

**Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus Aureus* Suşlarında  
Antimikrobiyal Direnç: Üç Yıllık Çalışma  
*S.aureus* Bakteriemi ve Antimikrobiyal Direnç**

**Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus Aureus* Strains Isolated from Blood  
Cultures: A Three-Year Study  
*S.aureus* Bacteremia and Antimicrobial Resistance**

İlkay Bahçeci<sup>1\*</sup>, Duygu Aksoy<sup>1</sup>, Esra Karaca<sup>1</sup>, Soner Yıldız<sup>1</sup>, Yunus Emre Alpdoğan<sup>1</sup>, Ömer Faruk Duran<sup>1</sup>, Kazım Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Rize/ Türkiye

**Anahtar Kelimeler:** Kan kültürü, Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), Metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA).

**Sorumlu Yazar:**

\*İlkay Bahçeci,

**Adres:** Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Rize/  
Türkiye

**Tel:** 05057131865

**E-mail:** ilkay.bahceci@erdogan.edu.tr

**Başvuru Tarihi:**12.09.2023

**Kabul Tarihi:**29.11.2023

## Özet

**Amaç:** Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan kan dolaşım enfeksiyonlarına en sık neden olan etkenlerden biri *Staphylococcus aureus* tur. Çalışmamızda laboratuvarımıza gelen kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara direnç oranlarının belirlenmesi ve hastanemize ait direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 2020-2022 yılları arasında laboratuvarımıza gelen kan kültürü örneklerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara direnç ve duyarlılık profilleri retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri identifikasyonunda konvansiyonel yöntemler ve VITEK® 2 Compact otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık testleri EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing ) önerileri doğrultusunda VITEK® 2 Compact otomatize sistem (BioMérieux, Fransa) ile gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** İki yüz on *S.aureus* suşunun 155'i (%73.8) metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), 55'i (%26.2) metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) olarak belirlenmiştir. MSSA ve MRSA suşlarında vankomisin, linezolid, teikoplanin, daptomisin ve tigesikline direnç saptanmazken, diğer sekiz antibiyotiğe (penisilin, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, fusidik asit, gentamisin, siprofloksasin ve trimetoprim- sülfametoksazol) direnç oranları MSSA suşlarında %0.6-71.6, MRSA suşlarında %5.5-100 arasında saptanmıştır.

**Sonuç:** Tüm merkezler kendi direnç profilini belirleyerek ampirik tedavide yönlendirici olmalı ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarını benimseyerek yeni gelişebilecek antibiyotik dirençleri için önlem almalıdır.

## **Absract**

**Aim:** *Staphylococcus aureus* is one of the most common causes of bloodstream infections with high morbidity and mortality. In our study, it was aimed to determine the resistance rates of *S.aureus* strains isolated from blood cultures coming to our laboratory to antimicrobial agents and to determine the resistance profile of our hospital.

**Materials and Methods:** In our study, the resistance and sensitivity profiles to antimicrobial agents of *S.aureus* strains isolated from blood culture samples coming to our laboratory between 2020-2022 were retrospectively examined. Conventional methods and VITEK® 2 Compact automated system (BioMérieux, France) were used for bacterial identification. Susceptibility tests of bacteria to antibiotics were carried out with the VITEK® 2 Compact automated system (BioMérieux, France) in accordance with EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) recommendations.

**Results:** Of the two hundred and ten *S.aureus* strains, 155 (73.8%) were identified as methicillin-sensitive *S.aureus* (MSSA) and 55 (26.2%) were identified as methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA). While resistance to vancomycin, linezolid, teicoplanin, daptomycin and tigecycline was not detected in MSSA and MRSA strains, resistance rates to eight other antibiotics (penicillin, erythromycin, clindamycin, tetracycline, fusidic acid, gentamicin, ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole) were 0.6-71.6% in MSSA strains and 0.6-71.6% in MRSA strains. It was found between 5.5-100%.

**Conclusion:** All centers should be guiding in empirical treatment by determining their own resistance profile and should take precautions against new antibiotic resistances that may develop by adopting rational antibiotic use policies.

**Key words:** Blood culture, Methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA), Methicillin-sensitive *S.aureus* (MSSA).

