

Araştırma Makalesi / Research Article



Journal of Medical Topics & Updates (Journal of MTU)

Doi: 10.58651/jomtu.1581336

Kan kültürlerinden izole edilen *staphylococcus aureus*'un antibakteriyel direnç oranları: 8 yıllık retrospektif değerlendirme

Antibacterial resistance rates of *staphylococcus aureus* isolated from blood cultures: an 8-year retrospective assessment

Ayten GÜNDÜZ¹ Ahmet MANSUR²

Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyon etkenlerinden olan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) hızlı antibiyotik direnci geliştirmesi nedeniyle yüksek mortalite ve morbidite sebebidir. Bu çalışmada 2015-2022 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* etkeninin antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Yapılan çalışmada, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2015-2022 yılları arasında gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. BACTEC (BectonDickinson, ABD) ve RENDER BC (Zhuhai,China) otomatize kan kültür sistemlerinde inkübe edilen şişelerden üreyen Gram-pozitif kok formundaki suşların tür identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri, VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılarak antimikrobiyal ajanların minimum inhibitör konsantrasyon düzeyleri (MIK) tespit edilmiştir. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Tests (EUCAST) kriterlerine göre minimum inhibitör konsantrasyon düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: *S. aureus* suşlarında en yüksek direnç oranı penisilinde (%79,4) görülmektedir. Direnç oranı en düşük antibiyotikler ise sırasıyla tigesiklin (%4,4) ve linezolid (%5,7) olarak bulundu. Vankomisine direnç gözlenmemiştir. Metisiline dirençli izolat oranı %31,3 idi. Servis ve cinsiyet dağılımlarına bakıldığında tüm antibiyotiklerde direnç oranlarının erkek hastalarda kadın hastalar göre yüksek, yoğun bakım servislerinde de diğer servislere göre yüksek olduğu görülmektedir. Yıllara göre direnç oranları değerlendirildiğinde, 2019-2022 yılları arasındaki daptomisin, fusidik asit, fosfomisin, gentamisin, linezolid, tetrasiklin teikoplanin ve tigesiklin direnci 2015-2018 yılları arasındaki dirence göre anlamlı yüksek bulundu. Sefoksitine ise 2015-2018 yılları arasındaki direnç oranı 2019-2022 yılları arasındaki direnç oranına göre anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: *S. aureus*'un sebep olduğu kan dolaşımı enfeksiyon tedavisinin etkili ve hızlı yapılabilmesi için bölgesel antibiyotik direnç profilinin izlenmesi ve değişen direnç profillerine göre tedavi protokollerinin düzenlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, antimikrobiyal direnç, kan kültürü

ABSTRACT

Background: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), is a major cause of serious hospital-acquired bloodstream infections. This study looked at the antibiotic resistance patterns of *S. aureus* isolated from blood cultures over the period 2015-2022.

Materials and Methods: This retrospective study investigated the antimicrobial resistance rates of *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood culture samples sent to the Malatya Turgut Ozal University Medical Faculty Training and Research Hospital Microbiology Laboratory between 2015-2022. Species identification and antibiotic susceptibility testing of Gram-positive cocci grown in BACTEC and RENDER BC automated blood culture systems were performed using the VITEK 2 Compact® automated system. Minimum inhibitory concentration levels were evaluated based on the criteria of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests.

Results: The results showed that *S. aureus* had the highest resistance against penicillin. Tigecycline and linezolid had the lowest resistance rates, and no resistance was observed to vancomycin. The methicillin-resistant isolate rate was 31.3%. Resistance rates were higher in male patients and in intensive care wards compared to other wards. Resistance to daptomycin, fusidic acid, fosfomycin, gentamicin, linezolid, tetracycline, teicoplanin and tigecycline increased significantly from 2015-2018 to 2019-2022, while cefoxitin resistance decreased during this period.

Conclusions: The results highlight the importance of monitoring regional antibiotic resistance patterns for *Staphylococcus aureus* infections. Adjusting treatment protocols based on these changing resistance profiles can help ensure effective and timely care for patients with bloodstream infections caused by this bacterium.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, antimicrobial resistance, blood culture

Geliş Tarihi / Received: 07.11.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 18.12.2024 Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayten GÜNDÜZ, Malatya Turgut Özal üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye, e-mail: aytengunduz@hotmail.com

GİRİŞ

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) en sık görülen enfeksiyonlardır. KDE antimikrobiyal tedavilere rağmen yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip klinik tablolardır (Garg ve ark.,2007). Özellikle yoğun bakım kliniklerinde KDE'nin epidemiyolojisinde son 30 yıl içinde değişimler gözlenmeye başlanmış, 1970'li yıllarda en sık Gram-negatif bakteriler etken olarak görülürken 1980 ve 90'lı yıllardan itibaren Gram-pozitif bakterilerin ön plana çıktığı görülmüştür (Sümerkan,1998). Gram-pozitif bakterilerin içinde de *S. aureus* önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır ve neden olduğu toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyon oranları istikrarlı bir şekilde artmaktadır (Kula-Atik ve ark., 2020). Antibiyotik direnci dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (Laxminarayan ve ark., 2013). *S.aureus* son yarım yüzyıl içinde, spektrumunda yer alan hemen tüm antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirmiştir. Penisilin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla kısa bir süre sonra penisilin direnci gelişmiş, metisilin kullanımından bir yıl sonra da metisiline karşı dirençli şuşlar ortaya çıkmıştır (Hiramatsu ve ark., 2001). Çoklu ilaca dirençli şuşların gittikçe artması nedeniyle bu enfeksiyonların tedavisi daha da zorlaşmaktadır ve sonuç olarak *S. aureus* enfeksiyonları önemi küresel sağlık sorunu haline gelmiştir (Onwubiko ve ark., 2011).

