

Yatan Hastaların Kan Örneklerinden İzole Edilen *Staphylococcus* Spp. Bakterilerin Antibiyotik Dirençliliği

Antibiotic Resistance Determination of *Staphylococcus* Spp. Isolated From Blood Samples of Inpatients

Osman ORUÇ¹, İbrahim SEYFETTİN², Nazan ÇÖMLEKÇİOĞLU³, Ashabil AYGAN^{3*}

- ¹ Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kahramanmaraş, TÜRKİYE.
 - ² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik ve Bilimleri A.D., Kahramanmaraş, TÜRKİYE.
 - ³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Kahramanmaraş, TÜRKİYE.
- * Sorumlu yazar: Ashabil AYGAN; E-mail ashabil@kasu.edu.tr.

ÖZET

Amaç: Bakteriyemi veya sepsis vakalarında kan örneklerinden bakteriyel etkenlerin izolasyonu ve antibiyotik direnç/duyarlılıklarının tespiti önem arz etmektedir. Bu çalışmada, 2015 Ocak-Aralık ayları arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kan kültürü örneklerinden Stafilocok suşlarının izolasyonu ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve koagülaz negatif Staphylococcus (KNS) izolasyonları Columbia Agar (5% koyun kanlı), Eosin Methylene Blue (EMB) Agar ve Çikolata Agar (Kan Agarı No. 2) besiyerleriyle identifikasyonları ise konvansiyonel bakteriyolojik yöntemler ve Vitek®2 ID Cards (Biomeriux, France) ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Vitek®2 AST Card (Biomeriux, France) sistemi kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılığın değerlendirilmesinde Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri dikkate alınmıştır.

Bulgular: Farklı kan örneklerinden elde edilen 265 bakteri suşunun 161 (%60,5)'i Gram pozitif olarak belirlenmiştir. Elde edilen izolatlardan 135'i (%50,4) KNS, 13'ü (%4,9) *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. 122 (%90,4) KNS suşunun metisiline dirençli olduğu (MRKNS), *S. aureus* izolatlarının ise 8'inin (%61,5) metisiline dirençli (MRSA) olduğu gözlemlenmiştir. KNS suşlarında sadece linezolid ve daptomisine karşı bir direnç gözlenmezken *S. aureus* suşlarında gentamisin, teikoplanin, vancomisin, tigesilin ve fusidik asite karşı direnç saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, Koagülaz negatif Stafilocokların antimikrobiyal maddelere *S. aureus* izolatlarından daha yüksek oranda dirençli oldukları gözlemlenmiştir. Yatan hastalarda enfeksiyon meydana getiren bakteriyel etkenlerin direnç profillerinin belirlenmesi antibiyotik tedavi stratejilerinin planlanması için faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyemi, Kan kültürü, *Staphylococcus aureus*, Koagülaz Negatif *Staphylococcus* spp., Antibiyotik direnç.

ABSTRACT

Aim: Isolation and antibiotic resistance/ sensitivity determination of bacterial agents from blood samples is very important in the case of bacteremia or septicemia. In this study, it was aimed to isolate and determine antibiotic resistance profiles of *Staphylococcus* strains sent to microbiology laboratory between January-December 2015.

Materials and Methods: Isolation of *Staphylococcus aureus* and Coagulase Negative Staphylococcus (CoNS) isolations were carried out on Columbia Agar (5% sheep blood), Eosin Methylene Blue (EMB) Agar and Chocolate Agar (Blood Agar No 2 media and identifications were completed with conventional bacteriological methods and Vitek®2 ID Cards (Biomeriux, France). Antibiotic susceptibility tests were practiced with Vitek®2 AST Card (Biomeriux, France) system. Evaluation of antibiotic susceptibilities were performed using the criteria of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: A total of 161 (60,5 %) strains out of 265 bacterial isolates from different blood cultures were determined as Gram positive. Among these bacteria, 135 and 13 strains were identified as CoNS (50,4%), *S. aureus* (4,9%), respectively. In terms of methicillin resistance, 122 of CoNS (90,4%) strains and 8 of *S. aureus* (61,5 %) were resistant. Although there was no resistance to linezolid and daptomycin among CoNS, gentamicin, teicoplanin, vancomycin, tigecycline and fusidic acid resistance were not detected among *S. aureus*.

Conclusion: In this study, antibiotic resistance of CoNS were observed higher than that of *S. aureus*. It was thought that determining the resistance profiles of bacterial agents causing infection in hospitalized patients would be useful for planning for antibiotic treatment strategies.