## Giriş

Stafilokoklar fakültatif anaerop, 0.5-1.5 µm boyutlarında, tek, çift, kısa zincir ve üzüm salkımına benzeyen kümeler şeklinde görülen Gram pozitif koklardır (1). Stafilokoklar içinde bulunan *Staphylococcus aureus* toplum kökenli ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan patojenler arasında en sık etkenlerden biridir <sup>(1)</sup>. *S.aureus* doğada ve sağlıklı kişilerin normal florasında yaygın olarak bulunan; idrar yolu, kan dolaşım yolu, infektif endokardit, pulmoner, osteoartiküler, deri ve yumuşak doku ve cihaz ilişkili enfeksiyonlar gibi birçok klinik tabloya kaynak olabilen kommensal bakteri ve insan patojenidir <sup>(2,3)</sup>.

1940'lı yıllarda *S.aureus* penisilin G ile tedavi edilebilmekte iken, dirençli izolatlar görülmesi sonucu 1950'li yıllarda eritromisin ve tetrasiklin direnci ve 1961'de de metisilin direnci saptanmıştır <sup>(4)</sup>. Başlarda yeni bulunan antibiyotikler *S.aureus* 'larla oluşan enfeksiyonlarda başarılı iken bu antibiyotiklerin düzensiz kullanılması kısa zamanda direnç görülmesinde etkili olmuş ve önemli bir sorun haline gelmiştir <sup>(5)</sup>. *S.aureus* suşlarında metisilin direnci görülmesinden sonra beşinci kuşak sefalosporinler (seftarolin ve seftobiprol) hariç tüm β-laktam grubu antibiyotiklere direnç görülmüştür. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarında linkozamidler, makrolidler, aminoglikozidler ve kinolonlara da direnç gelişebilmektedir <sup>(6,7)</sup>.

Sağlık harcamalarını ve hastanede kalış süresini artıran çoklu ilaç dirençli *S.aureus* enfeksiyonlarında, her hastanenin kendi direnç verilerine hakim olması ampirik tedaviyi yönetme açısından önemli olacaktır <sup>(8)</sup>. Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının antimikrobiyal direnç profillerinin belirlenmesi ve ampirik tedavi yönetimine yön vermesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2020 – Aralık 2022 arasında Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen kan kültürü örneklerinden izole edilen toplam 210 *S.aureus* suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Her hastadan identifiye edilen ilk suş çalışmaya dahil edilmiş olup aynı hastaya ait tekrar eden suşlar çalışma dışı bırakılmıştır.

2020 ve 2021 yılında gelen kan kültürü örnekleri BacT/ALERT® FA Plus (BioMérieux, Fransa) kan kültür şişelerine konulduktan sonra şişeler BACT/ALERT 3D (BioMérieux, Fransa) otomatize kan kültür cihazına yerleştirilmiştir ve beş gün inkübe edilmiştir. 2022 yılında gelen kan örnekleri Autobio Aerobic Culture Bottle FA (Autobio Diagnostics Co,China) kan kültür şişelerine konulduktan sonra şişeler AUTOBIO BC 120 (Autobio Diagnostics Co, China) otomatize kan kültür cihazına yerleştirilmiştir ve beş gün inkübe edilmiştir. Pozitif üreme sinyali veren kan kültür şişelerinden ekimler %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen blue ağara (EMB) yapılarak 37°C'lik etüvde 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Üreyen mikroorganizmalar Gram boyama (Gram pozitif kok) ve koloni morfolojisi (hemoliz varlığı) açısından değerlendirilmiştir. Konvansiyel metodlar (katalaz testi, koagülaz testi ) kullanılarak *S.aureus* olarak identifiye edilen kolonilerin tür düzeyinde tanımlanmasının doğrulanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi VITEK® 2 Compact otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları 2020 ve 2021 yıllarında EUCAST 2020 (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre, 2022 yılında EUCAST 2022 (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre yorumlanmıştır. İzole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnci, otomatize identifikasyon sisteminden elde edilen oksasilin MİK sonuçlarına göre belirlenmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar frekans ve yüzde değerleri olarak belirtilerek istatistiksel analizleri SPSS 18.0 (Chicago, IL, USA) programıyla ki-kare testi kullanılarak yapılmış ve  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmamızın etik kurul onayı alınmıştır. (40465587-169 karar No.)

