



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA HASTANESİ'NDE KLİNİK ÖRNEKLERDEN
İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS
AUREUS (MRSA) SIKLIĞININ VE ÇEŞİTLİ
ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİNİN YILLAR İÇİNDEKİ
DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ

HAZIRLAYAN

Dr. Fatma ATİK TİNGİŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Server YAĞCI

ISPARTA - 2024

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA HASTANESİ'NDE KLİNİK ÖRNEKLERDEN
İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS
AUREUS (MRSA) SIKLIĞININ VE ÇEŞİTLİ
ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİNİN YILLAR İÇİNDEKİ
DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ

HAZIRLAYAN
Dr. Fatma ATİK TİNGİŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Server YAĞCI

ISPARTA - 2024

BEYAN

“Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi’nde klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) sıklığının ve çeşitli antibiyotiklere direncinin yıllar içindeki değişiminin incelenmesi” adlı Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

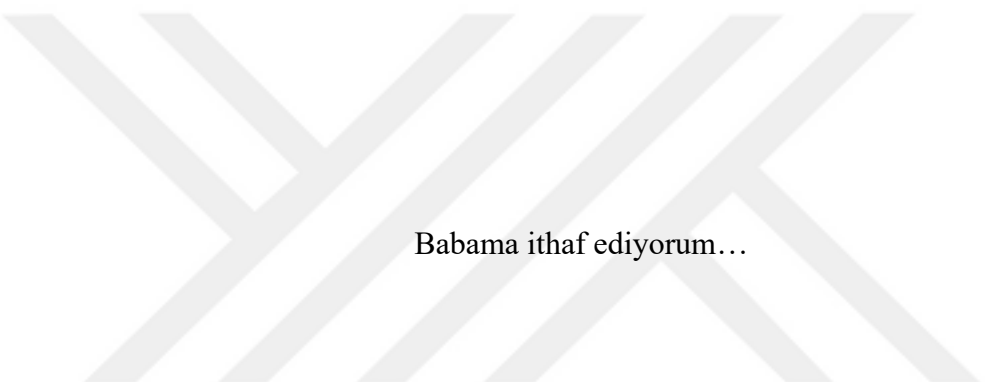
Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Dr. Fatma ATİK TİNGİŞ

Danışman

Doç. Dr. Server YAĞCI



Babama ithaf ediyorum...

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimleri ve deneyimleriyle mesleki gelişimime katkıda bulunan, bana yol gösteren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Server YAĞCI'ya,

Anabilim Dalındaki ilk günümünden itibaren bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN, Prof. Dr. Emel SESLİ ÇETİN, Doç. Dr. Mümtaz Cem ŞİRİN'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, biyolog ve teknisyen arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik analizine katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Osman GÜRDAL ve Prof. Dr. Ali İhsan BOZKURT hocalarıma teşekkür ederim.

Ömrü boyunca yanımda olup bana hep inanmış olan, sevgisiyle benim tüm zorlukları atlatmamı sağlayan kalbimde tüm hayatım boyunca onun öğütlerini ve sevgisini taşıyacağım canım babam Kerim ATİK'i çok özleyorum ve onu rahmetle anıyorum.

Benim için güçlü desteğiyle her zaman en iyisini isteyen biricik annem Durkadın ATİK'e,

Sevgilerini, desteklerini her daim hissettiğim abim İsmail ATİK'e, sevgili eşi Zehra GÖKDEMİR ATİK'e ve biricik ailesine,

Her daim benimle gurur duyan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen kayınpederim babam Hasan TİNGİŞ'e, kayıinvalidem annem Gülizar TİNGİŞ'e, abim ve ablam olarak hissettiğim Yaşar ÇİFTÇİ ile Çiğdem ÇİFTÇİ'ye,