Keywords: Bacteremia, Blood culture, *Staphylococcus aureus*, Coagulase negative Staphylococcus, Antibiotic resistance.

Atf Yapmak İçin: Oruç O, Seyfettin İ, Çömlekçioğlu N, Aygan A. Yatan hastaların kan örneklerinden izole edilen *Staphylococcus* Spp. Bakterilerin antibiyotik dirençliliği. *Van Sag Bil Derg* 2021, 14,(2)144-152. <https://doi.org/10.52976/vansaglik.820328>.

Geliş Tarihi: 03/11/2020

Kabul Tarihi: 22/04/2021

Basılama Tarihi: 30/08/2021

GİRİŞ

Antibiyotikler bazı mikroorganizmaların yan ürün olarak ürettiği, diğer mikroorganizmaları inaktive eden veya üremesini baskılayan ve enfeksiyonlara karşı mücadelede yıllardır en etkili silahlardan biri olarak kullanılan bir tür metabolittir. Mikroorganizmaların kontrolünde klinik olarak kullanıma başlanmasından itibaren çeşitli enfeksiyöz etkenlerden dolayı kayıp olabilecek muhtemelen milyarlarca hayatı kurtarmıştır. Ancak günümüzde birçok antibiyotik çeşitli patojenler ile mücadelede yetersiz kalmaktadır. Enfeksiyöz hastalıklar, yılda yaklaşık 13 milyon kişinin ölümüne sebep olurken dünya genelinde ölüm nedeni sıralamasında ikinci olarak gelmektedir (Bockstael ve Aerschot, 2009).

Hastane kaynaklı enfeksiyöz ajanların %70'den fazlasının yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin birçoğuna dirençli oldukları gözlemlenmiştir (Madhavan ve Murali, 2011). Bu durum ise dünya genelinde yaygın bir tehdide dönüşmektedir (Davies ve Davies, 2010). Her geçen gün artan bu tehdit istenmeyen ciddi komplikasyonlara, tedavide zorluklara, hastanede kalma sürelerinin uzamasına, ölüm oranlarının yükselmesine sebep olmaktadır. Bununla birlikte sağlık giderlerinin artması da ülke ekonomileri için bir yük meydana getirmektedir.

Bakterilerin antibiyotiklere karşı olan dirençlerinin dağılımı dünya genelinde ve ülkelere hatta bölgelere göre değişiklik gösterebilir. Bu nedenle kullanımda olan antibiyotiklerin direnç/hassasiyet dağılımlarının belirlenmesi tedavide uygun antibiyotik seçiminde önem arz etmektedir (Berkiten, 1988). ABD'nin stratejik değerlendirmelerinde olduğu gibi Avrupa Birliği'nin 1998 de Danimarka'da yapılan 'The Microbial Threat' adlı konferansında antibiyotik direnci ve antibiyotik tüketimi takibine yüksek öncelik verilmiştir (Sörberg ve ark., 2003). Dünya genelinde acil durum gerektiren antibiyotik direnç takibi ülkemiz için de önem arz etmektedir. Bu kapsamda, bir sağlık biriminde direnç durumlarının analizi ve değerlendirilmesi antibiyotiklere

karşı direncin önlenmesinde ve kontrolünde ilk adımdır.

Stafilokoklar, 1878'de Koch tarafından tanımlanan, belirli hastalıkların sebebi olan Gram pozitif bakterilerdir. Hareketsiz ve fakültatif anaerob bu mikroorganizmaların çoğu memelilerin deri ve mukoz membranlarının doğal florasında bulunan en önemli fırsatçı patojenlerdir. Patojenite ile ilişkilendirilen koagulaz üretimi yeteneğinden dolayı tüm koagulaz pozitif Stafilokoklar günümüzde *S. aureus* olarak gruplandırılmıştır. Bu mikroorganizmalar yüzeysel ve derin apseler, yaralar ve iç organların enfeksiyonu gibi çeşitli iltihabi hastalıkların yanında gıda zehirlenmeleri ve toksik şok sendromu gibi durumlara sebep olurlar. Koagulaz negatif Stafilokoklar koagulaz pozitiflere göre daha çok çeşitlilik gösteren bir gruptur. Bunların biyokimyasal özelliklerine göre farklılıkları 16S RNA analizi ile tutarlılık göstermektedir. Birçok KNS insanlarda hastalık yapmaması veya fırsatçı patojen olmasına rağmen *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) protez veya intravasküler kateter kaynaklı enfeksiyonların en yaygın sebebidir (Davis ve ark., 1990). Koagulaz negatif Stafilokoklar klinik laboratuvarlarda en sık izole edilen bakteri grubu olup çoğunlukla aynı anda alınan kan kültürlerinden sadece birinde üreme olanlar kontaminasyon olarak değerlendirilebilmektedir (Özkaya ve ark., 2015). Diğer taraftan Stafilokokların 30 türü içerisinde *S. aureus* hariç 11'i insanda hastalık yapabilen KNS olarak tanımlanmaktadır. Bunlardan en sık izole edilenler *S. epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*), *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) ve *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) türleridir (Yiğit ve ark., 2008).

