

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Yatan Hastalardan 2018, 2019 ve 2020 Yıllarında İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Direnç Oranları

Handan Kangül ©
Selahattin Atmaca ©
Nurullah Uzuner ©
Muhammet Çelik ©

Antibiotic Resistance Rates of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Dicle University Medical Faculty Hospital in 2018, 2019 and 2020

Öz

Staphylococcus aureus, bakteriyemi ve enfektif endokarditin yanı sıra kemik, eklem, deri, yumuşak doku ve solunum yolu enfeksiyonlarının başlıca nedenlerindedir. Bu çalışmada hastanemizde 2018, 2019 ve 2020 yılları içerisinde yatan hastalardan alınan farklı klinik örneklerden izole ettiğimiz metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarının sunulması ve ülkemizde farklı dönemlerde yapılan benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlarla birlikte incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza üç yıllık zaman aralığında izole ettiğimiz toplam 322 MRSA suşu dahil edilmiştir. Bunların 135'i (% 42) yoğun bakım ünitelerinden, 187'si (% 58) kliniklerde yatan hastalardan gönderilmiştir. Suşların % 32'si kan, % 20,8'i yara, % 19,2'si solunum yolu, % 6,5'i idrar, % 6,2'si steril sıvılar ve % 13,9'u diğer örneklerden izole edilmiştir.

Yapılan antibiyogram sonucunda üç yıllık zaman aralığı içerisinde MRSA izolatlarının tamamı her üç dönem için vankomisin ve daptomisine karşı duyarlı bulunmuştur. Diğer antimikrobiyallerde en düşük direnç oranları ise 2018'de % 1 ve % 2 ile sırayla linezolid ve kinopristin/dalfopristine, 2019'da % 1, 2020'de ise % 2 ile teikoplanine karşı belirlenmiştir. MRSA suşlarının eritromisin ve klindamisin direnci 2019 yılında 2018 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p: 0,002$ ve $p: 0,004$) artmıştır. Ancak, eritromisin direnci 2020 yılında 2019 yılına göre ($p: 0,015$) düşüş göstermiştir. Rifampin direnci 2020 yılında 2018 yılına göre artmış ($p: 0,003$), tobramisin direnci 2019 yılında 2018 yılına göre azalmıştır ($p: 0,009$). MRSA suşlarının gentamisin direnci 2019 yılında 2018 yılına göre azalmış ($p: 0,023$) ve levofloksasin direnci 2020 yılında 2018 yılına göre azalmıştır ($p: 0,044$).

MRSA suşları 2018 yılında en sık kan (% 27) ve yara (% 27) kültürlerinden izole edilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen suşlar (% 39), yara kültürlerine (% 15) göre 2019 yılında 2018 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p: 0,09$).

Çalışmada merkezimizde MRSA suşlarının hâlâ glikopeptidler ile yeni antibiyotikler olarak tanımlanan linezolid, kinopristin/dalfopristin ve daptomisine karşı duyarlılık oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda fusidik asit, fosfomisin ve trimetoprim/sülfametoksazole karşı düşük direnç oranları saptanmıştır. Ülke genelinde farklı zaman aralığında değişik bölgelerden izole edilen MRSA suşlarına ait antibiyotik direnç profillerinin sunulması, tedavide antimikrobiyal seçimine yön verecek ve aynı zamanda direnç oranlarının azalmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is one of the main causes of osteoarticular, skin, soft tissue, respiratory tract infections, as well as bacteremia and infective endocarditis. In this study, we aimed to present the resistance rates of methicillin resistant *S.aureus* (MRSA) strains isolated from different clinical samples taken from inpatients who admitted to our hospital in 2018, 2019, and 2020, and to present together with the results obtained from similar studies conducted in different periods in our country.

Of the 322 strains detected in 2018, 2019 and 2020, 135 were sent from intensive care units and 187 from hospitalized patients 32 % of the strains were isolated from blood, 20,8 % from a wound, 19,2 % from respiratory tract, 6,5 % from urine, 6,2 % from sterile fluids and 13,9 % from other samples.