## Bulgular ve Tartışma

Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen kan kültürü örneklerinden toplam 210 *S.aureus* suşu izole edilmiştir. Kan kültürü örneği gelen hastaların 92'si (%43.8) kadın, 118'i (%56.2) erkek cinsiyetteydi. Üç yıllık süreçte kan kültürlerinden izole edilen toplam 210 *S.aureus* suşunun %73.8'i (n:155) MSSA, %26.2'si (n:55) MRSA olarak bulunmuştur. Yıllara göre MRSA yüzdelerine bakıldığında 2020, 2021 ve 2022 yıllarında sırasıyla %36.5, %25 ve %16.9 olarak saptanmıştır (Tablo 1). İzole edilen MSSA izolatlarının 51' i yoğun bakım ünitelerinden, 83'ü klinik servislerden ve 21'i polikliniklerden gelen örneklerden izole edilmiştir. MRSA izolatlarının 24'ü yoğun bakım ünitelerinde, 30'u klinik servislerden ve 1'i poliklinikten gelen örneklerden izole edilmiştir (Tablo 2). Çalışmamızda MRSA olgularının en çok klinik servislerden gelen örneklerde olduğu, ikinci sıklıkta yoğun bakım örneklerinden izole edildiği görülmüştür. Üç yıllık süreçte kan kültürlerinden identifiye edilen tüm *S.aureus* suşlarında vankomisin, linezolid, teikoplanin, daptomisin ve tigesiklin direnci görülmemiştir. MRSA suşlarındaki antibiyotik dirençleri, MSSA suşlarına göre daha yüksek saptanmıştır. *S.aureus* suşlarında (n=210) en yüksek direnç oranı %79 ile penisilin için gözlenmiştir. Metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) ve Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının antibiyotiklere direnç durumları Tablo 3' de belirtilmiştir.

	2020	2021	2022
<b>MSSA (n:155)</b>	%63.5 (40)	%75 (66)	%83.1 (49)
<b>MRSA (n:55)</b>	%36.5 (23)	%25 (22)	%16.9 (10)

**MSSA:** Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, **MRSA:** Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

Tablo 1: Yıllara göre kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının değişimi [% (n)]

	MSSA (n:155)	MRSA (n:55)
<b>Yoğun Bakım Üniteleri</b>	%32.9 (51)	%43.6 (24)
<b>Klinik servisler</b>	%53.5 (83)	%54.5 (30)
<b>Poliklinikler</b>	%13.5 (21)	%1.8 (1)

**MSSA:** Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, **MRSA:** Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

Tablo 2: Kliniklere göre kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının değişimi [% (n)]

Antibiyotikler	MSSA (n:155)	MRSA (n:55)	TOPLAM (n:210)
<b>Penisilin</b>	%71.6 (111)	%100 (55)	%79 (166)
<b>Eritromisin</b>	%12.9 (20)	%30.9 (17)	%17.6 (37)
<b>Klindamisin</b>	%16.1 (20)	%34.5 (19)	%21 (44)
<b>Vankomisin</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Teikoplanin</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Linezolid</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Daptomisin</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Tigesiklin</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Tetrasiklin</b>	%14.8 (23)	%40 (22)	%21.4 (45)
<b>Fusidik asit</b>	%7.7 (12)	%14.5 (8)	%9.5 (20)
<b>Gentamisin</b>	%0.6 (1)	%5.5 (3)	%1.9 (4)
<b>Siprofloksasin</b>	%12.3 (19)	%27.3 (15)	%16.2 (34)
<b>TMP-SXT</b>	%1.3 (2)	%9.1(5)	%3.3 (7)

MSSA: Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus, MRSA: Metisilin dirençli Staphylococcus aureus

TMP-SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol

Tablo 3: Kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının antibiyotik direnç oranları[%(n)]

Toplum kökenli ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan patojenler arasında yer alan *S. aureus*'a bağlı enfeksiyonların dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı artmaktadır <sup>(1)</sup>. Yüksek morbidite ve mortalite oranları görülen kan dolaşım enfeksiyonlarına en sık neden olan etkenlerden biri *S.aureus*'tur <sup>(9)</sup>. Amerika'da yapılan SENTRY Antimikrobiyal Gözetim Programı'nda, 1997 ve 2016 yılları arasında 45 ülkedeki 200'den fazla tıp merkezinin kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmaları toplanmış ve çalışmada en yaygın patojen *S.aureus* (%20,7) olarak bulunmuştur <sup>(10)</sup>. MRSA bakteriyemilerin de erken tanı konması, uygun ve hızlı antibiyotik tedavisine başlanması kliniğin düzelmesinde en önemli faktörlerdendir <sup>(11)</sup>.