Sevgisi, sabrı, desteği ile her zaman yanımda olan sevinç ve üzüntülerimi paylaştığım hayat arkadaşım sevgili eşim Cüneyt TİNGİŞ'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma ATİK TİNGİŞ
ISPARTA/2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN	i
İTHAF	ii
ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> 'un Genel Özellikleri	3
2.2. Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i>	5
2.2.1. Tarihçe	5
2.2.2. Epidemiyoloji	7
2.2.3. Metisilin Direnç Mekanizmaları.....	8
2.2.4. Patogenez ve Virülans Özellikleri	11
2.2.5. Klinik Özellikler.....	13
2.2.6. Laboratuvar Tanısı.....	14
2.2.6.1. Fenotipik Yöntemler	15
2.2.6.1.1. Disk Difüzyon Yöntemi.....	15
2.2.6.1.1.1. Oksasilin Disk Difüzyon Yöntemi	15
2.2.6.1.1.2. Sefoksitin Disk Difüzyon Yöntemi.....	16
2.2.6.1.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi	16
2.2.6.1.3. Gradyent Şerit Test Yöntemi	17
2.2.6.1.4. Oksasilin Tuz Agar Tarama Yöntemi	17
2.2.6.1.5. Lateks Aglütinasyon Yöntemi	17
2.2.6.1.6. Kromojenik Besiyerleri	18

2.2.6.1.7. Otomatize Sistemler	18
2.2.6.2. Moleküler Yöntemler	19
2.2.7. Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler....	20
2.2.7.1. Vankomisin	20
2.2.7.2. Teikoplanin	21
2.2.7.3. Daptomisin	22
2.2.7.4. Linezolid	22
2.2.7.5. Trimetoprim-sülfametoksazol	23
2.2.7.6. Eritromisin	23
2.2.7.7. Klindamisin	24
2.2.7.8. Gentamisin	24
2.2.7.9. Tetrasiklinler ve Tigesiklin	25
2.2.7.10. Rifampisin	25
2.2.7.11. Fusidik asit	26
2.2.7.12. Kinupristin-dalfopristin	26
2.2.7.13. Kinolonlar	27
2.2.7.14. Anti-MRSA etkili sefalosporinler	27
2.2.8. Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklere	
Direnç	28
2.2.8.1. Glikopeptid Direnci	29
2.2.8.2. Linezolid Direnci	30
2.2.8.3. Daptomisin Direnci	30
2.2.8.4. Trimetoprim-sülfametoksazol Direnci	31
2.2.8.5. Eritromisin ve Klindamisin Direnci	31
2.2.8.6. Gentamisin Direnci	31
2.2.8.7. Tetrasiklin ve Tigesiklin Direnci	32
2.2.8.8. Rifampisin Direnci	32
2.2.8.9. Fusidik Asit Direnci	32
2.2.8.10. Kinupristin-dalfopristin Direnci.....	32
2.2.8.11. Kinolon Direnci	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Bakteri izolatları	34

3.2. Tanımlama	34
3.2.1. Gram Boyama	35
3.2.2. Katalaz Testi	35
3.2.3. Koagülaz Testi	35
3.2.4. <i>S. aureus</i> ' un Otomatize Sistem ile Tanımlanması	36
3.3. Metisilin Direncinin Tespit Edilmesi	37
3.3.1. Disk Difüzyon Yöntemi.....	37
3.3.2. Otomatize Sistem.....	37
3.4. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi	38
3.4.1. Disk Difüzyon Yöntemi	38
3.4.2. Otomatize Sistem.....	39
3.4.3. Gradyent Şerit Test	40
3.5. İstatiksel Analiz	40
3.6. Etik Kurul Onayı	40
4. BULGULAR	41
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	41
4.2. Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> 'un tüm <i>S. aureus</i> ' lara Göre Dağılımı.....	41
4.3. Metisiline dirençli <i>S. aureus</i> ' un İzole Edildiği Kliniklere Göre Dağılımı	43
4.4. Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> ' un Klinik Örneklerle Göre Dağılımı	46
4.5. Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları.....	48
4.5.1. Vankomisin Duyarlılığı ve MİK Seyri.....	48
4.5.2. Teikoplanin Duyarlılığı ve MİK Seyri.....	50
4.5.3. Linezolid Duyarlılığı ve MİK Seyri.....	52
4.5.4. Daptomisin Duyarlılığı ve MİK Seyri.....	54
4.5.5. Trimetoprim-sülfametoksazol Duyarlılığı ve MİK Seyri.....	57
4.5.6. Eritromisin Duyarlılığı ve MİK Seyri.....	60
4.5.7. Klindamisin Duyarlılığı ve MİK Seyri	63
4.5.8. Gentamisin Duyarlılığı ve MİK Seyri	66
4.5.9. Tetrasiklin Duyarlılığı ve MİK Seyri	69
4.5.10. Tigesiklin Duyarlılığı ve MİK Seyri	72