Kan enfeksiyonları, intravasküler kateterizasyonun yanında uzun süreli ilaç kullanımı, immun sistemin zayıflaması, üriner, solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları, diş apseleri gibi çeşitli sebeplerden ortaya çıkabilmektedir (Özkaya ve ark., 2015).

Stafilokok kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde enfeksiyon etkeninin tespiti ve duyarlılık testlerinin yürütülmesi tedavide uygun antibiyotiğin seçilmesi açısından önem arz eder. Stafilokok suşlarında, penisilin yaygın kullanımının akabinde 1960'lı yıllarda beta laktamaza dirençli metisilin gibi yarı sentetik penisilinlere de kısa sürede direnç gelişimi tespit edilmiş ve bu mikroorganizmalar günümüzde hala hastane enfeksiyonlarında önemini korumakta ve tedavide güçlükler sebep olmaktadır (Güler ve ark., 2011). Metisiline dirençli Stafilokoklar, beta-laktam grubu içeren tüm antibiyotiklere direnç sergilemektedir. Bu mikroorganizmalarda aynı zamanda kullanımda olan eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim/sulfametoksazol, kinolonlar ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere gösterdikleri direnç de rapor edilmektedir (Arıdoğan, 2004). Son yıllarda Gram pozitif bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) grubu antibiyotikler yapısal olarak farklılık gösterse de aynı ribozomal alt üniteye bağlanarak etki göstermelerinden dolayı mekanizma açısından benzerdir. Bu yüzden bu grup antibiyotiklerden herhangi birine direnç gösteren mikroorganizmalar grubun diğer üyelerine de direnç geliştirebilmektedir. Makrolid-linkozamid-streptogramin B antibiyotiklerine karşı gözlenen direnç, indüklenebilir veya yapısal direnç olarak değerlendirilmektedir (Sesli Çetin ve ark, 2008, Uyanık ve ark, 2009). Klindamisin ise birçok enfeksiyonun tedavisinde kullanılabilen az sayıdaki antibiyotikten biridir, ancak eritromisine karşı dirençli suşlarda indüklenebilir klindamisin direnci tedavide antibiyotik seçeneklerini sınırlamaktadır (Çolakoğlu ve ark., 2008).

Bu çalışmada Kahramanmaraş İli Devlet Hastanesinde 2015 yılı Ocak ve Aralık ayları arasında yatan hastalardan alınan ve laboratuvara gelen kan kültürü örneklerinden izole edilen Stafilokok izolatlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının ve direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Materyal

Çalışmada kullanılan bakteri izolatları Kahramanmaraş Devlet Hastanesi, Necip Fazıl Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2015 Ocak-Aralık ayları arasında gelen ve üreme görülen 1069 adet kan kültürü örneklerinden elde edilmiştir.

Metot

Bakteri izolasyonlarında Columbia Agar (%5 Koyun Kanlı), Eosin Methylene Blue Agar (EMB) ve Çikolata Agar (Kan Agarı No. 2) (Becton Dickinson, ABD) besiyerleri kullanılırken, identifikasyonların birçoğu manuel olarak koloni morfolojisi, Gram boyama, mikroskopik incelemeler ve oksidaz, katalaz ve basitrasin testleri ile gerçekleştirilmiş bazıları ise Vitek®2 otomatik ID/ADT test cihazında (Biomeriux, France) identifiye edilmiştir. Test kitleri ve cihaz, üretici firmanın talimatları doğrultusunda prosedüre uygun şekilde kullanılmıştır.

Besiyerlerinde üreyen suşlar, koloni özellikleri, Gram boyama ve mikroskop altındaki morfolojileri Stafilokoklar ile uyumlu olanlar, katalaz testi ile Streptokok'lardan; oksidaz ve basitrasin testi ile de mikrokoklardan ayrıştırılmış, koagülaz testi ile de *S. aureus* ve KNS olarak tanımlanarak antibiyotik duyarlılık testleri gerçekleştirilmiştir.

Antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesinde Vitek®2 AST Card (Biomeriux, France) sistemleri kullanılmıştır. Kartlarda test edilen antibiyotikler penisilin, ampisilin, oksasilin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, eritromisin, klindamisin, kinupristin/ dalfopristin, linezolid, vankomisin, tetrasiklin, tigesiklin, nitrofurantoin, rifampin, trimetoprim/sulfametoksazol iken metisilin dirençliliği ise sefoksitin tarama ve oksasilin verileri ile cihaz uyarı sisteminde belirtilen sonuçlar ile değerlendirilmiştir. Cihazdaki antibiyotik duyarlılık değerlendirmeleri CLSI tabanlı + fenotipik 2014 versiyonuna göre gerçekleştirilmiştir. İzolatların Çoklu Antibiyotik Direnç indeksi (ÇAD) ise bir izolatın direnç gösterdiği antibiyotik sayısının toplam

test edilen antibiyotik sayısına oranlanması ile gerçekleştirilmiştir (Krumperman, 1983). ÇAD indeksi 0,2 den büyük çıkan suşlar için yoğun antibiyotik kullanımına maruz kalmış olarak değerlendirilmiştir (Davis ve Brown, 2016).

BULGULAR

Çalışmada mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ve üreme görülen farklı kan örneklerinden elde edilen 265 izolat içerisinde sadece Gram pozitif olan toplam 161 bakteri izolatu araştırma kapsamına alınmıştır. Bu 161 Gram pozitif izolattan 135'nin Koagülaz Negatif *Staphylococcus* spp. (KNS) (%83,9), 13'nün *S. aureus* (%8,1), 7'sinin *Enterococcus* spp. (%4,4), 3'nün *Kocuria kristinae* (%1,9), 2'sinin *Streptococcus* spp. (%1,2), 1'nin de *Aerococcus* spp. (%0,6) olarak tanımlaması yapılmıştır.

Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) olarak değerlendirilen bakterilerde antibiyotik dirençliliği incelendiğinde 135 KNS suşunun 122 (%90,4)'sinin metisiline dirençli olduğu (MRKNS), *S. aureus*'ların ise 13 suştan 8'inin (%61,5) MRSA olduğu gözlenmiştir. KNS suşlarında sadece linezolid ve daptomisine karşı bir direnç gözlenmezken *S. aureus* suşlarında gentamisin, teikoplanin, vancomisin, tigesilin ve fusidik asite direnç saptanmamıştır. KNS suşlarında sırasıyla penisiline %98,5 oksasiline %90,3, fosfomisine %94,5, eritromisine %88,1, gentamisine %53,3, kinolon grubu ajanlardan siprofloksasine %78,6, levofloksasine %71,8, moksifloksasine %52 oranında ve klindamisine %70,4, fusidik aside %78,1 tetrasikline ise %73,3 oranında direnç tespit edilmiştir (Tablo 1). *S. aureus* suşlarında ise penisilin oksasilin, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, rifampisin ve trimetoprim-Sulfametaksazol'a karşı %27,3-%92,3 arasında değişen oranlarda bir direnç görülmüştür (Tablo 2). Çalışma kapsamında Vitek 2 AST sonuçlarında KNS (135) lere eritromisin direnci gösteren 119 suştan 35 (%25,9) tanesinde indüklenebilir klindamisin dirençliliği görülmüştür. Eritromisin direnci görülen 5 *S.aureus* suşundan 2 (%15,4)'sinde indüklenebilir klindamisin direnci tespit edilmiştir. Her iki mikroorganizma grubu içinde klindamisine

duyarlı olan suşlarda indüklenebilir klindamisin direnci tespit edilememiştir. Çoklu antibiyotik direnç indeks hesaplamalarında 13 *S. aureus* suşunun 8'inde (%61,5), 135 KNS suşunun ise 134'ünde (%99,26) çoklu direnç görülmüştür.

Tablo 1. Yatan hastalardan izole edilen KNS suşlarının antibiyotiklere gösterdikleri direnç yüzdeleri.

Antibiyotik	KNS (n:135)			
	Dirençli		Duyarlı	
	Suş (n)	%	Suş	%
Penisilin	133	98,5	2	1,48
Oksasilin	122	90,3	12	8,88
Gentamisin	72	53,3	63	46,6
Levofloksasin	69	71,8	27	28,1
Moxifloksasin	52	52	48	48
Siprofloksasin	81	78,6	22	21,4
Teikoplanin	5	6,8	68	93,2
Vancomisin	18	13,3	117	86,7
Eritromisin	119	88,1	16	11,9
Klindamisin	95	70,4	40	29,6
Linezolid	12	8,9	123	91,9
Daptomisin	0	0	59	100
Tetrasiklin	99	73,3	36	26,6
Tigesilin	0	0	133	100
Fosfomisin	69	94,5	4	5,5
Quinupristin/ Dalfopristin	8	12,9	54	87,1
Fusidik Asit	57	78,1	16	21,9
Rifampisin	92	98,9	1	1,1
Trimetoprim-Sulfametaksazol	44	32,6	91	37,4