Within the three-year period, the lowest resistance rates were 1 % and 2 % in 2018 for linezolid and quinopristin / dalfopristin, respectively, and against teicoplanin with 1 % in 2019 and 2 % in 2020. All MRSA isolates were susceptible to vancomycin and daptomycin for all three periods.

Erythromycin and clindamycin resistance of MRSA strains increased statistically significantly ($p: 0,002$ and $p: 0,004$) in 2019 compared to 2018. Erythromycin resistance decreased in 2020 compared to 2019 ($p: 0,015$). Rifampin resistance increased in 2020 compared to 2018 ($p: 0,003$), tobramycin resistance decreased in 2019 compared to 2018 ($p: 0,009$). Gentamicin resistance of MRSA strains decreased in 2019 compared to 2018 ($p: 0,023$), and levofloxacin resistance decreased in 2020 compared to 2018 ($p: 0,044$). In 2019, MRSA strains were mostly isolated from blood (35 %). In 2019, the strains isolated from the blood increased significantly compared to the wound compared to 2018 ($p: 0,09$).

In this study, we found that MRSA strains still have high susceptibility rates especially against glycopeptides, linezolid, quinopristin / dalfopristin, and daptomycin, which are defined as new antibiotics. We also found a low rate of resistance to fusidic acid, fosfomycin, and trimethoprim / sulfamethoxazole. Presentation of antibiotic resistance profiles of MRSA strains isolated from different regions across the country at different time intervals will guide the selection of antimicrobials in treatment and will also help reduce resistance rates.

Keywords: antimicrobial resistance, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Received/Geliş: 04.01.2021

Accepted/Kabul: 29.07.2021

Published Online/Online Yayın: 23.08.2021

Atf/Cite as: Kangül H, Atmaca S, Uzuner N, Çelik M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastalardan 2018, 2019 ve 2020 yıllarında izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları. ANKEM Derg. 2021;35(2):38-44.

Handan Kangül

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır - Türkiye

✉ handan1647@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1947-0654

S. Atmaca 0000-0002-2730-5790

N. Uzuner 0000-0001-6058-3330

M. Çelik 0000-0002-3879-2088

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır - Türkiye

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak dikkat çeken beş ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *S.aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) üyesinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü 2017 yılında metisilin dirençli *S.aureus*'u (MRSA) yüksek öncelikli dikkate alınması gereken ve çoklu antibiyotik direncine sahip olan bir patojen olarak bildirmiştir⁽³⁾. *S.aureus* dünya genelinde deri ve yumuşak doku enfeksiyonları başta olmak üzere endokardit, osteomyelit, sepsis, letal pnömoni gibi enfeksiyonlarda sık izole edilen bir etkindir⁽¹⁶⁾.

S.aureus antimikrobiyallere farklı mekanizmalarla direnç geliştirir. Bunlar; ilacın hücre içine alınımının sınırlandırılması, ilaç hedefinin modifikasyonu, enzim inaktivasyonu ve aktif dışa atım (efflux) pompaları gibi mekanizmalar olabilir. Stafilokokal kaset kromozom *mec* (SCC*mec*) bölgesi *mecA* genini barındırır. Bu bölge penisilin bağlayan proteinleri kodlar. Bu bölgedeki değişimler beta-laktam ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu olan antibiyotik gruplarının bakteri yüzeyine bağlanmasını güçleştirerek direnç gelişimine sebep olur.

Avrupa'da antimikrobiyal direnci izlemek amacıyla oluşturulan European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2018 raporunda MRSA izolatlarını hâlâ önemli patojen olarak tanımlarken, EARS-Net'in temsil ettiği coğrafyada MRSA izolasyon yüzdesinde bir düşüş olduğu belirtilmiştir⁽¹¹⁾. EARS-Net 2019 raporunda ise enfeksiyon etkeni olarak tanımlanan bakteriler arasında *S.aureus*'un % 20,6 ile ikinci sırada olduğunu buna karşılık MRSA izolasyon oranındaki düşüşün devam ettiği bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Hastane kökenli *S.aureus* kaynaklı enfeksiyonlar küresel açıdan önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak bildirilmektedir. Son dönemlerde dünyada ve ülkemizde enfeksiyon etkeni olan ve çoklu antibiyotik direnci gösteren toplum kökenli MRSA oranları dikkat çekicidir^(19,20).

