

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ VE DUYARLI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLİNİN ARAŞTIRILMASI

Yener ÖZEL¹, Kazım Batıhan BÜYÜKZENGİN², Mehmet Tefvik YAVUZ²

¹Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BALIKESİR

²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BALIKESİR

ÖZET

Hastane ve toplum kaynaklı bakteriyemi, endokardit, pnömoni, toksik şok sendromu ve osteomyelit gibi morbitide ve mortalitesi ciddi oranda yüksek olan enfeksiyonlarda sıkça soyutlanan etkenlerin başında *Staphylococcus aureus* suşları yer almaktadır. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarının antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması ve hastanemize ait direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Temmuz 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında 6243 klinik örnekten izole edilen 67 *S.aureus* suşu çalışmaya dâhil edilmiştir. İzolatların tanımlanması Gram boyama, katalaz, PYR, koagülaz, eskülin hidrolizi, % 6.5 NaCl'de üreme gibi konvansiyonel yöntemler ile yarı otomatik API (bioMérieux, Fransa) ve tam otomatik VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) identifikasyon sistemleri ile yapılmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılığı VITEK 2 sistemi ile çalışılmış ve sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

İzole edilen 67 *S.aureus* suşunun 12'si (% 17.9) MRSA, 55'i (% 82.1) MSSA olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan *S.aureus* suşlarının % 61.2'si poliklinik, % 38.8'i klinik hastalarından izole edilmiştir. MRSA ve MSSA suşlarının direnç oranları incelendiğinde vankomisin, teikoplanin, linezolid, daptomisin ve tigesikline direnç görülmüştür. En yüksek direnç oranı ise MRSA ve MSSA suşlarında sırasıyla % 100 ve % 87.3 ile penisiline karşı tespit edilmiştir.

Geriye dönük verilerimiz irdelendiğinde MRSA ve MSSA suşları için vankomisin, teikoplanin linezolid, daptomisin ve tigesiklinin *in vitro* etkinliğinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca MRSA suşlarının direnç profillerinin bilinmesinin de antibiyotik direnç gelişimi, takibi ve kontrolü için oldukça faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, MRSA, MSSA, *S.aureus*

SUMMARY

Investigation of Antibiotic Resistance Profile of Methicillin Resistant and Susceptible *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Clinical Samples

Staphylococcus aureus strains are frequently isolated causes of infections with high morbidity and mortality such as hospital and community-acquired bacteremia, endocarditis, pneumonia, toxic shock syndrome and osteomyelitis. In this study, we aimed to compare the antibiotic resistance rates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin susceptible *S.aureus* (MSSA) strains isolated from various clinical specimens in our region.

Between July 2015 and August 2016, 67 *S.aureus* strains isolated from 6243 clinical samples in clinical microbiology laboratory of Balıkesir University Health Practice and Research Hospital. For identification of isolates, conventional methods (Gram staining, catalase, PYR, coagulase, esculine hydrolysis, growth in 6.5 % NaCl), semi-automated (API, bioMérieux, France) and full automated (VITEK 2, bioMérieux, France) identification systems were used. Antibiotic susceptibility testing of bacterial strains was performed by VITEK 2 and evaluated according to the EUCAST criteria.

Twelve (17.9 %) isolates of 67 *S.aureus* strains were identified as MRSA and the remaining 55 (82.1 %) were MSSA. 61.2 % of *S.aureus* strains were isolated from outpatients and 38.8 % from hospitalized patients. When the resistance rates of MRSA and MSSA strains were examined, no resistance was detected for vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin and tigecycline. The highest resistance rate was detected against penicillin with 100 % and 87.3 % in MRSA and MSSA, respectively.

When our retrospective data were analyzed, *in vitro* activities of vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin and tigecycline were very high for MRSA and MSSA strains. We believe that knowledge about MRSA strains resistance rates will be useful for emergence, follow-up and control of antibiotic resistance.