Sülfonamid grubu antibiyotikler 1930' lu yıllarda klinik kullanıma girdikten sonra *S.aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır. 1928 yılında penisilin İskoç biyolog Alexander Fleming tarafından keşfedildikten sonra 1940'lı yıllarda *S.aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde klinik kullanıma girmiştir <sup>(2,12)</sup>. Kısa sürede penisilin ve sülfonamid grubu antibiyotiklere direnç gözlenmesi yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur <sup>(12)</sup>. *S.aureus* suşlarında penisilin direncinden sonra 1950'lerde eritromisin ve tetrasiklin direnci gözlenmiştir.1961'de penisilinaza dayanıklı semisentetik bir penisilin olan metisiline direnç

gelişmesiyle metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları tanımlanmıştır (4). MecA geni (düşük afiniteli PBP2a kodlayan) *S.aureus*' un metisilin direncinden sorumlu gendir ve bu gene sahip izolatlar tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençlidir. Bu antibiyotik direnci stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde zorluklara neden olmaktadır (13). Duran ve ark.ile Şirin ve ark. MRSA suşlarında penisilin direncini %100 saptarken, MSSA' da bu oranı sırasıyla %89,6 ve %80.6 bulmuşlardır (2,14). Bizim çalışmamızda penisilin direnci MRSA suşlarında %100, MSSA' da %71.6 oranındadır.

MRSA prevalansı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermekte olup en düşük oranlar (<5%); Hollanda, Norveç, Danimarka, İsveç, Estonya, Finlandiya, İsviçre ve Ukrayna gibi Kuzey Avrupa ülkelerinde görülürken, DSÖ Avrupa Bölgesi'nin güney ve doğu kesimlerindeki birçok ülkede metisilin direnç oranları %25'i aşmaktadır (15). Ülkemizde yapılan birçok çalışmada metisilin direncinde farklılıklar bulunmuştur. Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun yapmış olduğu, 69 laboratuvarın katkısıyla oluşturulan Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 yılı rapor verilerine göre kan ve BOS örneklerinden patojen etken olarak izole edilen *S.aureus* izolatlarındaki metisilin direnci oranı %23.6 olarak rapor edilmiştir (16). 2020 yılında yayınlanan Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance - CAESAR) raporuna göre ülkemizde kan ve BOS örneklerindeki MRSA oranı %26 olarak tespit edilmiştir (15).

Ülkemizde gerçekleştirilen farklı çalışmalarda metisilin direnci, kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarında %12.2-71.7 arasındaki oranlarda bulunmuştur (Tablo 4). Çeşitli klinik örneklerden yapılan çalışmalarda, izole edilen *S.aureus*' larda metisilin direnci oranlarını Telli ve ark. %15.3, Özkalp ve ark. %20.6, Sığ ve ark. %21.9, Şanlı ve ark. %52.1, Duran ve ark. %28.9, Tanrıverdi ve ark. %23.3 olarak bulmuşlardır (17,5,18,1,2,8) . Çalışmamızda kan örneklerinden izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnci %26.2 oranında saptanmış olup ülkemiz verileriyle uyumludur. Çalışmamızın kısıtlılığı olarak otomatize identifikasyon sisteminden alınan sonuçlara göre metisilin direnci bildirilmiş olup doğrulama testi yapılamamıştır.