Bu çalışmada hastanemizde 2015-2022 yılları arasında kan kültürlerinden izole edile *S. aureus* şuşunun antibiyotik direnç oranlarının ve yıllara göre gösterdiği değişimlerinin saptanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Araştırma kapsamında.....Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2015-Aralık 2022 tarihleri arasında gönderilen kan örneklerinden izole edilen toplam 297 *S. aureus* şuşu retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma kapsamında izole edilen şuşlar ve antibiyotik duyarlılık sonuçları hastanemiz

Mikrobiyoloji Laboratuvarı Bilgi Sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Kan kültür şişeleri BACTEC (BectonDickinson, ABD) ve RENDER BC (Zhuhai,China) otomatize kan kültür sistemlerinde inkübe edilmiş ve yedi gün süreyle takip edilmiştir. Bu süre içerisinde üreme sinyali uyarısı veren şişelerden %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve eozin metilen blue agara ekimleri yapıp, plaklar 37°C'de 24-48 saat etüvde inkübe edilmiştir. Besiyerinde üreyen kolonilere Gram boyama ve diğer konvansiyonel tanımlayıcı yöntemler uygulanarak ön tanımlama yapılmıştır. Gram-pozitif kok formundaki izolatların tür identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri (ADT), VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmış ve antimikrobiyal ajanların minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) düzeyleri tespit edilmiştir. Duyarlılık sonuçları Europe an Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

İstatistik Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 17 (SPSS Incorporated, Chicago) programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Ki-kare analizi ve Fisher's Exact testi ile kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar incelenerek $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Sekiz yıllık süre içerisinde kan kültürlerinden izole edilen toplam 297 *S. aureus* şuşu çalışmaya alınmıştır. *S. aureus* şuşlarının %41,8'i kadın hastalardan alınan örneklerden, %58,2'si erkek hastalardan alınan örneklerden izole edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $62,26\pm 22,57$ idi. Pozitiflik oranının yoğun bakım servislerinde %56,6, diğer servislerde %43,4 olduğu görülmektedir. (Tablo 1).

Tablo 1: S.aureus'un klinik bölümlere ve cinsiyete göre dağılımı

SUŞ	Toplam İzolat	Yoğun Bakım Servisleri	Diğer Servisler	Kadın	Erkek
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>S.aureus</i>	297	168 (56,6)	129 (43,4)	124 (41,8)	173 (58,2)

S. aureus izolatlarının antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında en yüksek direnç oranı penisilinde (%79,4) görülmektedir. Diğer direnç oranı yüksek antibiyotikler ise sefoksitin (%31,3), eritromisin (%25,2), siprofloksasin (%24,7) ve klindamisin (%21,4) idi. Direnç oranı en düşük antibiyotikler

sırasıyla tigesiklin (%4,4) ve linezolid (%5,7) olarak bulundu. Vankomisine direnç görülmemiştir. Diğer antibiyotiklerin direnç oranlarının ise birbirlerine yakın olduğu (%8,4-9,8) gözlenmiştir. Metisiline dirençli izolat oranı ise %31,3 olarak tespit edilmiştir. (Tablo 2).

Tablo2. S.aureus izolatlarının antimikrobiyallere direnç oranları

Antibiyotik	Toplam İzolat	Dirençli İzolat	Direnç (%)
Siprofloksasin	255	63	24,7
Klindamisin	294	63	21,4
Daptomisin	249	21	8,4
Eritromisin	289	73	25,2
Fusidik Asit	285	28	9,8
Fosfomisin	178	16	8,9
Sefoksitin	297	93	31,3
Gentamisin	255	25	9,8
Linezolid	297	17	5,7
Penisilin	297	236	79,4
Sxt*	296	27	9,1
Tetrasiklin	294	51	17,3
Teikoplanin	297	27	9,1
Tigesiklin	269	12	4,4
Vankomisin	297	0	0

*SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol

S. aureus izolatlarının cinsiyet ve servis dağılımlarına göre direnç oranlarına bakıldığında teikoplanin hariç diğer tüm antibiyotiklerdeki direnç oranlarının erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Kadın ve erkek hastalarda en yüksek direnç oranları penisilinde (sırasıyla %79,0 ve % 79,8), en düşük direnç ise kadın hastalarda tigesiklin ve fosfomisinde (ikisinde de %3,2), erkek hastalarda ise tigesiklinde (%4,6) tespit edilmiştir. Servis dağılımlarında da yoğun

bakım servislerinden izole edilen suşların direnç oranlarının, diğer servislerden izole edilen suşlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Yoğun bakım servislerinde ve diğer servislerde en yüksek direnç oranı penisilinde (sırasıyla %82,7 ve %75,2) tespit edilmiştir. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) oranı erkek hastalarda (%37,0) kadın hastalara (%23,4) göre, yoğun bakım servislerinde de (%39,9) diğer servislere göre (%20,2) yüksek bulunmuştur (Tablo 3)