Bu çalışmada 2018, 2019 ve 2020 yıllarında izole

ettiğimiz MRSA suşlarının farklı antibiyotik gruplarına karşı gösterdikleri direnç oranlarının saptanması ve bu sayede tedavi protokollerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 2018, 2019 ve 2020 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi edilen hastalardan alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarına ait antibiyogram sonuçları dahil edilmiştir. Veriler laboratuvar bilgi sisteminden elde edilmiştir. Sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir.

Gelen numunenin türüne göre "Eosin Methylene Blue" (EMB) agar (RTA, Türkiye), % 5 koyun kanlı agar (RTA, Türkiye), Sabouraud dekstroz agar ve çikolata tamsı agar besiyerlerine ekim yapılmış ve 35°C'de 24 ile 120 saat arasında inkübe edilmiştir.

Steril vücut sıvıları (beyin omurilik sıvısı, plevra sıvısı, asit sıvısı, eklem sıvısı, periton sıvısı), örnek miktarı 1 mL'den az olduğunda santrifüj yapılmadan; 1 mL'den fazla 1500xg'de 5-10 dakika santrifüj edildikten sonra Gram boyama için preparat hazırlama ve kültür ekimine alınmıştır. Solunum yolu örneklerinden hazırlanarak Gram ile boyanan preparatlar Bartlett ve Murray-Washington skorlama sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Trakeal aspiratlarda skor anlamlıysa ve besiyerinde $\geq 10^5$ saf ya da baskın tek tür üreme olduysa, balgam örneklerinde skorlama anlamlıysa ve besiyerinde baskın üreme olduysa mikroorganizma etken kabul edilmiştir. Kan kültürlerinde kontaminasyonu düşündürmeyen üremeler tanımlanıp antibiyogram çalışılmıştır. Yara örneği preparatlarının Gram boyaması Q (Quality) skorlama sistemi ile değerlendirilmiş, Q skoru anlamlıysa ve besiyerinde uyumlu üreme olduysa üreyen bakteri etken kabul edilmiştir. İdrar örneklerinde tek tür bakteri veya iki farklı etken üremesi durumunda koloni sayısı $>10^4$ CFU/ml ise, üç farklı bakteri üremesinde ise koloni sayısı $>10^5$ CFU/ml olan baskın bir bakteri saptandıysa etken olarak raporlanmıştır.

Etken olduğu düşünülen koloniler MALDI Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics, A.B.D) kütle spektrometrisi ile *S.aureus* olarak tür düzeyinde (skor ≥ 2) tanımlanmıştır. Antibiyogram için BD Phoenix 100 otomatize sistemi (Becton Dickinson, A.B.D.) kullanılmıştır. Antibiyogram sonuçları 2018, 2019 ve 2020 yılına ait European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)⁽⁷⁻⁹⁾ önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır. Çalışmaya servise yatışı yapılmış olan hastalardaki ilk *S.aureus* üremesi dahil edilmiştir. Tekrarlayan üremeler, poliklinik hastalarından izole edilen suşlar, hastaneye yatıştan sonraki ilk 48 saat içindeki üremeler ve laboratuvara tarama amacıyla gönderilen örneklerden izole edilen suşlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Verilerin analizinde SPSS 23 programı ile ki-kare yöntemi kullanılmış ve $p < 0,05$ ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 322 MRSA suşunun % 78'inin erişkinlerden, % 22'sinin çocuklardan izole edildiği, bu izolatların % 42'sinin yoğun bakım ünitelerinden, % 58'inin ise kliniklerden gönderildiği belirlenmiştir (Tablo 1).

Her üç yıl için etkenlerin izole edildiği örnekler Tablo 2'de verilmiştir. MRSA suşları en sık olarak 2018 yılında kan ve yara kültürlerinden (% 27), 2019 ve 2020 yılında ise kan kültürlerinden (sırasıyla % 39 ve % 35) izole edilmiştir. Yıllara göre de değişim gözlenmiş, 2019'da 2018'e göre kan kültürlerinden MRSA izolasyonu yara kültürlerine kıyasla anlamlı düzeyde ($p: 0,09$) artmıştır.