Çalışmacılar	MRSA (%)
Güngör ve ark.(9)	(32)
Kula-Atik ve ark.(6)	(40)
Temiz ve ark.(12)	(53.4)
Şirin ve ark.(14)	(12.2)
Şafak ve ark.(19)	(62.6)
Er ve ark.(20)	(71.7)
Oruç ve ark.(21)	(61.5)
Küçükateş ve ark.(22)	(60.4)
Şay Çoşkun ve ark. (23)	(30.6)
Köksal-Çakırlar ve ark.(24)	(20.9)

Tablo 4: Ülkemizde kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus*' ların metisilin dirençleri (%)

MRSA' ya bağlı gelişen bakteriyemili hastalarda mortalite oranının yaklaşık olarak %30 olduğu bildirilmiştir. Mortalite oranı MRSA bakteriyemisi olan hastalarda, MSSA bakteriyemisi olan hastalara oranla daha yüksektir <sup>(25)</sup>. Eşlik eden başka bir enfeksiyon olması, damar içi kateter varlığı ve daha önce herhangi bir enfeksiyonun geçirilmiş olması MRSA bakteriyemisi için önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır <sup>(11)</sup>.

Metisiline dirençli suşların tedavisinde beta-laktam dışı antibiyotikler yer almakta ve glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), daptomisin, linezolid ve tigesiklin gibi antibiyotiklerin kullanımı tedavide ön plana çıkmaktadır <sup>(9,26,27)</sup>.

Vankomisinin direnç mekanizması, vankomisinin küçük peptidler (D-alanil-D-alanin ile sonlanan peptidoglikan öncüsü) aracılığıyla bakteri hücre duvarına spesifik bağlanmasıyla gelişmektedir. Hücre duvarı yapısındaki peptidoglikanların uzamasını ve çapraz bağlanmasını engelleyerek duvarı sentezini bozmakta ve böylece bakteri ölümüne yol açmaktadır <sup>(28)</sup>. Linezolide karşı direnç, plazmidlerle aktarılan cfr (kloramfenikol-florfenikol) direnç geninin kazanılması ya da 23SrRNA hedef bölgesinde gelişen mutasyonla oluşabilmektedir <sup>(15)</sup>. Etkenin MRSA olduğu enfeksiyonların tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotiklerden vankomisinin kullanılmasıyla vankomisin-intermediate *S.aureus* (VISA) ve vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) suşlar görülmeye başlamıştır <sup>(18)</sup>. MRSA tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotiklerin (vankomisin,teikoplanin) sık kullanımı sonucunda direnç gelişebileceğine dair çalışmalar mevcuttur <sup>(29)</sup>. SENTRY Antimikrobiyal Gözetim Programı'nın 2019 yılında



yayınlanan çalışmasında kan örneklerinden izole edilen MRSA suşlarında direnç yüzdeleri teikoplanine %1.2, vankomisin %0,1, linezolid <%0,1, daptomisin %0,1 ve tigesikline ise %0,2 olarak bulunmuştur (10). UAMDSS 2016 yılı raporunda *S.aureus* izolatlarında vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır <sup>(16)</sup>. CAESAR çalışmasının ülkemiz verilerine göre *S.aureus* suşlarında vankomisin ve linezolid karşı direnç bildirilmemiştir <sup>(15)</sup>.

Ülkemizdeki çalışmalarda vankomisin, teikoplanin ve linezolid direncine rastlanmamıştır <sup>(2,6,12,14,18-20)</sup>. Şen ve ark. ve Oruç ve ark. yaptıkları çalışmalarda tüm *S.aureus* suşlarında vankomisin ve teikoplanine karşı direnç saptamazken, linezolide sırasıyla %0.4 ve %9.1 direnç geliştiğini bulmuşlardır <sup>(30,21)</sup>. 1980'lerin başında Eli Lilly tarafından keşfedilen siklik lipopeptit yapıdaki daptomisin, metisiline duyarlı *S.aureus*, metisiline dirençli *S.aureus* ve vankomisine dirençli *S.aureus* gibi çoklu ilaca dirençli in vitro gram pozitif patojenlere bakterisidal aktivite göstermektedir. Hızlı bakterisidal aktivite göstermesi ve direnç profilinin düşük olması tedavi alternatifini olarak umut vericidir <sup>(31)</sup>. Şen ve ark., Duran ve ark. ve Arabacı ve ark. çalışmalarındaki MRSA suşlarının sırasıyla daptomisin direnci oranları %0,3, %2.3 ve %3 'tür <sup>(30,2,29)</sup>. Nazik ve ark. yaptığı çalışmada *S.aureus* suşlarında daptomisin direnci oranları 2014 ve 2015 yıllarında sırasıyla %8,3 ve %5 olarak saptanmıştır <sup>(27)</sup>. Kula-Atik ve ark. ve Sığ ve ark. daptomisin direnci tespit etmemişlerdir <sup>(6,18)</sup>. Çalışmamızda tüm *S.aureus* suşlarında vankomisine, teikoplanine, linezolide ve daptomisine direnç saptanmamıştır. Hastanemizde bu antibiyotiklere karşı direnç saptamamış olsa da akılcı antibiyotik yaklaşımının benimsenmesinin direnç gelişmesini önlemek için faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Metisiline dirençli izolatlar tüm beta laktam grubu antibiyotiklere ve beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu içeren antibiyotiklere direnç göstermekte ve genelde eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol(TMP/SMX), tetrasiklin, aminoglikozidler ve kinolonlara da direnç geliştirdikleri görülebilmektedir <sup>(26)</sup>.

