin, tigesiklin, linezolid ve kinupristin-dalfopristin kullanımı önerilen ilaçlardır²¹. Dünya genelinde farklı bölgelerden bildirilen çalışmalarda, bu antibiyotiklere direnç gelişimi olmadığı belirtilmiştir²²⁻²⁴. Ülkemizde yeni yapılmış MRSA suşlarında antibiyotik direncinin incelendiği çok merkezli bir çalışmada, tüm MRSA suşları vankomisin, teikoplanin, daptomisin, kinupristin-dalfopristin ve linezolide duyarlı bulunmuş, ancak tigesikline %11 oranında direnç geliştiği gösterilmiştir²⁵. Cesur ve ark.'nın²⁶ yapmış olduğu çalışmada, daptomisine %0,4, tigesikline %3,1, kinupristin-dalfopristine %5 oranında direnç saptandığı, linezolid ve teikoplanine ise direnç olmadığı belirtilmiştir. Tekin ve ark.'nın²⁷ yapmış olduğu çalışmada, metisilin duyarlı stafilokok suşlarının linezolide duyarlı olduğu, ancak metisilin dirençli suşlarda %1,7 oranında linezolide direnç geliştiği gösterilmiştir. Doğan ve ark.'nın²⁰ yatan hastalardan izole edilen *S. aureus* suşlarında yaptığı çalışmada, metisilin dirençli suşlarda teikoplanine %1,7 oranında direnç saptandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda, MRSA suşlarında

teikoplanine karşı direnç olmadığı, linezolidde %0,8, daptomisine %0,3, kinupristin-dalfopristine %0,9 ve tigesikline %5,3 oranında direnç geliştiği bulunmuştur. Bu antibiyotiklere karşı hiç direnç saptanmayan merkezler olsa da, incelenen suş sayısının artmasıyla neredeyse tüm Gram-pozitif etkili ajanlara karşı düşük de olsa direnç gelişimi olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Bu nedenle antimikrobiyal seçeneklerin kısıtlı olduğunu daima göz önünde bulundurarak direnç oranlarını artırmamak adına akılcı antibiyotik kullanımı ilkelerine uyulmasının oldukça önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Metisilin dirençli stafilokokların tedavisinde glikopeptit kullanımının artmasından dolayı glikopeptitlere orta duyarlı ve dirençli stafilokok suşlarında artma olduğu bildirilmektedir^{25,28-30}. İngiltere’de yapılmış bir çalışmada, koagülaz negatif stafilokoklarda vankomisin direnci %28 olarak bildirilmiştir¹⁵. Hindistan’da yapılan bir çalışmada ise, MRSA suşlarında vankomisin direncinin %15 bulunduğu belirtilmiştir³⁰. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda genel olarak vankomisine dirençli stafilokok saptanmadığı, nadir çalışmada ise, vankomisin direncinin görülmeye başladığı bildirilmektedir^{4,19,20,26,27}. Çalışmamızda, vankomisin ve teikoplanine dirençli suş saptanmamıştır. Glikopeptit dirençli suşların artışı engellemek amacıyla vankomisin ve teikoplaninin ampirik tedavide daha kısıtlı kullanılmasının ve özellikle metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptitlere alternatif olarak linezolid, tigesiklin ve daptomisin gibi yeni antibiyotiklerin yeğlenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilen tüm *S.aureus* ve KNS suşları incelendiğinde, glikopeptitlerden sonra en düşük direnç oranının daptomisine karşı olduğu bulunmuştur (%0,2, %0,6). Bunu linezolid takip etmektedir (%0,4, %2,3). Metisilin dirençli suşlarda da bu antibiyotiklere karşı direnç oranlarının benzer şekilde düşük seyrettiği gözlenmiştir. Bu nedenle daptomisin ve linezolidin stafilokoksik enfeksiyonlarda özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavi alan hastalarda iyi bir tercih olabileceği kanısına vardık. Vankomisine ilk alternatif ilaç olarak belirtilen ve ülkemizde kullanımda

olmayan kinupristin/dalfopristine karşı özellikle KNS suşlarında beklenenden daha yüksek direnç oranının görülmesi ise alternatif antibiyotik seçeneklerinin kısıtlanması açısından endişe vericidir. Glikopeptid grubu antibiyotikler özellikle metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih olarak önerilse de, son yıllarda arttığı bildirilen azalmış duyarlılık ve artmış direnç oranları nedeniyle tedavi başarısızlığını önlemek için alternatif seçeneklere yönelmenin yararlı olacağını düşünmekteyiz. Ülkemizde nadir olarak bildirilen vankomisin, teikoplanin, linezolid, daptomisin direncinin metisilin dirençli stafilokok suşlarında görülmeye başladığı belirtilmekte olup, çalışmamızda düşük oranlarda da olsa tüm stafilokok suşlarında glikopeptitler dışında bu ilaçlara karşı direncin mevcut olduğu gösterilmiştir.

KNS suşları tür olarak tanımlanmış olsa da çalışmaya alınan suşların tek bir başlık altında sistemden taranması nedeniyle tür düzeyinde belirtilememiş olması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, stafilokoklarda penisiline karşı başlayan antimikrobiyal direnç, kısa süre içinde metisilin ve vankomisin direnci şeklinde ilerleyerek ciddi bir klinik sorun olarak karşımıza çıkmıştır. Klinik kullanımda olan antibiyotiklerin kısıtlılığı göz önüne alındığında ilerleyen dönemde özellikle glikopeptit direncinin yaygınlaşması tedavi yanıtı olarak karşımıza çıkabilecektir. Çalışmamızda da gösterildiği üzere, özellikle yatan hastalardan izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direncinin azalması, antibiyotik direnci açısından sağlık kurumlarında uygulanacak antimikrobiyal yönetim programlarının önemini göstermektedir. Antibiyotik direncinin ortaya çıkması kaçınılmaz olmakla birlikte, ülke genelinde farklı bölgelerde yapılacak çalışmalarla bakterilerde farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarındaki değişimin gösterilmesi; yeni alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri ve akılcı antibiyotik kullanımı ile direnç oranlarında düşüş sağlanması açısından oldukça önemlidir. Bu sayede mevcut olan antimikrobiyallerin etkinliğinin uzatabileceği inancındayız.