Yıllar içinde izole edilen *S.aureus* suşlarında MRSA oranlarının benzer olduğu görülmüştür (Tablo 3). Tüm izolatların vankomisin ve daptomisine karşı duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Etkinlik olarak bu

Tablo 1. İzole edilen MRSA suşlarının yoğun bakım ve diğer kliniklere göre yaş dağılımı [n (%)].

	2018			2019			2020		
	Yoğun bakım	Klinik	Toplam	Yoğun bakım	Klinik	Toplam	Yoğun bakım	Klinik	Toplam
Erişkin	37 (36)	65 (64)	102 (85)	39 (51)	38 (49)	77 (81)	33 (40)	50 (60)	83 (78)
Çocuk*	7 (38)	11 (62)	18 (15)	5 (28)	13 (72)	18 (19)	14 (58)	10 (42)	24 (22)
Toplam	44 (37)	76 (63)	120 (100)	44 (46)	51 (54)	95 (100)	47 (44)	60 (56)	107 (100)

* ≤ 18 yaş hastalar ve yenidoğanlar

Tablo 2. MRSA (Metisilin dirençli *S.aureus*) suşlarının izole edildiği örnekler ve gönderildiği klinikler [n (%)].

	İdrar	Kan	Solunum yolu**	Yara	Steril sıvılar***	Diğer****	Toplam
2018							
Yoğun bakım	1 (2)	16 (36)	17 (40)	5 (11)	1 (2)	4 (9)	44 (37)
Diğer	6 (8)	16 (21)	6 (8)	27 (35)	5 (7)	16 (21)	76 (63)
Toplam	7 (6)	32 (27)	23 (19)	32 (27)	6 (5)	20 (16)	120 (100)
2019							
Yoğun bakım	0 (0)	18 (40)	17 (39)	3 (7)	3 (7)	3 (7)	44 (46)
Diğer	4 (8)	19 (37)	2 (4)	11 (21)	5 (10)	10 (20)	51 (54)
Toplam	4 (4)	37 (39)	19 (20)	14 (15)	8 (8)	13 (14)	95 (100)
2020							
Yoğun bakım	4 (%8)	17 (36)	18 (38)	5 (11)	1 (2)	2 (5)	47 (44)
Diğer	6 (10)	21 (35)	2 (3)	16 (27)	5 (8)	10 (17)	60 (56)
Toplam	10 (9)	38 (35)	20 (19)	21 (20)	6 (6)	12 (11)	107 (100)

**Trakeal aspirat, endotrakeal aspirat, nazotrakeal aspirat, balgam, boğaz sürüntüsü, burun sürüntüsü

***Beyin omurilik sıvısı, plevra, eklem sıvısı, asit mayı

****Doku, aspirat, dren, kateter, vajen, kulak

Tablo 3. İzole edilen tüm suşların MRSA ve MSSA oranları [n (%)].

	2018	2019	2020	Toplam
MRSA	120 (46)	95 (42)	107 (47)	322 (45)
MSSA	139 (54)	133 (58)	123 (53)	395 (55)
Toplam	259 (100)	228 (100)	230 (100)	717 (100)

MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus*, MSSA: Metisilin duyarlı *S.aureus*

antibiyotikleri linezolid, kinopristin/dalfopristin ve teikoplanin takip etmiştir.

Yüksek dozda duyarlı (I) sonuçlar duyarlı kategorisine alındığında yıllara göre direnç oranında anlamlı fark gözlenen antimikrobiyaller Tablo 5'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Araştırmacılar, yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere MRSA nedenli nozokomial enfeksiyonların sınırlandırılmasının önemini vurgulamaktadırlar.