Tablo 2. Yatan hastalardan izole edilen *S.aureus* suşlarının antibiyotiklere gösterdikleri direnç yüzdeleri

Antibiyotik	<i>Staphylococcus aureus</i> (n:13)			
	Dirençli		Duyarlı	
	Suş	%	Suş	%
Penisilin	12	92,3	1	7,7
Oksasilin	8	61,5	5	38,5
Gentamisin	0	0,0	11	100
Levofloksasin	2	28,6	5	71,4
Moxifloksasin	1	14,3	6	85,7
Siprofloksasin	1	10,0	9	90,0
Teikoplanin	0	0,0	13	100
Vancomisin	0	0,0	13	100
Eritromisin	5	38,5	8	61,5
Klindamisin	4	30,8	9	69,2
Linezolid	1	9,1	10	90,9
Tigesilin	0	0,0	10	100
Nitrofurantoin	1	14,3	6	85,7
Fusidik Asit	0	0,0	5	100
Tetrasiklin	3	27,3	8	72,7
Rifampisin	6	85,7	1	14,3
Trimetoprim-Sulfametaksazol	4	30,8	9	69,2

TARTIŞMA

Hastalık etkeni mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı dirençleri dünya genelinde alarm veren bir durum haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü artan antibiyotik dirençliliğini halk sağlığı açısından önemli bir sorun olarak vurgulamıştır (WHO, 2014). Hayvancılık dahil birçok alanda gelişigüzel antibiyotik kullanımı mikroorganizmaların direnç gelişimini artırırken insan sağlığı açısından çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkma-

siyla tedavilerde güçlükler oluşturmaktadır. Bu çalışmada bir yıllık dönemde yatan hastalardan laboratuvara gelen kan örneklerinden izole edilen Gram pozitif bakterilerden *S. aureus* ve KNS suşlarında antibiyotik direnç profili belirlenmiştir. Septi-semi olgularında alınan kan örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenleri farklılık gösterse de KNS'ler çoğunlukla en sık izole edilen mikroorganizma grubudur (Karchmer, 2000; Garg ve ark., 2007; Wisplinghoff ve ark., 2007; Özkaya ve ark., 2015; Köksal-Çakırlar ve ark., 2017). Sunulan bu çalışmada da toplam 265 izolat içerisinde, 161 Gram pozitif mikroorganizmadan 135 (%50,9) suş ile KNS en fazla gözlenen mikroorganizma grubu olmuştur. Stafilokok izolatları metisilin direnci açısından değerlendirildiğinde KNS'lerde *S. aureus* izolatlarından daha yüksek oranda bir direnç gözlemlenmektedir (Çopur-Çiçek ve ark., 2011; Şahin ve ark., 2013; Özkaya ve ark., 2015; De Vecchi ve ark., 2018). Metisilin direnç durumunun daha yaygın olması bazı KNS suşlarının *SSCmec* (Staphylococcal Cassette Chromosome mec) genetik elemanlarının etkin bir alıcısı veya taşıyıcısı olmalarından kaynaklandığı genotipik karakterizasyonlar ile ortaya konmuştur (Barros ve ark., 2012). Metisilin dirençli KNS'lerin *S. aureus* izolatları için SCC gen rezervuarı olarak davranması (De Vecchi ve ark., 2018) dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önemli bir etkeni olan KNS'leri daha da önemli hale getirirken doğal olarak antibiyotiklerin sıkça kullanıldığı hastane ortamında da direncin yayılması tetiklenmektedir. KNS'lerde metisilin direnci birçok araştırmacı tarafından test edilmiş ve bölgelerinde 2009-2014 arasında yaptıkları çalışmalarda %70 (Çopur-Çiçek ve ark., 2011), %54 (Şahin ve ark., 2013), %54 (Özkaya ve ark., 2015), %34 (Köksal-Çakırlar ve ark., 2017) oranlarında gözlemlerken, bu çalışmada 2015-2016 arasında %90,3 oranında tespit edilmiştir. Diğer taraftan *S. aureus* suşları için metisilin direnci ise %20 ile %50 arasında belirtilirken (Çopur-Çiçek ve ark., 2011; Şahin ve ark., 2013; Yılmaz ve ark., 2013; Köksal-Çakırlar ve ark., 2017) bu çalışmada %61,5 olarak belirlenmiştir. Stafilokok suşlarında me-