Keywords: antibiotic resistance, MRSA, MSSA, *S.aureus*

İletişim adresi: Yener Özel, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BALIKESİR

GSM: (0544) 325 73 52

e-posta: yener_ozel@hotmail.com

Alındığı tarih: 21.02.2017, Yayına kabul: 07.06.2017

GİRİŞ

Hastane ve toplum kaynaklı bakteriyemi, endokardit, pnömoni, toksik şok sendromu ve osteomyelit gibi morbidite ve mortalitesi ciddi oranda yüksek olan infeksiyonlarda sıkça soyutlanan etkenlerin başında *Staphylococcus aureus* suşları yer almaktadır⁽¹²⁾. Tedaviyi zorlaştıran durumların başında ise izole edilen *S.aureus* suşlarının metisilin direnci ya da çoklu ilaç direnci göstermeleri gelmektedir⁽¹³⁾. Penisilin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte geçen sürede bu antibiyotiğe karşı gelişen direnç sorunu 1960'lı yıllarda yarı sentetik penisilinlerin (metisilin, oksasilin, nafsilin) kullanılmasını gerekli kılmıştır. Zamanla bu antibiyotiklere karşıda dirençli suşlar ortaya çıkmaya başlamıştır⁽¹⁸⁾. Bu sebeple metisilin direnci gösteren *S.aureus* (MRSA) suşlarında penisilinler, karbapenemler, beta-laktam/beta-laktam inhibitörü kombinasyonları, monobaktamlar ve sefalosporinler etkisiz kabul edilmektedir⁽¹⁵⁾. Günümüzde MRSA suşlarında vankomisin, daptomisin, linezolid güçlü etkinliğe sahip olup; kısıtlı antibiyotik uygulaması ile yanıt alınamayan tedavilerde ilk tercih haline gelmişlerdir^(5,9). Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA ve MSSA suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının karşılaştırılması ve hastanemize ait direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2015-Ağustos 2016 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli servis ve polikliniklerden gönderilen örnekler işleme alınmış-

tır. Gönderilen örneklerden idrar numuneleri orta akım idrarı alınarak; yara yeri örnekleri % 70'lik alkol ile silindikten sonra steril eküvyon ile yara tabanından sağlam doku sınırına sürtülerek; balgam, kateter, dren, eklem sıvısı gibi numuneler kurallara uygun olarak alınmış ve steril kaplarda laboratuvara gönderilmişlerdir. İdrar örneklerinde 10^5 CFU/mL bakteri üremesi olan numuneler anlamlı kabul edilip işleme alınmıştır. Örnekler başlıca % 5 koyun kanlı agar ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) agara ekilmiş ve 37°C'de inkübe edilmişlerdir. Plaklarda üreyen bakterilerin tanımlanmasında Gram pozitif bakteriler için Gram boyama, katalaz, koagülaz, PYR, eskülin hidrolizi, % 6.5 NaCl'de üreme gibi konvansiyonel yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler ile tanımlanamayan suşlar için yarı otomatik API (bioMérieux, Fransa) ve tam otomatik VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) identifikasyon sistemleri kullanılmıştır. İzole edilen *S.aureus* suşlarının metisilin ve diğer antibiyotiklere direnç durumları VITEK 2 sistemi ile belirlenmiş ve The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Aynı hastadan tekrarlayan üremeler değerlendirme dışında bırakılmıştır. Kalite kontrol için *S.aureus* ATCC 29213 ve *S.aureus* ATCC 43300 suşları kullanılmıştır. Direnç oranlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çeşitli klinik ve polikliniklerden gönderilen toplam 6243 kültür örneğinin (idrar, yara, apse, balgam, konjunktiva, kan, kateter, boğaz, burun, kulak, eklem sıvısı, vajen,

meni) 1070'inde (% 17.1) üreme olmuştur. Üreme görülen örneklerin ise 67'si (% 6.3) *S.aureus* olarak tanımlanmıştır. İzole edilen 67 *S.aureus* suşunun 12'sinin (% 17.9) metisilin dirençli (MRSA), 55'inin (% 82.1) MSSA olduğu belirlenmiştir. Tanımlanan *S.aureus* suşlarının % 61.2'si poliklinik, % 38.8'i klinik hastalarından izole edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. İzole edilen *S.aureus* suşlarının metisilin direnç durumu ve izole edilen kliniklere göre sayı ve yüzde dağılımları [n (%)].