MRSA'lar aminoglikozidlere, kinolonlara ve makrolidlere direnç geliştirerek çoklu direnç kazanmışlardır. Bunun sonucunda sistemik enfeksiyonlarda yeni antibiyotikler devreye girmiş; önce glikopeptid grubu, daha sonra daptomisin, linezolid ve tigesiklin gibi antibiyotikler MRSA kaynaklı enfeksiyonlarda kullanılmaya başlanmıştır^(14,17). Hastane kökenli MRSA suşlarının yayılımına ise hasta ve hastane çalışanları arasındaki fiziksel temasın neden olduğu bilinmektedir.

MRSA insidansının tüm dünyada değişkenlik gösterdiği ifade edilirken, EARS-Net 2015 verilerinde Avrupa ülkelerinde MRSA oranının % 0 ile % 57,2 arasında değiştiği, Avrupa genelinde bu oranın ortalama % 16,8 olarak saptandığı, 2018 ve 2019 raporlarında ise bu oranın kısmi olarak düştüğü yayımlanmıştır⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Farklı coğrafi bölgelerden bildirilen MRSA oranları çeşitlilik göstermektedir. Gurung ve ark.⁽¹³⁾ 2016 yılında yaptıkları çalışmada MRSA oranını % 75 ola-

Tablo 4. MRSA suşlarının otomatize sistemle çalışılan duyarlılık/direnç durumu [n (%)].

Antibiyotik	2018 (n=120)			2019 (n=95)			2020 (n=107)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Siprofloksasin	107 (89)	0 (0)	13 (11)	82 (86)	0 (0)	13 (14)	97 (91)	0 (0)	10 (9)
Klindamisin	81 (68)	2 (1)	37 (31)	45 (47)	1 (1)	49 (52)	69 (64)	2 (2)	36 (34)
Daptomisin	119 (100)	0 (0)	0 (0)	95 (100)	0 (0)	0 (0)	106 (100)	0 (0)	0 (0)
Eritromisin	77 (65)	0 (0)	42 (35)	43 (45)	0 (0)	52 (55)	64 (60)	1 (1)	41 (39)
Fosfomisin	100 (88)	0 (0)	14 (12)	88 (93)	0 (0)	7 (7)	101 (95)	0 (0)	5 (5)
Fusidik asit	109 (95)	0 (0)	6 (5)	90 (95)	0 (0)	5 (5)	102 (96)	0 (0)	4 (4)
Gentamisin	95 (79)	0 (0)	25 (21)	86 (91)	0 (0)	9 (9)	92 (88)	0 (0)	13 (12)
Levofloksasin	97 (81)	2 (1)	21 (18)	83 (87)	0 (0)	12 (13)	98 (93)	0 (0)	9 (7)
Linezolid	117 (99)	0 (0)	1 (1)	94 (99)	0 (0)	1 (1)	105 (100)	0 (0)	0 (0)
Kinopristin/ dalfopristin	113 (96)	2 (2)	2 (2)	64 (96)	0 (0)	3 (4)	-	-	-
Rifampin	6 (25)	0 (0)	18 (75)	1 (7)	1 (7)	11 (86)	0 (0)	9 (82)	2 (8)
Teikoplanin	112 (97)	0 (0)	4 (3)	93 (99)	0 (0)	1 (1)	103 (98)	0 (0)	2 (2)
Tetrasiklin	78 (67)	0 (0)	38 (33)	54 (57)	1 (2)	39 (41)	71 (67)	1 (1)	35 (32)
Tobramisin	86 (76)	0 (0)	28 (24)	54 (57)	1 (2)	39 (41)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Trimetoprim/ sülfametoksazol	105 (96)	0 (0)	4 (4)	78 (95)	0 (0)	4 (5)	90 (87)	0 (0)	13 (7)
Vankomisin	137 (100)	0 (0)	0 (0)	95 (100)	0 (0)	0 (0)	106 (100)	0 (0)	0 (0)
Amikasin	-	-	-	16 (84)	0 (0)	3 (16)	101 (96)	1 (1)	4 (3)

S: Standart dozda duyarlı, R: Dirençli, I: Yüksek dozda duyarlı

Tablo 4. Yıllara göre direnç oranlarında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark gösteren antibiyotikler ve p değerleri (% R).