Antibakteriyel spektrumları geniş olan, dokulara iyi dağılan ve gastrointestinal sistemden iyi emilen kinolonların büyük bir kullanım alanı bulunmaktadır. Son zamanlarda MRSA suşlarında kinolonlara karşı dirençte artış bildirilmiştir <sup>(4)</sup>. Kinolonlara karşı direnç gelişimi çoğunlukla DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini kodlayan kromozomal genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır <sup>(26)</sup>. UAMDSS 2016 yılı rapor verilerine göre *S.aureus* izolatlarında siprofloksasin direnci ise %14.5, olarak saptanmıştır <sup>(16)</sup>. CAESAR çalışmasında ise ülkemizdeki *S.aureus* suşlarında siprofloksasin direnci %13 olarak bildirilmiştir <sup>(15)</sup>. MRSA ve MSSA suşlarında siprofloksasin direncini sırasıyla Şanlı ve ark.

%82.5 ve %21.7 oranında bildirirken, Güngör ve ark. %81 ve %4, Kurutepe ve ark. %34.1 ve %14.7, Tanrıverdi ve ark. %37.5 ve %8.2, Şen ve ark. %44.4 ve %4.1 oranlarında bildirmişlerdir <sup>(1,9,4,8,30)</sup>. Çalışmamızda siprofloksasin direnç oranları MRSA suşlarında %27.3, MSSA' da %12.3 olarak saptanmıştır.

Etki mekanizmaları benzer olan makrolid, linkozamid, streptogramin (MLS) antibiyotikleri 50S ribozomal alt birime bağlanmakta ve protein sentezini inhibe etmektedir (26). Stafilokoklarda makrolidlere karşı gelişen direnç; hedef bölge modifikasyonu, antibiyotiğin aktif efluks pompasıyla atılması ve ilacın inaktive olmasıyla oluşmaktadır <sup>(12)</sup>. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda eritromisin direncini Kula-Atik ve ark., Şirin ve ark., Temiz ve ark., Tanrıverdi ve ark. sırasıyla MRSA suşlarında %70, %60, %80.6, %45.1; MSSA suşlarında %15.2, %13.9, %11.1, %15 oranlarında tespit etmişlerdir <sup>(6,14,12,8)</sup>. Farklı çalışmalarda klindamisin direnci MRSA suşlarında %34.9-72.4 oranlarında, MSSA suşlarında %6-17 oranlarında bildirilmiştir (2,1,26,32). Çalışmamızda eritromisin ve klindamisin direnci MSSA suşlarında sırasıyla %12.9 ve %16.1; MRSA suşlarında %30.9 ve %34.5 olarak saptanmıştır.

Aminoglikozidlere karşı dirençte üç mekanizma bulunmakta ve bunlar ribozomal bağlanma bölgesinin değişimi, hücre içine antibiyotik girişinin azalması ve enzimatik inaktivasyondur <sup>(26)</sup>. Çalışmamızda gentamisin direnci oranları MSSA suşlarında %0.6 iken MRSA suşlarında %5.5 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda gentamisin direnci oranları MRSA suşlarında %20-84 bildirilirken, MSSA suşlarında %2.8-21.7 arasında bildirilmiştir <sup>(9,2,1,4,14,8,26)</sup>.