| | Poliklinik | Klinik | Toplam |
|--------|------------|-----------|------------|
| MRSA | 7 (10.4) | 5 (7.5) | 12 (17.9) |
| MSSA | 34 (50.8) | 21 (31.3) | 55 (82.1) |
| Toplam | 41 (61.2) | 26 (38.8) | 67 (100.0) |

Polikliniklerden izole edilen *S.aureus* suşlarının en sık izole edildiği birimler ortopedi (% 28.4), plastik cerrahi (% 7.5) ve kulak burun boğaz hastalıkları (% 7.5) olmuştur. Yatan hastalardan izole edilenler incelendiğinde ortopedi (% 10.4), plastik cerrahi (% 6.0) ve dâhiliye (% 6.0) birimlerinin ilk sıralarda yer aldığı görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. İzole edilen suşların örneklerin gönderildiği birimlere göre dağılımı [n (%)].

| Birim | Poliklinik | Klinik | Toplam |
|--------------------------------|------------|-----------|------------|
| Ortopedi | 19 (28.3) | 7 (10.4) | 26 (38.7) |
| Plastik Cerrahi | 5 (7.5) | 4 (5.9) | 9 (13.4) |
| Kulak Burun Boğaz Hastalıkları | 5 (7.5) | 1 (1.5) | 6 (9.0) |
| Göz Hastalıkları | 4 (6.0) | 2 (3.0) | 6 (9.0) |
| Genel Cerrahi | 3 (4.5) | 0 (0.0) | 3 (4.5) |
| Dahiliye | 0 (0.0) | 4 (5.9) | 4 (5.9) |
| İnfeksiyon Hastalıkları | 3 (4.5) | 0 (0.0) | 3 (4.5) |
| Üroloji | 1 (1.5) | 2 (3.0) | 3 (4.5) |
| Nefroloji | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 2 (3.0) |
| Yoğun Bakım Ünitesi | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 2 (3.0) |
| Kadın Hastalıkları ve Doğum | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) |
| Kalp Damar Cerrahisi | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Göğüs Hastalıkları | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) |
| Toplam | 41 (61.3) | 26 (38.7) | 67 (100.0) |

İzole edilen *S.aureus* suşlarının laboratuvara gönderilen kültür materyallerine göre dağılımına bakıldığında MRSA ve MSSA suşlarının en sık yara ve apse kültürlerinden izole edildiği belirlenmiştir (Tablo 3).

MRSA ve MSSA suşlarının direnç oranları değerlendirildiğinde vankomisin, teikoplanin, linezolid, daptomisin ve tigesiklin için direnç tespit edilmezken en yüksek direnç oranı ise MRSA'da % 100 ve MSSA'da % 87.3 ile penisiline karşı tespit edilmiştir. İzole edilen *S.aureus* suşlarının diğer antibiyotiklere direnç oranları Tablo 4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Metisilin direnci 1970'li yıllardan sonra sefalosporinlerin yaygın kullanılmasına bağlı olarak artış göstermiştir. Özellikle MRSA suşları 1980'li yıllardan itibaren hastane infeksiyonlarında sorun teşkil etmeye başlamış, günümüzde toplum kaynaklı infeksiyonlarda da sorun yaratmaya devam etmektedirler⁽⁶⁾. Çalışmamızda poliklinik ve kliniklerden gönderilen çeşitli örneklerden

Tablo 3. İzole edilen *S.aureus* suşlarının örnek türleri ve poliklinik/kliniklere göre dağılımları.

| | | Yara | Apse | Konj. ¹ | Burun | Kulak | E.s. ² | Balgam | Dren | İdrar | Kan | Boğaz | Kateter | Toplam |
|--------|------------|------|------|--------------------|-------|-------|-------------------|--------|------|-------|-----|-------|---------|--------|
| MRSA | Poliklinik | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | Klinik | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| MSSA | Poliklinik | 21 | 4 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 34 |
| | Klinik | 11 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 21 |
| Toplam | | 36 | 7 | 4 | 3 | 2 | 4 | 2 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 67 |