Yıl	Eritromisin	Klindamisin	Rifampin	Tobramisin	Gentamisin	Levofloksasin
2018	35	31	75	24	21	18
2019	55	52	-	41	9	-
2020	39	-	8	-	-	7
P	0,002 (2018-2019) 0,015 (2019-2020)	0,004	0,003	0,009	0,023	0,044

rak saptarken, Choudhury ve ark.⁽⁴⁾ 2019 yılında 859 izolat ile yaptıkları çalışmada MRSA oranını % 46,9 olarak tespit etmişlerdir. Wandre ve ark.⁽²²⁾ 2020 yılında yayımladıkları çalışmada MRSA oranını % 35 olarak belirlemişlerdir.

Ülkemizde de MRSA oranlarında düşme eğilimi bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Telli ve ark.⁽¹⁹⁾ 2007-2008 yıllarında % 34 olarak saptadıkları metisilin direnç oranının 2016 yılında % 15,3'e düştüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca, MRSA oranları merkezlere göre de değişkenlik göstermektedir. Arıdoğan ve ark.⁽¹⁾ 2002 yılı sonuçlarında 144 *S.aureus* suşunun 59'unu (% 41) MRSA olarak tespit etmişlerdir. Çaycı ve ark.⁽⁵⁾ ise 2017 yılı için % 14,9 olarak belirlemişlerdir. Şanlı⁽¹⁸⁾ 2020 yılındaki çalışmasında toplam 210 *S.aureus* suşunun 109'u (% 52,1) MRSA olarak belirlenirken; bizim çalışmamızda MRSA oranları 2018, 2019 ve 2020 için sırasıyla % 46, % 42, % 47 olarak tespit edilmiştir.

Değişik zaman aralıklarında ve farklı bölgelerde ülkemizde izole edilen MRSA suşlarının beta-laktamlar dışındaki antibiyotiklere karşı direnç oranlarına bakıldığında glikopeptitler, daptomisin, linezolid, tigesiklin ve kinopristin/dalfopristinin tüm çalışmalarda benzer bir şekilde en etkili antimikrobialer oldukları görülmektedir (Tablo 6)^(2,6,15,19,21,24,25). Telli ve ark.⁽¹⁹⁾ çalışmalarında her iki dönemde de linezolid ve vankomisin direncinin görülmediğini, eritromisin direnci-

nin % 40'tan % 14,9'a, siprofloksasin direncinin % 34'ten % 4,4'e, trimetoprim/sülfametoksazol direncinin % 14,3'ten % 1,4'e, klindamisin direncinin ise % 12'den % 3,2'ye düştüğünü; buna karşılık penisilin direncinin % 77,8'den % 99,5'e yükseldiğini saptamışlardır.

Çalışmamızda izole ettiğimiz hastane kökenli MRSA suşlarının üç zaman aralığında da vankomisin ve daptomisine % 100 duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Bununla birlikte 2018, 2019 ve 2020 tarihlerinde sırasıyla linezolid, teikoplanin ve fusidik asidin de MRSA suşlarına karşı en yüksek etkinlik oranlarına sahip oldukları saptanmıştır. Çalışmamızda eritromisin direncinin 2018 ile 2019 yılı arasında azalıp, 2019 ile 2020 yılları arasında artmasının hastanemizde eritromisin kullanımının artışına bağlı olabileceğini ve gentamisin, tobramisin, levofloksasin direncinin de beklenenin aksine yıllar içinde düşüş göstermesinin MRSA suşlarında glikopeptit grubu antibiyotiklerin sıklıkla ilk seçenek olarak tercih edilmesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Telli ve ark.⁽¹⁹⁾ 2006-2008 yılı için % 14,3 , 2016 yılı için % 1,4 oranında trimetoprim/sülfametoksazol direnci bildirmişlerdir. Bu oranların Yüksekaya ve ark.'nın⁽²⁴⁾ trimetoprim/sülfametoksazol için 2013-2014 yılları içinde tespit ettikleri % 75,4 ve Gurung ve ark.⁽¹³⁾ 2016 yılında saptadıkları % 43,6 oranlarından çok düşük olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda ise

Tablo 6. Ülkemizde farklı zaman aralıklarında tespit edilen MRSA suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları (% direnç).