Tablo 3: S.aureus izolatlarının cinsiyet ve servislere göre direnç dağılımları

Antibiyotik	Kadın (N=124) N/%	Erkek (N=173) N/%	Yoğun Bakım Servisleri (N=168) N/%	Diğer Servisler (N=129) N/%
Siprofloksasin	21(16,9)	42(24,3)	56(33,3)	7(5,4)
Klindamisin	18(14,5)	45(26,0)	46(27,4)	17(13,2)
Daptomisin	6(4,8)	15(8,7)	11(6,6)	10(7,8)
Eritromisin	24(19,4)	49(28,3)	54(32,1)	19(14,7)
Fusidik Asit	11(8,9)	17(9,8)	23(13,7)	5(3,9)
Fosfomisin	4(3,2)	12(6,9)	12(7,1)	4(3,1)
Sefoksitin	29(23,4)	64(37,0)	67(39,9)	26(20,2)
Gentamisin	6(4,8)	19(11,0)	21(12,5)	4(3,1)
Linezolid	7(5,6)	10(5,8)	13(7,7)	4(3,1)
Penisilin	98(79,0)	138(79,8)	139(82,7)	97(75,2)
Sxt*	9(7,3)	18(10,4)	21(12,5)	6(4,7)
Tetrasiklin	19(15,3)	32(18,5)	33(19,6)	18(14,0)
Teikoplanin	12(9,7)	15(8,7)	19(11,3)	8(6,2)
Tigesiklin	4(3,2)	8(4,6)	11(6,6)	1(0,8)
Vankomisin	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

*SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol, n: Dirençli izolat sayısı, %: Dirençli izolat yüzdesi

Yıllara göre direnç dağılımında 2019-2022 yılları arasındaki daptomisin, fusidik asit, fosfomisin, gentamisin, linezolid, tetrasiklin teikoplanin ve tigesiklin direnci 2015-2018 yılları arasındaki dirence göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Eritromisin, klindamisin ve SXT direnci de 2019-2022 yılları arasında 2015-2018 yılları arasındaki

dirence göre yüksek tespit edilmiştir. Penisilinde ise tam tersine 2015-2018 yılları arasındaki direnç oranı 2019-2022 yılları arasındaki direnç oranına göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Yine sefoksitin ve siprofloksasin direncinin de 2015-2018 yılları arasında yüksek olduğu gözlenmektedir (Tablo 4).

Tablo 4: Dirençli *S.aureus* izolatlarının 2015-2018 ve 2019-2022 yıl aralıklarına göre dağılımları

Antibiyotik	Toplam Direnç	2015-2018		2019-2022		p Değeri
		n	%	n	%	
Siprofloksasin	63	41	29,1	22	20,4	0,117
Klindamisin	63	26	18,4	37	24,2	0,231
Daptomisin	21	0	0	21	14,0	<0,001
Eritromisin	73	31	22,6	42	27,6	0,328
Fusidik Asit	28	5	3,8	23	14,9	0,003
Fosfomisin	16	2	2,6	14	13,7	0,022
Sefoksitin	93	43	34,7	50	28,9	0,29
Gentamisin	25	4	2,8	21	18,4	<0,001
Linezolid	17	2	1,4	15	9,7	0,004
Penisilin	236	125	89,9	111	74,0	<0,001
Sxt*	27	8	5,7	19	12,3	0,78
Tetrasiklin	51	9	6,4	42	27,5	<0,001
Teikoplanin	27	4	2,8	23	14,8	0,001
Tigesiklin	12	1	0,9	11	7,1	0,03
Vankomisin	0	0	0	0	0	-

*SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol, n: Dirençli izolat sayısı, %: Dirençli izolat yüzdesi

2015-2018 ve 2019-2022 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarının grafiksel karşılaştırılması Şekil 1'de verilmiştir. Grafığe bakıldığında kinolon ve beta laktam grubu