¹Konj: Konjunktiva, ²E.s.: Eklem sıvısı

Tablo 4. İzole edilen *S.aureus* suşlarının farklı antimikrobiyallere direnç durumu [n (%)].

| | MRSA | MSSA |
|-----------------------------|----------|----------|
| Gentamisin | 3 (25.0) | 0 (0) |
| Siprofloksasin | 2 (16.7) | 6 (10.9) |
| Eritromisin | 5 (41.7) | 9 (16.4) |
| Klindamisin | 5 (41.7) | 7 (12.7) |
| Linezolid | 0 (0) | 0 (0) |
| Teikoplanin | 0 (0) | 0 (0) |
| Vankomisin | 0 (0) | 0 (0) |
| Daptomisin | 0 (0) | 0 (0) |
| Tetrasiklin | 4 (33.3) | 8 (14.5) |
| Tigesiklin | 0 (0) | 0 (0) |
| Fosfomisin | 3 (25.0) | 1 (1.8) |
| Fusidik asit | 3 (25.0) | 7 (12.7) |
| Trimetoprim/sülfametoksazol | 4 (33.3) | 4 (7.3) |

soyutladığımız *S.aureus* suşlarında metisilin direnci % 17.9 oranında tespit edilmiştir. Cirit ve ark.⁽⁴⁾ yapmış oldukları çalışmada 150 *S.aureus* suşunun 41'ini (% 27.3) MRSA olarak rapor etmişlerdir. Gürsoy ve ark.⁽⁸⁾ ile Türk Dağı ve ark.⁽²⁰⁾ yatan hastaların kan kültürlerinden izole ettikleri *S.aureus* suşlarında MRSA oranını sırasıyla % 32 ve % 42.5 olarak bildirirken yine Gül Yurtsever ve ark.⁽⁷⁾ yara yeri örneklerinden izole ettikleri *S.aureus* suşlarında MRSA oranını % 29 olarak rapor etmişlerdir. Yine yapılan farklı bir çalışmada Kart Yaşar ve ark.⁽¹¹⁾ MRSA oranını % 24 olarak bildirmişlerdir. Yurt dışında yapılan SENTRY çalışmasına bakıldığında *S.aureus* suşlarının MRSA oranı Avrupa'da % 27.7, Amerika'da ise % 32.4 olarak bildirilmiştir⁽¹⁾.

Stafilokoklar dışı atım pompa aktivasyonu, hedef bölge modifikasyonu, ilacın inaktivasyonu gibi durumlar sonucunda makrolidlere direnç geliştirmektedirler⁽¹⁶⁾. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında MRSA için % 40-85, MSSA için % 2-27 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir (Tablo 5). Çalışmamızda tespit ettiğimiz eritromisin direnç oranı ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında klindamisin direnci MRSA ve MSSA suşları için sırasıyla % 11- 64 ve % 1-14 arasında değişmektedir (Tablo 5). Sonucumuz ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Linezolid için ilk direnç 2001 yılında bildirilmiş olup sonrasında yapılan çeşitli sürveyans çalışmalarında linezolid direnç oranı < %0.1 olarak bildirilmiştir^(14,19). Çalışmamızda MRSA ve MSSA suşlarında linezolid direnci tespit edilmemiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda da linezolid için direnç bildirilmemiştir (Tablo 5).