Kaynak	Yıl	Toplam	Toplum kökenli	Hastane kökenli	Antimikrobiyal Duyarlılık Değerlendirme Kriteri	VA	TEC	Q/D	DA	LZD	TGC	P	TMP /SXT	GN	TE	FA	CC	E	RA		
Atmaca ve ark. ⁽²⁾	2001	53			NCCLS-1997															18,9	
Çelikkaya ve ark. ⁽⁶⁾	2006-2010	67	17	50	CLSI	0	0	0	0	0											
Telli ve ark. ⁽¹⁹⁾	2007-2008	34	-	34	CLSI	0				0		77,8	14,3					12	40	48,6	
	2016	42	-	42	EUCAST	0				0		95,5	1,4					3,2	14,9		
Zencir ve ark. ⁽²⁵⁾	2010-2013	51	4	47	CLSI	0	0	0	0	0											
Atmaca ve ark. ⁽²⁾	2011	36			CLSI															22,2	
Yüksekkaya ve ark. ⁽²⁴⁾	2013-2019	136	-	136	CLSI							74,5	36	41				37,2	16,6	48,6	
Yenişehirli ve ark. ⁽²³⁾	2015	92	11	81	CLSI	0	0	2	2	0											
Özel ve ark. ⁽¹⁵⁾	2015-2016	12	7	5	EUCAST	0	0	4	0	0	0	100									
Atmaca ve ark. ⁽²⁾	2017	173	21	152	EUCAST															13,2	
Kangül ve ark.	2018	120	-	120	EUCAST	0	3		0	1		98	4	21	33	5	31	35	75		
	2019	95	-	95	EUCAST	0	1		0	1		99	5	9	41	5	52	55	86		
	2020	108	-	108	EUCAST	0	2		0	0		-	13	12	32	4	34	39	8		

VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, Q/D: Kinopristin/dalfopristin, DA: Daptomisin, LZD: Linezolid, TGC: Tigesiklin, P: Penisilin, TMP/SXT: Trimetoprim-Sülfametoksazol, GN: Gentamisin, TE: Tetrasiklin, FA: Fusidik asit, CC: Klindamisin, E: Eritromisin, RA: Rifampisin

Trimetoprim/sülfametoksazol direnç oranı 2018'de % 4, 2019'da % 5 iken, 2020 yılında % 7'ye yükselmiştir.

Ülkemiz genelinde MRSA suşlarının fusidik asit direnç oranları ile ilgili az veri bulunmaktadır. Merkezimizden yapılan bir çalışmada MRSA suşlarında 2001, 2011 ve 2017 tarihlerinde sırasıyla % 18,9, % 22,3 ve % 13,2 fusidik asit direnci tespit edilmiştir⁽²⁾. Çalışmamızda bu oran 2018 ve 2019 yıllarında % 5 iken, 2020 de % 4'e düşmüştür.