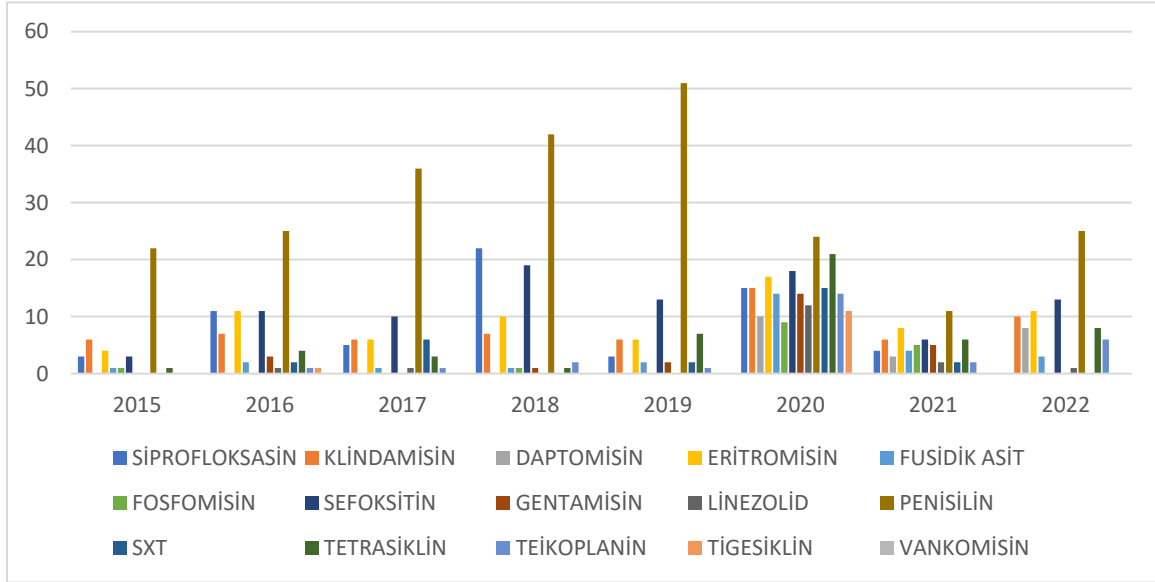
antibiyotikler hariç diğer tüm antibiyotiklerde direncin 2019-2022 yılları arasında arttığı görülmektedir.



Şekil 1. Antibiyotiklerin 2015-2018 ve 2019-2022 yılları arasındaki direnç oranları

Yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması da Şekil 2’de verilmiştir. Şekilde penisilin, sefoksitin ve siprofloksasin hariç antibiyotik direnç oranlarının özellikle 2020 yılında

arttığı ve bu artışın 2021 ve 2022 yıllarında da 2019 ve önceki yıllara göre daha yüksek olduğu görülmektedir.



Şekil 2. Yıllara göre antibiyotik direnç oranları

TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde *S. aureus*'un neden olduğu toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların gözlenme sıklığı giderek artmaktadır (Şanlı, 2020). Antibakteriyel ilaçlara en dirençli mikroorganizmalardan biri olan *S. aureus*'un belirli bir özelliği de virülansının yüksek olması ve birçok antibiyotiğe direnç ile karakterize edilen klonların hızlı yayılmasıdır. *S. aureus*'un metisiline dirençli suşlarının ortaya çıkması ile diğer antibiyotiklere direnç kazanması da daha hızlı olmuştur (Mlynarczyk-Bonikowska ve ark., 2022).

Yapılan çalışmalarda demografik özelliklere baktığımızda, Gu, ve ark. (2020) hastaların yaş ortalamasını 59 yıl, cinsiyet dağılımını ise %67,5 erkek, %32,5 kadın hasta olarak bulmuşlardır. Başka bir çalışmada da erkek hastaların oranı (%62,0) kadınlardan (%38,0) daha yüksek bulunmuştur (Onwubiko ve ark., 2011). Bizde yapılan çalışmalarda, Bahçeci ve ark. (2023) erkek hasta (%56,2) oranını kadın hasta (%43,8) oranından yüksek bulmuşlardır. Yine Nazik ve ark. (2018) cinsiyet dağılımını %63,6'sı erkek, % 36,4'ü kadın hasta, yaş ortalamasını ise 58,78±19,5 yıl olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 62,26±22,57 idi ve erkek hasta oranı

(%58,2) kadın hastalardan (%41,8) daha yüksek bulundu.

Servis dağılımlarına baktığımızda Yılmaz ve ark. (2013) yoğun bakım servislerinden % 4,19 oranında *S. aureus* izole etmişler. Başka bir çalışmada da 390 *S. aureus* suşunun %47,9'u yoğun bakım ünitelerinden, %48,7'si dahili servislerden, ve %3,3'ü cerrahi servislerde tedavi gören hastalardan izole edilmiştir (Kula-Atik ve ark., 2020). Bizde yoğun bakım servislerinden izole edilen *S. aureus* oranı (% 56,6) diğer servislere göre (%43,4) daha yüksek tespit edildi.

İlaç direnç oranlarına bakıldığında yapılan çalışmalarda penisilin direnci sırasıyla %96,3, %79, %91,2 olarak bulunurken, diğer bazı çalışmalarda da direnç oranı %100 olarak tespit edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2013; Bahçeci ve ark 2023; Coşkun ve ark., 2018; Çopur Çiçek ve ark.,2011; Nam ve ark., 2019). Bu çalışmamızda total penisilin direncini %79,4 olarak bulduk. 2015-2018 yılları arasında direnç oranı %89,9 iken 2019-2022 yılları arasında % 74'e düşmüştür.