metisilin direnç varlığında tüm beta laktam grubu antibiyotiklere karşı da direnç gösterebileceği bildirilmektedir (Arıdoğan, 2004). Bununla birlikte metisilin dirençli suşların makrolidlere, aminoglikozidlere, kinolonlara, trimetoprim-sulfametaksazol'e karşı da direnç gösterebildikleri belirtilmiştir (Verhoef ve Schmitz, 1999). Bu çalışmada ise KNS'lerde gentamisin, klindamisin ve eritromisine karşı direnç tespit edilirken tüm *S. aureus* izolatları sadece gentamisine duyarlı bulunmuştur. Araştırmada trimetoprim-sulfametaksazol direnci her iki grup mikroorganizma için %30 oranında gözlemlenmiştir. Bu durum 2002 yılında MRSA ve metisilin sensitif Stafilokoklarda (MSSA) sırasıyla tespit edilen %7 ve %11 oranlarından daha yüksek olduğu görülmüştür (Arıdoğan, 2004).

Makrolid grubu antibiyotikler ile linkozamid grubu antibiyotikler yapısal olarak birbirlerine benzerler. Bu ise makrolidler ile linkozamidlerin çapraz direnç durumunu ortaya çıkarabilir. *S. aureus* suşlarında eritromisin ve klindamisine sırasıyla % 38,5, %30,8 oranında; KNS suşlarında ise %88,1 ve %70,4 oranında bir direnç tespit edilmiştir. KNS suşlarındaki bu yüksek oranlar metisilin direnci ile paralellik göstermektedir. Benzer şekilde Şanlı (2020) yapmış olduğu çalışmada metisilin dirençli Stafilokok izolatlarında eritromisin ve klindamisine %70'lerde, metisilin duyarlı suşlarda ise %11-19 arası bir direnç varlığını gözlemlemiştir. Bu sonuçlar; Aydın ve ark (2001); Arıdoğan ve ark (2004); Doğan ve ark (2005) Çopur-Çiçek ve ark (2011) ve Yılmaz ve ark (2013)'nin bildirdiği bulgular ile benzer olduğu görülmüştür.

Kinolon grubu antibiyotiklere karşı *S. aureus*'lar için farklı oranlarda (%1-86) direnç belirtilmiştir (Büyükbaba ve ark., 1997; Gürler ve ark., 1997; Aydın ve ark., 2001; Doğan ve ark., 2005; Ekşi ve ark., 2007). Bu çalışmada ise *S. aureus*'lara karşı en yüksek %28,6 ile levofloksasine en düşük ise %10 ile Siprofloksasine karşı bir direnç gözlenirken KNS'ler en yüksek %78 ile siprofloksasine, en düşük ise %52 ile moxifloksasine karşı bir direnç belirlenmiştir. Kinolonlar geniş spektrumlu sentetik bir antimikro-

biyal ajan olmalarından dolayı yaygın kullanılabilir. Kinolon grubu ilaçların yaygın kullanımının yanında hastane veya dış ortamlarda antibiyotik kalıntıları ve çiftlik hayvanlarında kullanılan enrofloksasin zoonotik bakterilerde siprofloksasine karşı bir duyarsızlaşmaya da sebep olabilmektedir (Cengiz, 2010). Stafiolokok suşlarında *Mec (I)* geninin kinolonlardan etkilenebildiği ve bu yüzden kinolon ve metisilin duyarlılıkları arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (Venezia ve ark., 2001) Tablo 1 de görüldüğü gibi %8,8 metisilin duyarlılığı görülen KNS'lerde kinolonlara karşı %21-48 oranında; %38,5 metisilin duyarlılığı görülen *S. aureus* suşlarında ise %71,4-90 oranında kinolonlara karşı bir duyarlılık görülmüştür.

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden gentamisin direnci de bölge ve zamana göre değişkenlik göstermektedir. Arıdoğan ve ark (2004) yatan hastalarda sırasıyla MRSA'larda ve MSSA'larda %78, %9 direnç tespit ederken, Şanlı (2020) ise %86 ve %22 oranında, Çopur-Çiçek ve ark (2011) *S. aureus*'larda %50, KNS lerde %42,5; Özkaya ve ark (2015) ise *S.aureus*'larda %29,4 KNS'lerde %35 oranında bir direnç gözlemlemiştir. Bu çalışmada da ise gentamisin direnci KNS'lerde %53,3 oranında tespit edilirken diğer çalışmaların aksine *S. aureus*'larda bir direnç gözlenmemiştir.