4.5.11. Rifampisin Duyarlılığı ve MİK Seyri	75
4.5.12. Fusidik Asit Duyarlılığı ve MİK Seyri	78
4.5.13. Kinupristin-dalfopristin Duyarlılığı ve MİK Seyri.....	81
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	102
ÖZET	104
ABSTRACT	105
KAYNAKLAR	106



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AST	: Antimikrobiyal Duyarlılık Testi
ATP	: Adenozin Trifosfat
BORSA	: Sınırdan Dirençli (Borderline) <i>Staphylococcus aureus</i>
blaZ	: Gram Pozitif Koklarda β -laktamaz Üretiminden Sorumlu Gen
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAESAR	: “Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance”
CC	: Klonal Kompleks
CCR	: Kaset kromozom rekombinaz
CFU	: “Colony-forming Unit”
CLSI	: “Clinical Laboratory Standards Institute”
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DNaz	: Deoksiribonükleaz
ECDC	: “European Center for Disease Prevention and Control”
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EMB	: Eozin Metilen Blue
erm	: Eritromisin Direnç Geni
EUCAST	: “European Community on Antimicrobial Susceptibility Testing”
HK-MRSA	: Hastane Kaynaklı Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
hVISA	: Heterojen Orta-Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
KAMHB	: Katyon Ayarlı Mueller-Hinton Broth
kb	: Kilobaz
KDa	: Kilodalton
KKa	: Koyun Kanlı Agar
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilocok
MHA	: Mueller Hinton Agar
MİK	: Minimum İnhibe Eden Konsantrasyon
MİK50	: İzolatların %50'sini İnhibe Eden En Düşük Antibiyotik Konsantrasyonu
MİK90	: İzolatların %90'ını İnhibe Eden En Düşük Antibiyotik Konsantrasyonu

MLSB	: Makrolidler, Linkozamidler ve Streptogramin B
MLST	: Çoklu lokus dizi tiplemesi
MODSA	: “Moderately Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ”
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisilin Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
NACL	: Sodyum Klorür
PBP	: Penisilin Bağlayan Protein
PFGE	: Pulsed Field Jel Elektroforezi
PVL	: Panton Valentine Lökosidin
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
R	: Dirençli
RNA	: Ribonükleik asit
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
S	: Duyarlı
SCC_{mec}	: Stafilokokal Kaset Kromozom mec
SPA	: Stafilokokal Protein A
ST	: Sekans Tipi
TK-MRSA	: Toplum Kaynaklı Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
tRNA	: Taşıyıcı Ribonükleik Asit
TŞST	: Toksik Şok Sendromu Toksini
UAMDSS	: Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi
vanA	: Vankomisin Direnç Geni
VISA	: Vankomisine Orta Derecede Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok
VRSA	: Vankomisine Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
cm	: Santimetre
µg	: Mikrogram
µl	: Mililitre
mm	: Milimetre
23S	: Bakteri ribozomunun alt birimi

30S : Prokaryotlarda ribozomun bir alt birimi
50S : Prokaryotlarda ribozomun bir alt birimi
70S : Bakteri ribozomun alt birimi



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.....	41
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Grafik 2. MRSA oranının yıllara göre seyri....	43
Grafik 3. Toplam MRSA izolatlarının birimlere dağılımı	44
Grafik 4. MRSA izolatlarının yıllara göre birimlere dağılımı	44
Grafik 5. Vankomisin MİK değerlerinin dağılımı	50
Grafik 6. Teikoplanin MİK değerlerinin dağılımı	52
Grafik 7. Linezolid MİK değerlerinin dağılımı	54
Grafik 8. Daptomisin MİK değerlerinin dağılımı	57
Grafik 9. Trimetoprim-sülfametoksazol MİK değerlerinin dağılımı.....	60
Grafik 10. Eritromisin MİK değerlerinin dağılımı.....	63
Grafik 11. Klindamisin MİK değerlerinin dağılımı	66
Grafik 12. Gentamisin MİK değerlerinin dağılımı	69
Grafik 13. Tetrasiklin MİK değerlerinin dağılımı	72
Grafik 14. Tigesiklin MİK değerlerinin dağılımı	75
Grafik 15. Rifampisin MİK değerlerinin dağılımı	78
Grafik 16. Fusidik asit MİK değerlerinin dağılımı	81
Grafik 17. Kinupristin-dalfopristin MİK değerlerinin dağılımı	84
Grafik 18. UAMDSS verilerine göre Türkiye’de MRSA oranı	86