S. aureus'un antibiyotik direnç profilinde çoklu antibiyotik direncinin ve özellikle metisilin direnç yüksekliğinin oldukça önemli bir sorun olduğu görülmektedir. Metisilin direnci nedeniyle

enfeksiyonların mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek seyretmekte ve bu da ülkelerin sağlık harcamalarında oldukça yüksek maliyetlere neden olmaktadır. Bu nedenle de hemen hemen her ülkede direnç profilleri izlenmeye başlanmış, bu konuyla ilgili çok merkezli çalışmalar yapılmıştır (Derbentli, 2005). Yurt dışında yapılan çalışmalarda metisilin direnci sırasıyla %69,8 ve %35,1 olarak bulunmuştur (Kim ve ark., 2011; Shah ve ark.,2021). Bizde yapılan çalışmalarda ise Şafak ve ark.'nın (2016) 2010-2015 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada metisilin direncini %63,6 olarak bulurken, yapılan diğer çalışmalarda bu oran sırasıyla %31,4, %28,4, %26,2, %53,4 olarak bulunmuştur (Şamlıoğlu ve ark., 2024; Yılmaz ve ark., 2013; Bahçeci ve ark., 2023; Temiz ve ark., 2014). Yıllar göre bakıldığında Çetinkol ve ark. (2013) çalışmasında Metisiline direnç, 2008 yılında % 35,1, 2009 yılında % 29,3, 2010 yılında % 24,4, 2011 yılında % 20,4 ve 2012 yılında % 18,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarında metisilin direnç oranlarının giderek azaldığı görülmektedir. Yine başka bir çalışmada yıllara göre MRSA oranlarına bakıldığında 2020, 2021 ve 2022 yıllarında sırasıyla %36,5, %25 ve %16,9 olarak tespit edilmiş (Bahçeci ve ark., 2023). Çalışmamızda MRSA oranını %31,3 olarak bulduk. Yıllara göre baktığımızda 2015-2018 yılları arasında oran %34,7 iken, 2019-2022 yılları arasında %28,9 olarak tespit edildi.

Penisilin ve sefoksitin ilaç dirençlerinde azalmanın görüldüğü dönemin COVID-19 pandemisi dönemi olduğu görülmektedir. Pandemi döneminde bu suşun zaten beta laktam antibiyotiklerine olan yüksek direnci nedeniyle bu antibiyotiklerin tedavi protokollerinde tercih edilmemesi direnç oranlarının düşük çıkmasına neden olmuş olabilir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda siprofloksasin direnci sırasıyla %28,7, %17,6 ve % 28,2 olarak bulunmuştur (Yılmaz ve ark., 2013; Coşkun, 2018; Mehli ve ark., 2007). CAESAR (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance) çalışmasında ise Türkiye'de siprofloksasin direnci %13 olarak bildirilmiştir (World Health Organization (WHO), 2020). Yurt dışında yapılan bir çalışmada siprofloksasin direnci %15,1, olarak belirtilmiştir (Shrestha, ve ark., 2014). Biz çalışmamızda total siprofloksasin direncini %24,7 olarak bulduk. 2015-2018 yılları arasındaki direnç %29,1 iken bu oran 2019-2022 yılları arasında düşerek %20,4 olmuştur. Beta laktam antibiyotiklerinden sonra yüksek direnç görülen kinolon grubu antibiyotiklerin de pandemi döneminde primer tedavilerde tercih edilmemesi direncin düşük çıkmasına neden olmuş olabilir. Bizde yapılan çalışmalarda, Yılmaz ve ark. (2013) eritromisin direnç oranını %27,1, klindamisin direnç oranını ise %20,9 olarak bulmuşlar. Başka bir

çalışmada da bu oranlar eritromisin için 82,4, klindamisin için %15,3 bulunmuş (Coşkun, 2018). Yurt dışında yapılan bir çalışmalarda ise (Zhang ve ark., 2019) eritromisine %73,3ve klindamisine %57,3 direnç tespit etmişlerdir. Çalışmamız kapsamında eritromisine karşı%25,2, klindamisine karşı ise %21,4 oranında direnç tespit ettik. Her iki antibiyotigin direnç oranları 2019-2022 yılları arasında 2015-2018 yılları arası döneme göre artmıştır.

Yapılan çalışmalarda daptomisine diren oranları sırasıyla %3 ve %0,7 olduğu görülmüştür (Açar ve ark., 2017; Duran ve ark., 2021). Başka bir çalışmada da direnç 2014 yılında %8,3 ve 2015 yılında %5 olarak tespit edilmiştir (Nazik ve ark., 2018). Yapılan bazı çalışmalarda ise daptomisine karşı direnç tespit edilmemiştir (Bahçeci ve ark., 2023; Kula-Atik ve ark.,2020; Gu ve ark., 2020). Yaptığımız çalışmada daptomisinin total direncini %8,4 oranında bulduk. 2015-2018 yılları arasında daptomisin direnci görülmezken 2019-2022 yılları arasında artarak %14,0 bulunmuştur. Artış oranı istatistiksel olarak anlamlı idi.

Yurt dışında yapılan bir çalışmada Almanya, İsrail, İtalya, Polonya, İspanya ve İsveç'te %1-3 arasında fusidik asit direnci gözlemlenmiştir (Castanheira ve ark., 2008). Castanheira ve ark. (2010) başka bir çalışmasında da direnç oranları Amerika Birleşik Devletleri'nde %0,3 ve Kanada ve Avustralya'da ise her iki ülke için %7,0 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Yılmaz ve ark (2013) çalışmasında bu oran %12,4 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmamızda total fusidik asit direncini % 9,8 olarak tespit ettik. 2015-2018 yılları arasında direnç %3,8 iken, 2019-2022 yılları arasında artarak %14,9 tespit edilmiştir ve artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda fosfomisine karşı son yıllarda yaklaşık %30 oranında direnç geliştiği gözlemlenmiştir (Falagas ve ark.,2009; Sastry ve ark., 2024). Yine 2024 yılında yapılan bir çalışmada %55,7 oranında direnç tespit edilmiştir (Monte ve ark., 2024). Çalışmamızda fosfomisin direncini daha düşük oranda (%8,9) tespit ettik. Fakat 2015-2018 yılları arasında total direnç %2,6 iken 2019-2022 yılları arasında %13,7 olarak bulduk ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi.