Rifampisine direnç, *S. aureus*'larda KNS'lerden daha sık gözlenirdi. Enfeksiyonların aktif ve kronik dönemlerinde aktivitelerini devam ettirebilmeleri ve Stafilokok kaynaklı biyofilmlere olan difüzyon kabiliyetlerinden dolayı kemik ve eklem enfeksiyonlarında sık kullanılmaktaydı. Ancak zamanla rifampisine dirençli suşların artması ile diğer antimikrobiyal ajanlarla beraber kullanımını gerektirmiştir (De Vecchi ve ark., 2018). Çalışmamızda rifampisine direnç *S. aureus*'larda %85,7 görülürken KNS'lerde daha yüksek bir oranda, %98,9, tespit edilmiştir. Metisilin dirençli *S. aureus* tedavilerinde rifampicin ile birlikte kullanılan fusidik asit özellikle beta laktam alerjileri için tercih sebebi olsa da bu çalışmada tespit edilen KNS'lerin fusidik asite direnci (%78,1) dikkat çekicidir. Kan kültürü örnekleri

izolatlarında 2009- 2010 arasında *S. aureus* %26,2 ve KNS'lerde %58,2 (Yılmaz ve ark., 2013), 2011-2014 yılları arasında *S. aureus*'larda %8 (Köksal-Çakırlar ve ark., 2017) ve Özkaya ve ark (2015) 2012-2014 arasında *S. aureus*'larda %100 ve KNS'lerde %86,1 oranlarında rifampisine karşı direnç tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar Stafilocok kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde rifampisin kullanımından önce antimikrobiyal duyarlılık testinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, birçok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da Stafilocokların hem metisilin hem de çoklu antibiyotik direncine sahip olabildikleri gözlenmiştir. Özellikle septisemi olgularında kontrolsüz antibiyotik kullanımı veya tanı konulmadan yapılacak tedavilerde istenmeyen sonuçların ortaya çıkması muhtemeldir. Stafilocoklar dahil bir çok bakteriyel etkene karşı bölgesel ve dünya genelinde direnç profillerinin belirlenmesi hastane ortamları ve toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir. Dünya genelinde enfeksiyon etkeni organizmalarla olan savaşta de en önemli mücadele aracı olan antibiyotiklere karşı gelişen direnç basit bir problem olmadığı gibi bir tek çözüm yolu da mevcut değildir. Toksik maddelere karşı yüksek adaptasyon gösterebilen mikroorganizmalara karşı hem bireysel hem de toplumsal manada fayda için yeni ve etkili antibiyotiklerin geliştirilmesi yanında bakteriyel etkenlerin üremelerinin yavaşlaması için gelişmelerinin yavaşlaması için sürveyans çalışmaları ile sağlık birimlerinde sıkı tedbirler ve düzenlemelerin güncel tutulmasına ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Çalışma esnasında yardım ve maddi ve manevi desteklerini sunan K.Maraş Necip Fazıl Hastanesi Mikrobiyoloji çalışanlarına ve KSU BAP birimine teşekkür ederiz (BAP 2016/3-23 YLS).

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Arıdoğan A. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere dirençleri. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34:20-3.
- Aydın N, Gültekin B, Eyigör M, Gürel M. Klinik örneklerden izole edilen stafilocokların antibiyotik direnci. ADÜ Tıp Fak Derg 2001;2(3):21-6.
- Barros EM, Ceotto H, Bastos MCF, Dos Santos KRN, Giambiagi-Demarval M. *Staphylococcus haemolyticus* as an important hospital pathogen and carrier of methicillin resistance genes. J Clin Microbiol 2012;50(1):166-8.
- Berkiten R. Antibiyotik direncinin bölgelere göre farklılığı. ANKEM Derg 1988;2(3):193-202.
- Bockstael K, Aerschot A. Antimicrobial resistance in bacteria. Open Med 2009;4(2):141-55.
- Büyükbaba Ö, Nakipoğlu Y, Katrancı H, Derbentli Ş, Gürler N. *S. aureus* suşlarında çeşitli antibiyotiklere ve klorheksidine direnç. ANKEM Derg 1998;12(1):70-6.
- Cengiz M. Bakterilerde kinolon direncinin genetiği. Uludag Univ J Fac Vet Med 2010;29(1):55-60.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S24 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 24rd Informational Supplement, CLSI, Wayne, PA, USA. 2014.
- Çolakoğlu Ş, Alışkan H, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında indüklenebilir klindamisin direnç prevalansı. Mikrobiyol Bul 2008;42:407-12.
- Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Hij Den Biyol Derg 2011;68(4):175-84
- Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev 2010;74(3):417-33.