Bu çalışmada, yazarlarla ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır

KAYNAKLAR

1. Duerden B, Fry C, Johnson AP, Wilcox MH. The control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus blood stream infections in England. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(2):ofv035. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv035>
2. Doğan Ö, Çırak MY, Engin D, Türet S. Methicillin Resistance and in-vitro Susceptibility to Various Antibiotics of Staphylococci Isolated from Clinical Samples. *Ankem Derg* 2005;19(1):39-42.
3. Poorabbas B, Mardaneh J, Rezaei Z, et al. Nosocomial Infections: Multicenter surveillance of antimicrobial resistance profile of Staphylococcus aureus and Gram negative rods isolated from blood and other sterile body fluids in Iran. *Iran J Microbiol* 2015;7(3):127-35.
4. Güler İ, Kılıç H, Atalay MA, et al. Metisilin dirençli Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Dicle Tıp Derg* 2011;38(4):466-70. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2011.04.0067>
5. Gönüllü N, Karaköse AR, Çatal F, et al. Klinik örneklerden izole edilen Stafilocok suşlarının makrolid ve linkozamid direnç fenotipleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39(1-2):12-15.
6. Otsuka T, Zaraket H, Takano T, et al. Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes and genotypes among Staphylococcus aureus clinical isolates in Japan. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:325-7. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01632.x>
7. Oğuz VA, Yapar N, Sezak N, et al. Stafilocoklarda İndüklenebilir Klindamisin Direnci ve Diğer Antibiyotiklere Duyarlılık Oranları. *Mikrobiyol Bul* 2009;43(1):37-44.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. M100-S25. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 25th informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2014). Version 7.0.
10. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(1):26-38. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm416>
11. Karanika S, Zervou FN, Zacharioudakis IM, et al. Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in dialysis patients: a meta-analysis. *J Hosp Infect* 2015;91(3):257-63. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.07.014>
12. Taşova Y. Dirençli Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonlarında Güncel Tedavi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2012; 10(3):147-64.
13. Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an evolving pathogen. *Clin Infect Dis* 2014;58:10-9. <https://doi.org/10.1093/cid/cit613>
14. Woodford N, Livermore D. Infections caused by gram-positive bacteria: a review of the global challenge. *J Infect* 2009;59:4-16. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(09\)60003-7](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(09)60003-7)
15. Cercenado E. Epidemiology of the infection by resistant Gram-positive microorganisms. *Rev Esp Quimioter* 2016;29:6-9.
16. İnci A, Güven D, Atasoy R. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *J Clin Anal Med* 2014;5(6):466-8.
17. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, et al. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2012;26(1):1-9.
18. Decousser JW, Desroches M, Bourgeois-Nicolaos N, et al. Susceptibility trends including emergence of linezolid resistance among coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus from invasive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(6):622-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.07.022>
19. Ağalar C, Sedef Göçmen J, Kılıç D, et al. Üçüncü basamak bir referans hastanesinde izole edilen metisilin dirençli stafilocok suşlarında duyarlılık. *J Clin Exp Invest* 2012;3(1):71-4. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2012.01.0114>
20. Doğan M, Feyzioğlu B, Baykan M. The Change of Antibiotic Resistance in S. aureus Strains within Ten Year Periods. *Abant Med J* 2014;3(3):237-41. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2014.74946>
21. Garau J, Bouza E, Chastre J, et al. Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(2):125-36. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02701.x>
22. Wong SY, Manikam R, Muniandy S. Prevalence and antibiotic susceptibility of bacteria from acute and chronic wounds in Malaysian subjects. *J Infect Dev Ctries* 2015;9(9):936-44. <https://doi.org/10.3855/jidc.5882>
23. Yao M, Guan L, Jia W, et al. Genotyping and drug resistance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2014;30(5):428-32.
24. Gostev VV, Kalinogorskaya OS, Popenko LN, et al. Antibiotic Resistance of MRSA in the Russian Federation. *Antibiot Khimioter* 2015;60(1-2):3-9.
25. Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, et al. Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus İzolatlarının Antibiyotik Direnci ve Azalmış Vankomisin Duyarlılığının Araştırılması: Çok Merkezli Bir Çalışma. *Mikrobiyol Bul* 2015;49(2):240-8. <https://doi.org/10.5578/mb.9230>
26. Cesur S, İrmak H, Simşek H, et al. Türkiye'de Yedi İldeki Hastanelerin Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen MRSA Suşlarında VISA-VRSA Araştırılması ve Antibiyotik Duyarlılık Durumlarının Saptanması. *Mikrobiyol Bul* 2012;46(3):352-8.
27. Tekin A, Dal T, Deveci Ö, et al. In vitro susceptibility to methicillin, vancomycin and linezolid of staphylococci isolated from bloodstream infections in eastern Turkey. *Braz J Microbiol* 2014;45(3):829-33. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822014000300010>
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(26):565-7.
29. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus. *Yale J Biol Med* 2017;90(2):269-81.
30. Mandal SM, Ghosh AK, Pati BR. Dissemination of antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant S. aureus strains isolated from hospital effluents. *Am J Infect Control* 2015;43(12):87-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.08.015>