Birçok ülkede vankomisin özellikle MRSA infeksiyonlarında yaygın olarak kullanılması duyarlılığında azalmaya yol açmıştır. Vankomisin dirençli ilk *S.aureus* suşu Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) tarafından bildirilmiştir⁽³⁾. Ülkemizde yapılan bazı çalışma-

Tablo 5. MRSA direnç oranlarının ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırılması (%).

| Çalışmalar | Yıl | P | | GN | | CIP | | E | | DA | | LZD | | VA | | DAP | | TEC | | TET | | TGL | | FOS | | FA | | SXT | | | |
|---------------------------------------|------|-----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|----|----|-----|----|---|---|
| | | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | MR | MS | | |
| Gürsoy ve ark. ⁽⁶⁾ | 2009 | 100 | 90 | 5 | 85 | 2 | 50 | 5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 60 | 21 | - | - | - | - | - | 15 | 2 | | |
| Gül Yurtsever ve ark. ⁽⁷⁾ | 2009 | 100 | 62 | 1 | 75 | 6 | 64 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 42 | 6 | - | - | - | - | - | 8 | 2 | | |
| Yaman ve ark. ⁽²³⁾ | 2010 | 100 | 84 | 4 | 88 | 6 | 70 | 20 | 12 | 6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 90 | 10 | - | - | - | 6 | 4 | 6 | 6 | | |
| Cirit ve ark. ⁽⁴⁾ | 2010 | 100 | 60 | 7 | 50 | 5 | 14 | 7 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 | 13 | - | - | - | - | - | 0 | 2 | | |
| Cirit ve ark. ⁽⁴⁾ | 2011 | 100 | 68 | 30 | 40 | 2 | 40 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 60 | 24 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | | |
| Dinç ve ark. ⁽⁶⁾ | 2011 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 4 | - | - | - | - | - | - | - | |
| Türk Dağı ve ark. ⁽²⁰⁾ | 2011 | - | - | 79 | 1 | 88 | 3 | 71 | 13 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 47 | 2 | - | - | - | - | - | 16 | 4 | | |
| Cirit ve ark. ⁽⁴⁾ | 2012 | 100 | 57 | 5 | 41 | 9 | 11 | 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 | 23 | - | - | - | - | - | 0 | 4 | | |
| Türken Ulusoy ve ark. ⁽²¹⁾ | 2012 | 100 | 86 | 61 | 63 | 14 | 61 | 10 | 6 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 28 | 0 | | |
| Hancı ve ark. ⁽⁹⁾ | 2013 | - | - | 90 | 88 | - | 26 | 47 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 12 | - | | |
| Ziyade ve ark. ⁽²⁵⁾ | 2015 | - | - | - | - | - | 64 | 27 | 47 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| Zencir ve ark. ⁽²⁴⁾ | 2016 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Çalışmamız | 2016 | 100 | 87 | 25 | 42 | 16 | 42 | 13 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 33 | 14 | 0 | 0 | 25 | 2 | 25 | 13 | 33 | 7 | |

P: Penisilin, GN: Gentamisin, CIP: Siprofloksasin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, LZD: Linezolid, VA: Vankomisin, DAP: Daptomisin, TET: Tetrasiklin, TGL: Tigesiklin, FOS: Fosfomisin, A: Fusidik asit, SXT: Trimetoprim/ stiljametoksazol

larda *S.aureus* suşları için vankomisin dirençli rapor edilmezken 2011 yılında Dinç ve ark.⁽⁵⁾ MRSA suşlarında % 1 oranında vankomisin dirençli bildirmişlerdir (Tablo 5). Çalışmamızda vankomisin dirençli tespit edilmemiştir. Teikoplanin, etki mekanizması olarak vankomisine benzemesi ve düşük yan etki göstermesi ile vankomisine alternatif olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da teikoplanin dirençli tespit edilmemiştir (Tablo 5).