*S.aureus* suşlarında en düşük direnç oranlarının izlendiği antibiyotiklerden biri olan trimetoprim- sulfametoksazole birçok çalışmada farklı oranlarda direnç yüzdeleri rapor edilmiştir. Bu antibiyotiğin Türkiye'deki direnç oranları MRSA suşlarında %3.1-74, MSSA suşlarında ise %0-21.1 arasında tespit edilmiştir (9,6,22). Çalışmamızda trimetoprim/sulfametoksazole direnç MRSA izolatlarında %9.1 iken MSSA izolatlarında %1.3 olarak saptanmıştır.

Makalenin kısıtlılığı olarak çalışmanın yapıldığı dönemde COVID-19 pandemisi yaşandığından bakteri kültür istemlerinde azalma olmuştur. Bu durum da MRSA yüzdesi değişiminin suş sayısındaki azlığına bağlı bir durum olarak karşımıza çıkmıştır. Ancak pandeminin sona ermesiyle birlikte bundan sonraki süreçte verilerin tekrar değerlendirilmesi kanaatindeyiz.

## Sonuçlar

Çalışmamızın verilerinde MRSA suşlarında, MSSA suşlarına göre antibiyotik direnç oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastanemizde gentamisin, TMP-SXT, makrolidler gibi rutin tedavide kullanılan antibiyotiklerle ampirik tedaviye başlanması ve antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre tedavinin yeniden düzenlenmesi bu enfeksiyonlara karşı tedavinin etkili olmasını sağlayacaktır.

*S.aureus* suşlarındaki metisilin direnci enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Tüm merkezler kendi direnç profilini belirleyerek ampirik tedavide yönlendirici olmalı ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarını benimseyerek yeni gelişebilecek antibiyotik dirençleri için önlem almalıdır.

## Kaynaklar

1. Şanlı K. Susceptibility Patterns of Community-acquired and Hospital-acquired Staphylococcus aureus Strains Against Various Antimicrobials. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg.* 2020;12(2):0-3. doi:10.5222/iksstd.2020.64326
2. Duran H, Çeken N, Kula Atik T. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Staphylococcus aureus Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg.* 2021;51(3):233-238. doi:10.5222/tmcd.2021.72687
3. Bahceci, I., Yildiz, I. E., Duran, O. F., Soztanaci, U. S., Harbawi, Z. K., Senol, F. F., ... & Senol, F. (2022). Secondary bacterial infection rates among patients with COVID-19. *Cureus*, 14(2).
4. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Teker A ÖB. Metisiline-dirençli ve duyarlı Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *İnfeksiyon Derg (Turkish J Infect.* 2007;21(4):187-191.
5. Özkalp B, Baybek H. Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere in Vitro Duyarlılıkları. *Genel Tıp Derg.* 2003;13(2):65-68.
6. Kula-Atik T, Uzun B. Evaluation of resistance in staphylococcus aureus strains isolated

- from blood cultures to methicillin and other antimicrobial agents. *Klimik Derg.* 2020;33(2):132-136. doi:10.5152/kd.2020.28
7. GÜNGÖR S, KARAAAYAK UZUN B, GÜL YURTSEVER S, BARAN N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg.* 2012; 26(4): 171-5.
  8. TANRIVERDİ ES, DUMAN Y, TEKEREKOĞLU MS. Bir Üniversite Hastanesi'nde 2018-2019 Yıllarında İzole Edilen *Staphylococcus Aureus* İzolatlarının İncelenmesi. *Firat Tıp Dergisi/Firat Med J.* 2021;(February).
  9. GUNGOR S, KARAAAYAK UZUN B, GUL YURTSEVER S, BARAN N. Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Blood Cultures. *Ankem Derg.* 2012;26(4):171-175. doi:10.5222/ankem.2012.171
  10. DIEKEMA DJ, HSUEH PR, MENDES RE, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7). doi:10.1128/AAC.00355-19
  11. YÜKSEKKAYA Ş, OPUŞ A, İREN GÜVENÇ H, et al. Evaluation of Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Blood Cultures in Konya Training and Research Hospital Between the Years 2009-2013. *Ankem Derg.* 2017;31(324):1-6. doi:10.5222/ankem.2017.001
  12. TEMİZ H, , ŞAFAK KAYA St. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Antibiyotiklere Direnç. *FLORA.* 2014;19(2):80-84.
  13. ORHAN Z, KAYIŞ A, AKYOL İ, ARAL M. Farklı Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Metisilin, Yüksek Düzey Mupirosin ve Fusidik Asit Direncinin Fenotipik ve Genotipik Olarak Araştırılması. *Sak Med J.* 2017;7(3):131-137. doi:10.31832/smj.325570
  14. ŞİRİN MC, AĞUŞ N, YILMAZ N, et al. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij ve Deney Biyol Derg.* 2017;74(4):269-278. doi:10.5505/TurkHijyen.2017.94899
  15. WHO. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR), Annual 2020 Report, 2020.