Tablo 6'daki sonuçların yanısıra ülkemiz dışında yapılan çalışmalardan Gurung ve ark.⁽¹³⁾ MRSA suşlarını vankomisine % 100 duyarlı olarak, Choudhury ve ark.⁽⁴⁾ ise daptomisin, tigesiklin ve linezolidde %100 duyarlı, vankomisine ise % 99 duyarlı olarak bildirmişlerdir. Şanlı ve ark.⁽¹⁸⁾ çalışmalarında inceledikleri tüm MRSA suşlarını glikopeptidlere duyarlı olarak saptamışlardır. Ayrıca ülkemizde yapılan çalışmalardan Çaycı ve ark.⁽⁵⁾ ile Arıdoğan ve ark.⁽¹⁾ çalışmalarında tüm MRSA suşlarının glikopeptidler ve linezolidde karşı duyarlı olduklarını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak merkezimizde yakın dönemde izole edilen MRSA suşlarının özellikle glikopeptidlere ve yeni antibiyotikler olarak tanımlanan linezolid, tigesiklin, daptomisine karşı yüksek duyarlılık oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Ülke genelinde farklı zaman aralıklarında değişik bölgelerden bildirilen direnç profillerinin de genellikle benzer oldukları gözlenmiştir. Ulusal ve uluslararası çok merkezli sürveyans çalışmaları sonuçlarının düzenli olarak sunulmasının, antibiyotik direnç profilleri zaman içinde değişebileceğinden, tedavide doğru antimikrobiyal seçimine ve aynı zamanda antibiyotik direnç oranlarının azalmasına yardımcı olacağı kanısındayız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Arıdoğan A, Atasever L, Bal Ç. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere dirençleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2004;34(1): 20-3.
2. Atmaca S, Özekinci T, Yakut S, Akpolat N, Gül K. Üç farklı zaman aralığında (2001, 2011, 2017) hastanemizde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik aside karşı direnç durumları. *ANKEM Derg.* 2018;32(1):25-30.
3. Cascioferro S, Carbone D, Parrino B, et al. Therapeutic strategies to counteract antibiotic resistance in MRSA biofilm-associated infections. *Chem Med Chem.* 2020;16(1):65-80. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000677>
4. Choudhury K, Ali SMI, Deb S, Bhattacharjee SG. Susceptibility pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among all clinical isolates in a tertiary care hospital in Eastern India. *Int J Res Rev.* 2020;7(10):546-50.
5. Çaycı YT, Haslı F, Bilgin K, Birinci A. 2014-2017 yılları arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *KOU Sag Bil Derg.* 2018,4(1):20-2. <https://doi.org/10.30934/kusbed.349851>
6. Çelikkalek N, Özdem B, Gürelik FÇ, Güvenman S, Güner HR, Açıkgoz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):512-8.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0. EUCAST. (01.01.2018).
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0. EUCAST. (23.12.2018).
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0. EUCAST. (01.01.2020).
10. European Centre for Disease Prevention and Control, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; (2017).
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: EDCC; 2019.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm:

- ECDC; 2020.
13. Gurung RR, Maharjan P, Chhetri GG. Antibiotic resistance pattern of *Staphylococcus aureus* with reference to MRSA isolates from pediatric patients. *Future Sci. OA.* 2020;6(4):464-75.
<https://doi.org/10.2144/foa-2019-0122>
 14. Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol.* 2006;44(2):595-7.
<https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.595-597.2006>
 15. Özel Y, Büyükgengin KB, Yavuz MT. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2017;31(2):41-7.
 16. Procop GW, Church DL, Hall GS, et al. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 7.baskı, s.678-680, Wolters Kluwer Health, Philadelphia (2017).
 17. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy.* 2006;26(8):1099-110.
<https://doi.org/10.1592/phco.26.8.1099>
 18. Şanlı K. Hastane Kökenli ve Toplum Kaynaklı *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiallere duyarlılıkları. *İKSSTD.* 2020;12(2):188-93.
 19. Telli M, Okulu Y, Pat Y. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç oranındaki değişim: Metisiline direnç azalıyor mu? *ANKEM Derg.* 2018;32(3):103-8.
 20. Ucak Ö, Koçoğlu E, Taş T, Tekin D, Mengeloğlu F. *Staphylococcus aureus* izolatlarında agar tarama ve mikrodilüsyon yöntemleri ile vankomisin direncinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2014;44(1):28-32.
 21. Urushibara N, Aung MS, Kawaguchiya M, Kobayashi N. Novel staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) type XIV (5A) and a truncated SCCmec element in SCC composite islands carrying speG in ST5 MRSA in Japan. *J Antimicrob Chemother.* 2019;75(1):46-50.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkz406>
 22. Wandre AS, Agrawal GN. Antibiogram of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from a tertiary care centre, *Int J Res Rev.* 2020;7(2):307-10.
 23. Yenişehirli G, Yenişehirli A, Bulut Y, Bulut N. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2015;29(1):1-7.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2015.021>
 24. Yüksekkaya Ş, Opuş A, Güvenç Hİ. 2009-2013 yılları arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2017;31(1):1-6.
 25. Zencir M, Arı A, Yılmaz N, Avcı M. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı, hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *ANKEM Derg.* 2016;30(1):18-23.