Metisilin dirençli görülen suşlarda kinolon minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 1.5-3 kat arasında artmaktadır. Buna bağlı olarak da metisilin dirençli stafilokoklarda kinolon direncinin arttığı görülmektedir⁽²²⁾. Ülkemizdeki literatüre bakıldığında MRSA suşları için siprofloksasin dirençli % 88-93 arasında değişmektedir (Tablo 5). Çalışmamızda MRSA suşlarında siprofloksasin dirençli % 16.7 olarak tespit edilmiştir. Direnç oranımızın diğer çalışmalara kıyasla oldukça düşük olmasının; hastanemizin nispeten yeni kurulması ve kurulduğu günden beri laboratuvarımızın kısıtlı bildirim uygulaması ile antibiyogram sonucu vermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Aminoglikozidlerin etki oranı bazı bakteriyel enzimler tarafından değiştirilmektedir. Bu enzimleri kodlayan genler plazmidler ve transpozonlar ile taşınmakta ve aktarılmaktadır. Buna bağlı olarak da transfer edilebilir bir direnç özelliği göstermektedirler⁽¹⁸⁾. Ülkemizde MRSA ve MSSA suşları için gentamisin direnç oranlarının sırasıyla % 5- 90 ve % 1- 5 arasında olduğu görülmektedir (Tablo 5). Sonucumuz bu verilerle uyumludur.

Daptomisin, *S.aureus*'a bağlı deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında, bakteri-

yemi ve endokardit tedavisinde alternatif olarak kullanılacak bir antimikrobiyal ajandır⁽¹⁷⁾. Dinç ve ark.⁽⁵⁾ kandan izole ettikleri 99 MRSA suşunda daptomisin direnci tespit edilmemiştir. Yine yapılan başka bir çalışmada Hancı ve ark.⁽⁹⁾ çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 58 MRSA suşunda daptomisin için direnç rapor etmemişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda da daptomisin direnci görülmemiştir.

Tigecycline Evaluation and Surveillance (TEST) çalışmasında tigesiklinin hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler için çok yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir⁽²⁾. Irmak ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada 260 MRSA suşunda % 3.1 tigesiklin direnci bildirilirken, Dinç ve ark.'nın⁽⁵⁾ yapmış olduğu diğer bir çalışmada % 4 oranında tigesiklin direnci rapor edilmiştir. Çalışmamızda suşların hiç birinde tigesiklin direnci görülmemiştir.

Ülkemizde trimetoprim/sülfametoksazol (SXT) direnç oranı MRSA ve MSSA suşları için sırasıyla % 0-28 ve % 0-7 arasında bulunmuştur (Tablo 5). SXT direnç oranımız diğer çalışmalara kıyasla yüksek tespit edilmiştir. Sonuç olarak, *S.aureus* infeksiyonlarında MRSA ve MSSA suşları için vankomisin, teikoplanin linezolid, daptomisin ve tigesiklininin vitro etkinliğinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Ancak hem EUCAST hem de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından önerilen kısıtlı antibiyogram kurallarına göre tedavide ilk seçenekler A grubunda bulunan benzil penisilin, eritromisin, klindamisin ve SXT'dir. Bu antibiyotiklere karşı dirençli *S.aureus* suşlarından kaynaklanan infeksiyonlarının tedavisinde; B grubunda bulunan siprofloksasin, teikoplanin ve vankomisin öncelikle tercih edilmelidir.

Linezolid, tigesiklin ve daptomisin gibi C grubu antibiyotikler ise ilk iki grupta hiçbir duyarlı antibiyotığın olmaması durumunda tercih edilmelidir. Ancak MRSA suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda A grubu antibiyotiklerin direnç oranı oldukça artmış durumdadır. Bu nedenle çoklu ilaç direnci gösteren ve tedaviye yanıt vermeyen MRSA suşlarından kaynaklanan infeksiyonların ampirik tedavisinde vankomisin, linezolid, teikoplanin, tigesiklin ve daptomisin kullanımının tedavinin etkinliğini artıracaklarını düşünmekteyiz. Ayrıca MRSA suşlarının direnç profillerinin bilinmesinin de antimikrobiyal direnç gelişimi, takibi ve kontrolü açısından oldukça faydalı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50(1): 59-69.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.05.003>
2. Bouchillon SK, Iredell JR, Barkham T, Lee K, Dowzicky MJ. Comparative activity of tigecycline and other antimicrobial against Gram negative and Gram positive organisms collected from Asia Pacific Rim as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST), *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(2):130-6.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.07.031>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin United States 2002, *MMWR* 2002;51:565-7.
4. Cirit OS, Müderris T, Uzala Mızraklı A, Vurupalmaz Y, Barış A. Yara kültürlerinden izole edilen aerop bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2014;44(4):149-57.
5. Dinç F, Dinç FT, Akça B, Sınırtaş AM, Özakin C. Kandan izole edilen metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) suşlarının CLSI ve EUCAST kriterlerine göre vankomisin, tigesiklin,