Mahmoudi ve ark. (2024) çalışmasında gentamisin direnci %18 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda direnç oranları da sırasıyla %7.1 ve %6,2 olarak tespit edilmiştir (Coşkun ve ark., 2018; Yılmaz ve ark., 2017). Bu çalışmamızda gentamisin direnci %9,8 olarak bulundu. Direnç 2015-2018 yılları arasında %2,8 iken 2019-2022 yılları arasında artarak %18,4 olarak tespit edilmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sen ve ark. (2017) çalışmasında linezolid direnci %0.4 bulunurken, bazı çalışmalarda da dirence

rastlanmamıştır (Bahçeci ve ark., 2023; Yılmaz ve ark., 2013; Coşkun ve ark., 2018; Temiz ve ark., 2014). Yurt dışında yapılan bazı çalışmalarda da linezolid direnci tespit edilmemiştir (Nam ve ark., 2019; Castanheira ve ark., 2010). Çalışmamızda linezolid direncini %5,7 olarak tespit ettik. 2015-2018 yılları arasında direnç oranı %1,4 iken 2019-2022 yılları arasında %9,7'ye çıkmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda Yılmaz ve ark. (2013) SXT direnç oranını 7,4, Mehli ve ark. (2007) %1,28, Kula-Atik ve ark. (2020) ise %3,1 olarak bulmuşlardır. Bir çalışmada da bu oran %13,2 olarak tespit edilmiştir (Liang ve ark., 2017). Biz de çalışmamızda SXT direncini % 9,1 oranında tespit ettik. 2019-2022 yılları arasındaki direnç oranı (%12,3), 2015-2018 yılları arasındaki dirence (%5,7) göre artış gösterse de bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yılmaz ve ark. (2013) tetrasiklin direncini % 31,2, olarak bulurken, yurt dışında yapılan bir çalışmada oran % 20,8 olarak bulunmuştur (Liang ve ark., 2017). Çalışmamızda bu oran %17,3 olarak bulunmuştur. Yine bu antibiyotikte de 2019-2022 yılları arasındaki direnç oranı (% 27,5), 2015-2018 yılları arasındaki direnç oranına (% 6,4) göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda vankomisin ve teikoplanin direnci görülmemiştir (Bahçeci ve ark., 2023; Oruç ve ark.,2021; Coşkun ve ark., 2018). Nam ve ark. (2019) çalışmasında da vankomisin direnci görülmemiştir. Çalışmamızda da vankomisin direnci tespit edilememiştir.

Bahçeci ve ark. (2023) çalışmasında tigesiklin direnci görülmemiştir. Yurt dışında yapılan bir çalışmada tigesiklin direnci görülmezken (Nam ve ark., 2019), Santella ve ark. (2020) çalışmasında yıllara göre tigesiklin direncine bakıldığında 2015'te % 0, 2016'da %1,9, 2017'de %5,5, 2018'de %5,7 ve 2019'da %7,8 oranında bulunmuştur. Yine Nazik ve ark. (2018) çalışmasında da tigesiklin direnci %2,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da bu oran 2015-2018 yılları arasında % 0,9 iken 2019-2022 yılları arasında %7,1 olmuştur. Total tigesiklin direnci ise % 4,4 olarak tespit edilmiştir. Yıllara göre bakıldığında çalışmamızda tigesiklin direncinin giderek arttığı görülmektedir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir.

Antibiyotiklerin tümüne bakıldığında kinolon ve beta-laktam grubu antibiyotikler hariç direnç oranları COVID-19 pandemisini de kapsayan dönem olan 2019-2022 yılları arasında artış göstermiştir. Bu dönemde COVID-19 enfeksiyonunun komplikasyonu olarak sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişmesi ile özellikle hastanelerde yatan hastalarda yoğun antibiyotik kullanımı direncin artmasına sebep olmuş olabilir. Yine direnç

oranlarında bu dönemde düşme görülen beta-laktam ve kinolon gruplarında bunun nedeni olarak yüksek olan direnç oranları nedeniyle kullanımlarının öncelikli tercih edilmemesi olabilir.