- [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/469200/](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-e.pdf) Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.- Annual-report-2020-e. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Published 2021.
16. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, 2016 Yılı Yıllık Raporu, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Ankara, (2016). <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/uamdss>. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi.
  17. Telli M, Okulu Y, Pat Y. The Change of the Methicilline Resistance Ratio in Staphylococcus aureus Strains: Is There a Decrease in Methicillin Resistance? *ANKEM Derg.* 2018;32(3):103-108. doi:10.5222/ankem.2018.1816
  18. Sığ, M.Ali Korhan; Çetin Duran, Alev; Kula Atik, Tuğba; Özen, Nermin; Irmak, Onur; Yarar M. Distribution of Clinical Staphylococcus aureus Isolates and Antibiotic Resistance Profile : Three-Year Data. *J Contemp MEDİCİNE.* 2022;12(6):984-988. doi:10.16899/jcm.1082385
  19. Şafak B, Kılınç O. Microorganisms isolated from blood cultures during 2010-2015 and their antimicrobial susceptibilities. *Klimik Derg.* 2016;29(2):61-65. doi:10.5152/kd.2016.15
  20. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan Kültürlerinde İzole Edilerek Tanımlanan Mikroorganizmaların ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Belirlenmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg.* 2015;45(1):48-54. doi:10.5222/tmcd.2015.048
  21. Oruç, Osman; Seyfettin, İbrahim; Çömlekçioğlu, Nazan; Aygan A. Yatan Hastaların Kan Örneklerinden Bakterilerin Antibiyotik Dirençliliği İzole Edilen Staphylococcus Antibiotic Resistance Determination of Staphylococcus Spp . Isolated From Blood Samples of Inpatients. *Van Sag Bil Derg.* 2021;14(2):144-152.
  22. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Haseki Tip Bul.* 2016;54(2):97-102. doi:10.4274/haseki.2872
  23. Şay Coşkun US. Distribution of microorganisms in blood cultures and their antibiotic resistance. *AnkeDergisi.* 2018;32(2):45-52. doi:10.5222/ankem.2018.045
  24. Köksal Çakırlar F, Uyar Y, Özdemir S, et al. Microorganisms isolated from blood

- cultures between 2011 and 2014 and their state of antimicrobial resistance. *Turkish Bull Hyg Exp Biol.* 2017;74(1):55-70. doi:10.5505/turkhijyen.2016.04809
25. Li X, Fang F, Zhao J, et al. Molecular characteristics and virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infection. *Brazilian J Infect Dis.* 2018;22(6):487-494. doi:10.1016/j.bjid.2018.12.001
  26. Aridođan A, Atasever L, Bal Ç, et al. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Dirençleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* Published online 2004:20-23.
  27. Nazik S, Cingöz E, Şahin AR, Güler S. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus Aureus* Suşlarında Metisilin Direncinin Yıllara Göre Değişimi. *Kocaeli Med J.* Published online 2018:32-36.
  28. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10(March):1-11. doi:10.3389/fcimb.2020.00107
  29. Arabacı Ç, Uzun B. Evaluation of the susceptibility of *staphylococcus aureus* strains to various antibiotics. *Klinik Derg.* 2021;34(1):69-74. doi:10.36519/kd.2021.12
  30. Sen P, Demirdal T, Özdemir R, et al. Antimicrobial resistance in staphylococci: A 6-year-evaluation. *Medeni Med J.* 2017;32(4):205-211. doi:10.5222/MMJ.2017.205
  31. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004;38(7):994-1000. doi:10.1086/383472
  32. Arıcı N, Aksaray S. Determination of Meticillin Resistance and Investigation of Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Clinical Samples. *Ankem Derg.* 2019;33(2):70-76. doi:10.5222/ankem.2019.1922