- linezolid ve daptomisin in vitro duyarlılık sonuçları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41(3):120-6.
6. Dündar V. Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonları, *Klinik Derg* 2000;13(Ek 1):26-7.
 7. Gül Yurtsever S, Kurultay N, Çeken N, Yurtsever Ş, Afşar İ, Şener AG, Yılmaz N. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2009;23(1):34-38.
 8. Gürsoy NC, Ersoy Y, Günel S, Kuzucu Ç. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2009;23(1):26-9.
 9. Hancı H, Uyanık MH, Bilici D, Albayrak A, Ayyıldız A. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarında daptomisin etkinliğinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2013;27(2):64-9.
 10. Irmak H, Cesur S, Şimşek H ve ark. Türkiye’de yoğun bakım ünitelerindeki MRSA suşlarında VIISA ve VRSA araştırılması, suşların çeşitli antibiyotikler için MIC değerlerinin belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s. 610, Bodrum (2008).
 11. Kart Yaşar K, Aybar Bilir Y, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Stafilocok suşlarında slaym faktör pozitifliği, metisilin ve antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2011;25(2):89-93.
 12. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections, *N Engl J Med* 1998;339(8):520-32.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199808203390806>
 13. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci, *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(1):813-49.
[https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70392-5](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70392-5)
 14. Mulnick AH, Enne V, Jones RN. Linezolid resistance since 2001: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, *Ann Pharmacother* 2003;37(1):769-74.
<https://doi.org/10.1345/aph.1C437>
 15. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance, “Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds).” *Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practise of Infectious Diseases 5.baskı*” kitabında, s.236-48, Churchill Livingstone, Philadelphia, (2000).
 16. Rasheed JK, Cockerill F, Tenover FC (Çeviren Çavuşoğlu O). Patojen bakterilerde antimikrobiyal direnç genlerinin saptanması ve tanımlanması, “Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Çeviri editörü Başustaoglu A)” *Klinik Mikrobiyoloji* kitabında, s.1248-67, Atlas kitapçılık, Ankara (2009).
 17. Tabak F. 2010’da daptomisin, *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2):110-3.
 18. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 165-1507, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
 19. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*, *Lancet* 2001;358(9277):207-8.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05410-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05410-1)
 20. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2011;25(2):84-8.
 21. Türken Ulusoy M, Köse Ş, Ece G, Tatar B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde klinik örneklerden izole edilen Gram pozitif kokların kinopristin/dalfopristin duyarlılığının incelenmesi ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(5):1260-6.
<https://doi.org/10.5336/medsci.2011-25966>
 22. Venezia RA, Domaracki BE, Evans AM, Preston KE, Graffunder EM. Selection of high level oxacillin resistance in heteroresistant *Staphylococcus aureus* by fluoro quinoloneexposure, *J Antimicrob Chemother* 2001;48(3):375-81.
<https://doi.org/10.1093/jac/48.3.375>
 23. Yaman G, Çıkman A, Berktaş M, Parlak M, Güdücüoğlu H, Karahocagil MK. Hastane kökenli *Staphylococcus aureus* izolatlarında MLSB, fusidik asit ve diğer antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2010;24(3):130-5.
 24. Zencir M, Arı A, Yılmaz N, Avcı M, Çalık Ş, Çoşkuner SA, Bal F, Ağuş N. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı, hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler, *ANKEM Derg* 2016;30(1):18-23.
 25. Ziyade N, Yağmur G, Elgörmüş N, Karayel F, Büyük Y. Postmortem örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin, vankomisin, teikoplanin ve makrolid-linkozamid-streptogramin b (mlsb) direnci, *ANKEM Derg* 2015;29(1):1-7.