SONUÇ

S.aureus'un antibiyotik direnç profiline bakıldığında metisilin direnci başta olmak üzere, çoklu antibiyotik direncinin oldukça önemli bir sorun olduğu görülmektedir. Metisilin direnci nedeniyle enfeksiyonların mortalite ve morbiditesi yüksek seyretmekte ve bu da ülkelerin sağlık harcamalarında oldukça yüksek maliyetlere neden olmaktadır. Bu nedenle de hemen hemen her ülkede direnç profilleri izlenmeye başlanmış, bu konuyla ilgili çok merkezli çalışmalar yapılmıştır (Derbentli, 2005). Özellikle kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre direnç oranı en düşük antibiyotiklerin kullanılması tedavi başarısını olumlu yönde arttıracaktır. COVID-19 pandemisinde gözlemlendiği gibi antibiyotik direnç oranlarındaki olabilecek artışlar bu gibi salgın dönemlerinde tedavi protokollerimizi yeniden gözden geçirmemiz gerektiğini de göstermiştir. Küresel surveyans verilerine göre direnç oranları bölgeler, ülkeler, hastaneler ve hatta aynı hastanenin farklı servisleri arasında farklılıklar gösterebilmektedir (Lakhundi ve ark., 2018). Bu nedenle direnç profillerinin yıllara göre değişiminin izlenmesi ile epidemiyolojik verilerin oluşturulması ve bölgesel hatta hastane bazlı direnç profillerinin tespit edilmesi uygulanacak tedavilerin başarısı açısından oldukça önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Malatya Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Onay No:2022/225) onay alınmıştır.

Finansal Kaynak: Çalışmaya finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ayten GÜNDÜZ, Ahmet MANSUR;
Tasarım: Ayten GÜNDÜZ **Denetleme/Danışmanlık:** Ahmet MANSUR; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ayten GÜNDÜZ, Ahmet MANSUR; **Analiz ve/veya Yorum:** Ayten GÜNDÜZ, Ahmet MANSUR; **Kaynak Taraması:** Ayten GÜNDÜZ; **Makalenin Yazımı:** Ayten GÜNDÜZ; **Eleştirel İnceleme:** Ahmet MANSUR; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ayten GÜNDÜZ, Ahmet MANSUR

KAYNAKÇA

- Açar, B., Tekçe, T., Yayla, Ç., Ünal, S., Ertem, A. G., Şentürk, B. & Aydoğdu, S. (2017). Daptomycin in left-sided endocarditis: A single center experience. *Türk Kardiyoloji Derneği Arsivi: Türk Kardiyoloji Derneğinin Yayın Organidir*, 45(4), 310-315.
- Bahçeci, İ., Aksoy, D., Semerci, E.K., Yıldız, S., Alpdoğan, Y. E., Duran, Ö.F. & Şahin, K. (2023). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Antimikrobiyal Direnç: Üç Yıllık Çalışma S. aureus Bakteriyemisi ve Antimikrobiyal Direnç. *Rize Tıp Dergisi*, 1(4), 6-19.
- Castanheira, M., Watters, A.A., Mendes, R.E., Farrell, D. J. & Jones, R.N. (2010). Occurrence and molecular characterization of fusidic acid resistance mechanisms among *Staphylococcus spp.* from European countries (2008). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(7), 1353–1358.
- Castanheira, M., Watters, A.A., Bell, J.M., Turnidge, J. D. & Jones, R.N. (2010). Fusidic acid resistance rates and prevalence of resistance mechanisms among *Staphylococcus spp.* isolated in North America and Australia, 2007-2008. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(9), 3614–3617.
- Coşkun, U.S.Ş. (2018). Kan Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg*, 32(2), 45-52.
- Çetinkol, Y., Çakır, F.Ö. & Enginyurt, Ö. (2013). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisiline Direncin Yıllara Göre Değişimi. *Ankem Derg*, 27(1), 38-42.
- Çopur Çiçek, A., Şentürk Köksal, Z., Ertürk, A. & Köksal, E. (2011). Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 68, 175-84.
- Derbentli Ş. (2005). Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003 2004 Türkiye Haritası. *ANKEM Derg*, 19(Ek 2), 54 60.
- Duran H, Çeken N, Kula Atik T. (2021). Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy. Derg*, 51(3):233-238.
- Falagas, M.E., Roussos, N., Gkegkes, I.D., Rafailidis, P.I. & Karageorgopoulos, D.E. (2009). Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert opinion on investigational drugs*, 18(7), 921–944.
- Garg, A., Anupurba, S., Garg, J., Goyal, R.K. & Sen, M.R. (2007). Bacteriological profile and antimicrobial resistance of blood culture isolates from a university hospital. *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine*, 8(2), 139-143.
- Gu, F., He, W., Xiao, S., Wang, S., Li, X., Zeng, Q. ... & Han, L. (2020). Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections at Ruijin Hospital in Shanghai from 2013 to 2018. *Scientific reports*, 10(1), 6019.
- Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M. & Ito, T. (2001). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*, 9(10), 486-493.
- Kim, H.J., Lee, N.Y., Kim, S., Shin, J.H., Kim, M. N., Kim, E.C... & Cho, J.H. (2011). Characteristics of microorganisms isolated from blood cultures at nine university hospitals in Korea during 2009. *Korean Journal of Clinical Microbiology*, 14(2), 48-54.
- Kula-Atik, T. & Uzun, B. (2020). Evaluation of resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures to methicillin and other antimicrobial agents. *KLİMİK Journal*, 33(2), 132-137.
- Lakhundi, S. & Zhang, K. (2018). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00020-18.
- Laxminarayan, R., Duse, A., Watal, C., Zaidi, A.K., Wertheim, H.F., Sumpradit, N... & Cars, O. (2013). Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*, 13(12), 1057-1098.
- Liang, B.S., Huang, Y.M., Chen, Y.S., Dong, H., Mai, J.L., Xie, Y.Q., Zhong, H.M., Deng, Q.L., Long, Y., Yang, Y.Y., Gong, S.T. & Zhou, Z.W. (2017). Antimicrobial resistance and prevalence of CvfB, SEK and SEQ genes among *Staphylococcus aureus* isolates from paediatric patients with

bloodstream infections. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(5), 5143–5148.