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. <i>S. aureus</i> duyarlılık testleri için EUCAST değerlendirme kriterleri.....	28
Hata! Yer işareti tanımlanmamış. Tablo 2. MRSA sayısının ve oranının yıllara göre dağılımı	42
Tablo 3. MRSA izolatlarının izole edildiği kliniklere göre dağılımı	45
Tablo 4. MRSA izolatlarının klinik örneklerle göre dağılımı	46
Tablo 5. MRSA izole edilen örnek türlerinin yıllara göre dağılımı	47
Tablo 6. MRSA izolatlarında vankomisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı.....	48
Tablo 7. MRSA izolatlarında vankomisin MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı	49
Tablo 8. MRSA izolatlarında teikoplanin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	51
Tablo 9. MRSA izolatlarında teikoplanin MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı	51
Tablo 10. MRSA izolatlarında linezolid MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı.....	53
Tablo 11. MRSA izolatlarında linezolid MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı.....	53
Tablo 12. MRSA izolatlarında yıllara göre daptomisin direnç oranı.....	54
Tablo 13. MRSA izolatlarında örnek türüne göre daptomisin direnç oranı.....	55
Tablo 14. MRSA izolatlarında daptomisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı.....	55
Tablo 15. MRSA izolatlarında daptomisin MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı.....	56
Tablo 16. MRSA izolatlarında yıllara göre trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranı.....	57
Tablo 17. MRSA izolatlarında örnek türüne göre trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranı	58
Tablo 18. MRSA izolatlarında trimetoprim sülfametoksazol MİK değerlerinin yıllara	

göre dağılımı.....	58
Tablo 19. MRSA izolatlarında trimetoprim sülfametoksazol MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı.....	59
Tablo 20. MRSA izolatlarında yıllara göre eritromisin direnç oranı	60
Tablo 21. MRSA izolatlarında örnek türüne göre eritromisin direnç oranı.....	61
Tablo 22. MRSA izolatlarında eritromisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı.....	61
Tablo 23. MRSA izolatlarında eritromisin MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı	62
Tablo 24. MRSA izolatlarında yıllara göre klindamisin direnç oranı.....	63
Tablo 25. MRSA izolatlarında örnek türüne göre klindamisin direnç oranı.....	64
Tablo 26. MRSA izolatlarında klindamisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	64
Tablo 27. MRSA izolatlarında klindamisin MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı	65
Tablo 28. MRSA izolatlarında yıllara göre gentamisin direnç oranı	66
Tablo 29. MRSA izolatlarında örnek türüne göre gentamisin direnç oranı	67
Tablo 30. MRSA izolatlarında gentamisinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	68
Tablo 31. MRSA izolatlarında gentamisinin MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı	68
Tablo 32. MRSA izolatlarında yıllara göre tetrasiklin direnç oranı	69
Tablo 33. MRSA izolatlarında örnek türüne göre tetrasiklin direnç oranı.....	70
Tablo 34. MRSA izolatlarında tetrasiklinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	71
Tablo 35. MRSA izolatlarında tetrasiklinin MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı.....	71
Tablo 36. MRSA izolatlarında yıllara göre tigesiklin direnç oranı.....	72
Tablo 37. MRSA izolatlarında örnek türüne göre tigesiklin direnç oranı.....	73
Tablo 38. MRSA izolatlarında tigesiklinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı.....	73
Tablo 39. MRSA izolatlarında tigesiklinin MİK değerlerinin örneklerle göre	