- Davis B, Ginsberg H, Dulbecco R, Eisen H. Microbiology 4th Ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1990.
- Davis R, Brown PD. Multiple antibiotic resistance index, fitness and virulence potential in respiratory *Pseudomonas aeruginosa* from Jamaica. J Med Microbiol 2016;65:251-71.
- De Vecchi EGD, Romanò CL, Pregliasco FE, Mattina R, Drago L. Antibiotic sensitivities of coagulase-negative staphylococci and *Staphylococcus aureus* in hip and knee periprosthetic joint infections: does this differ if patients meet the International Consensus Meeting. Criteria Infect Drug Resist 2018;11:539-46.
- Doğan Ö, Yalınay-Çırak M, Engin D, Türet S. Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere *in vitro* duyarlılıkları. ANKEM Derg 2005;19(1):39-42.
- Ekşi F, Balcı İ, Gayyurhan ED, Çekem G. Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi. İnf Derg 2007;21(1):27-31.
- Garg A, Anupurba S, Garg J, Goyal R, Sen M. Bacteriological profile and antimicrobial resistance of blood culture isolates from a University Hospital. J Ind Acad Clin Med 2007;8(2):139-43.
- Güler İ, Kılıç H, Atalay MA, Perçin D, Erçal BD. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere *in-vitro* duyarlılıkları. Dicle Med J 2011;38(4):466-70.
- Gürler N, Kaygusuz A, Karayay S, Töreci K. Methicillin mesistant Staphylococci isolated from pus since 1992 and aminoglycoside and quinolone resistance in these strain. ANKEM Derg 1997;11(1):9-13.
- Karchmer AW. Nosocomial Bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. Clin Inf Dis 2000;31(4):139-43.
- Köksal-Çakırlar F, Uyar Y, Özdemir S, Barış A, Gözün-Şaylan E, Habip Z ve ark. 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. Turk Hij Den Biyol Derg 2017;74(1):55-70.
- Krumperman PH. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of foods. Appl Environ Microbiol 1983; 46: 165-70.
- Madhavan HN, Murali S. Mechanism of development of antibiotic resistance in bacteria among clinical specimens. J Clin Biomed Sci 2011;1(2):42-8.
- Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, Çalışkan A, Erdoğmuş P. Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg 2015;72(2):115-22.
- Sesli Çetin E, Güneş H, Aynalı A, Kaya S, Cicioğlu Arıdoğan B, Demirci M. Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B direnci gözlenen klinik stafilokok izolatlarında fusidik asidin *in vitro* aktivitesinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2008;22(2):59-63.
- Sörberg M, Farra A, Ransjö U, Gardlund B, Rylander M, Settergren B et al. Different trends in antibiotic resistance rates at a university teaching hospital. Clin Microbiol Infection 2003;9(5):388-96.
- Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, Yavuz MT, Albayrak HT, Karadağ G ve ark. distribution of microorganisms in blood culture and antimicrobial susceptibility. Düzce Tıp Derg 2013;15(2): 11-5.
- Şanlı K. Hastane kökenli ve toplum kaynaklı *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiallere duyarlılıkları. İKSSTD 2020;12(2):188-93.
- Uyanık MH, Yazgı H, Bilici D, Özden K, Karakoç E. Hastane kökenli *Staphylococcus aureus* türlerinde makrolid-linkozamid-streptogramin B direncinin araştırılması. ANKEM Derg 2009;23(2):66-70.

- Venezia RA, Domaracki BE, Evans AM, Preston KE, Graffunder EM. Selection of high level oxacillin resistance in heteroresistant *Staphylococcus aureus* by fluoroquinolone exposure. J Antimicrob Chemother 2001;48:375-81.
- Verhoef J, Schmitz FJ. Staphylococci and the micrococaceae. In J. C. D Armstrong (Ed.), Infectious Diseases (1 ed., Vol. 8-13). London: Mosby-Harcourt Publishers Ltd, 1999.
- WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 (ISBN 978 92 4 156474 8). <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillancereport/en/> 03.09.2020.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance stud. Clin Inf Dis 2004;39(3):309-17.
- Yiğit N, Aktaş AE, Doğruman-Al F, Ayyıldız A. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tiplendirilmesi ve metisilin direnci. Turk Hij Den Biyol Derg 2008;65(2):61-6.
- Yılmaz S, Gümral R, Güney M, Bedir O, Duyan S, Üsküdar Güçlü A ve ark. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkların değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Derg 2013; 55(4):247-252.