Mehli, M., Gayyurhan, E.D., Zer, Y., Akgün, S., Akın, F.E.Ö., Balcı, İ. & Laboratuvarı, M. (2007). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikro-organizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 21(3), 141-145.

Mlynarczyk-Bonikowska, B., Kowalewski, C., Krolak-Ulinska, A. & Marusza, W. (2022). Molecular mechanisms of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8088.

Monte, D.F.M. & de Oliveira, C. J. B. (2024). Global trends in the increasing prevalence of the fosfomycin resistance gene in *Staphylococcus aureus*. *The Lancet. Microbe*, 5(2), e104.

Nam, L.V., Quyet, D., Hung, P. N., Tien, T. V., Thanh, K. C., Dung, Q. A.... & Pho, D. C. (2019). Antibiotic resistance profile and methicillin-resistant encoding genes of *staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infection patients in Northern Vietnam. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Dec 30; 7 (24): 4406-4410.

Nazik, S., Cingöz, E., Şahin, A.R. & Güler, S. (2018). Kan kültürlerinden izole edilen *staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin yıllara göre değişimi. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 7(1), 32-36.

Onwubiko, N.E. & Sadiq, N.M. (2011). Antibiotic sensitivity pattern of *Staphylococcus aureus* from clinical isolates in a tertiary health institution in Kano, Northwestern Nigeria. *Pan African Medical Journal*, 8(1).

Oruç, O., Çelik, İ. S., Çömlekcioğlu, N. & Aygan, A. (2021). Yatan Hastaların Kan Örneklerinden İzole Edilen *Staphylococcus spp.* Bakterilerin Antibiyotik Dirençliliği. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(2), 144-152.

Samlıoğlu, P. & Yılmaz, N. (2024). Kan kültüründen izole edilen *escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae* ve *staphylococcus aureus* bakterilerinin kümülatif antimikrobiyal duyarlılık verilerinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 25(3), 277-280.

Santella, B., Folliero, V., Pirofalo, G.M., Serrettiello, E., Zannella, C., Moccia, G., Santoro, E., Sanna, G., Motta, O., De Caro, F., Pagliano, P., Capunzo, M., Galdiero, M., Boccia, G. & Franci, G. (2020). Sepsis-a retrospective cohort study of bloodstream

infections. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(12), 851.

Sastry, S. & Doi, Y. (2016). Fosfomycin: Resurgence of an old companion. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 22(5), 273–280.

Sen, P., Demirdal, T., Özdemir, R., Nemli, S. A., Baran, N., Er, H. & Güngör, S. (2017). Antimicrobial resistance in *Staphylococci*: A 6-year-evaluation. *Medeniyet Medical Journal*, 32(4).

Shah, S., Rampal, R., Thakkar, P., Poojary, S. & Ladi, S. (2022). The prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of Gram-positive pathogens: three-year study at a Tertiary Care Hospital in Mumbai, India. *Journal of Laboratory Physicians*, 14(02), 109-114.

Mahmoudi, S., Mamishi, S., Rahimifard, N., Sadeghi, R.H., Poormohamadi, S. & Pourakbari, B. (2024). High frequency of aminoglycoside resistance and aminoglycoside-modifying enzymes genes in clinical *Staphylococcus aureus* isolates: an alarming concern, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4440472/v1]

Shrestha, S., Amatya, R., Shrestha, R. K. & Shrestha, R. (2014). Frequency of Blood Culture Isolates and their Antibiogram in a Teaching hospital. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 52(193), 692–696.

Sümerkan, B. (1998). Nozokomiyal sepsis: etyoloji ve mikrobiyolojik tanısı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2(4), 182-7.

Şafak, B. & Kılınç, O. (2016). 2010-2015 Yılları Arasında Kan Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 29(2).

Şanlı, K. (2020). Susceptibility Patterns of Community-acquired and hospital-acquired *staphylococcus aureus* strains against various antimicrobials. *Comprehensive Medicine*, 12(2), 188-193.

Temiz, H., Kaya, Ş. & Temiz, S. (2014). Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *FLORA*, 19(2), 80-4.

World Health Organization (WHO). (2021). Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR), Annual 2020 Report, 2020.

Yılmaz, E.Ş. & Aslantaş, Ö. (2017). Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in *Staphylococcus aureus* isolates. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(11), 1059–1064.

Yılmaz, S., Gümral, R., Güney, M., Bedir, O., Üsküdar Güçlü, A. & Duyan, S. (2013). İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen

mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Derg*, 55(4), 247-52.

Zhang, F., Li, Y., Lv, Y., Zheng, B. & Xue, F. (2019). Bacterial susceptibility in bloodstream infections: Results from China Antimicrobial Resistance Surveillance Trial (CARST) Program, 2015-2016. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 17, 276–282.