dağılımı.....	74
Tablo 40. MRSA izolatlarında yıllara göre rifampisin direnç oranı	75
Tablo 41. MRSA izolatlarında örnek türüne göre rifampisin direnç oranı.....	76
Tablo 42. MRSA izolatlarında rifampisinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı.....	77
Tablo 43. MRSA izolatlarında rifampisinin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı.....	77
Tablo 44. MRSA izolatlarında yıllara göre fusidik asit direnç oranı	78
Tablo 45. MRSA izolatlarında örnek türüne göre fusidik asit direnç oranı.....	79
Tablo 46. MRSA izolatlarında fusidik asitin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı.....	80
Tablo 47. MRSA izolatlarında fusidik asitin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı.....	80
Tablo 48. MRSA izolatlarında yıllara göre kinupristin-dalfopristin direnç oranı	81
Tablo 49. MRSA izolatlarında örnek türüne göre kinupristin-dalfopristin direnç oranı.....	82
Tablo 50. MRSA izolatlarında kinupristin-dalfopristinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	82
Tablo 51. MRSA izolatlarında kinupristin-dalfopristinin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı	83
Tablo 52. Farklı çalışmalardan izole edilen MRSA oranı	87
Tablo 53. Ülkemizde MRSA izolatlarında yapılan çeşitli çalışmalardaki vankomisin MİK50 ve MİK90 Değerleri.....	89

1. GİRİŞ

Staphylococcus aureus, hem toplum hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan önemli etkenlerden biridir. *S. aureus* hafif bir deri enfeksiyonundan, ağır klinik tablolara neden olan fırsatçı enfeksiyonlara, sistemik hastalıklara ve bakteriyemiye kadar geniş yelpazede enfeksiyonlara neden olmaktadır (1).

Penisilinin keşfi ve klinikte kullanılmaya başlanmasıyla önemli stafilokok enfeksiyonlarının kontrolü sağlanmıştır. Ancak penisilinin yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmesiyle birlikte yaklaşık dört yıl içerisinde penisiline dirençli (beta-laktamaz enzimi sentezleyen) *S. aureus* izolatları bildirilmiştir. Stafilokoklarda beta-laktamaz (penisilinaz) sentezlenmesi ilk olarak 1944 yılında Kirby ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu tarihten itibaren *S. aureus* suşlarında penisilin direnci giderek artmış, 1951 yılında çoklu antibiyotik dirençli *S. aureus* suşları bildirilmiştir (2). Penisiline direnç problemine 1959 yılında beta-laktamaz enzimine dayanıklı, semisentetik (yarı sentetik) bir penisilin olan metisilin ile çözüm bulunmuştur (3). Metisilinin ve daha sonra da penisilinaza dirençli diğer penisilinlerin kullanıma girmesiyle birlikte stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde önemli başarılar sağlanmıştır. Metisilinin çok yaygın ve özensiz kullanımı ile kısa bir süre sonra metisilin direncine neden olan genetik eleman klonlarının kazanılmasıyla *S. aureus* suşlarında çoklu antibiyotik direnç problemi ortaya çıkmıştır. İlk olarak 1961 yılında İngiltere’de Jevons tarafından metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatı bildirilmiştir (4).

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en çok kullanılan vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Ancak stafilokoklarda görülen hızlı direnç gelişimi nedeniyle 1996 yılında orta düzeyde vankomisin direnci (VISA) ve 2002 yılında da vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) izolatları görülmeye başlanmıştır. Zorlaşan tedavi ve enfeksiyon kontrol süreci nedeniyle linezolid, daptomisin, tigesiklin gibi yeni antibiyotikler geliştirilmiştir. Linezolid 2000 yılında klinik kullanıma girmiş ve bundan yaklaşık bir yıl gibi çok kısa bir süre sonra ilk linezolid dirençli MRSA izolatı bildirilmiştir (5). Daptomisin ise 2003 yılında klinik kullanıma girmiş ve kullanıma girdikten iki yıl sonra ilk daptomisin dirençli MRSA izolatları tanımlanmıştır (6). Direnç sorununun

yaygınlaşmasıyla *S. aureus*'a etkili olabilecek yeni antibiyotik arayışı da devam etmektedir.

Alternatif antibiyotiklere karşı gelişen direnç eğilimlerinin ortaya konması tedavi başarısı için gün geçtikçe daha önemli hale gelmektedir. Morbidite, mortalite ve sağlık giderlerinde artışa neden olan MRSA enfeksiyonlarının başarılı ampirik tedavisi için hastanelerin sürveyans sonuçları göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca tedavide kullanılan yeni antibiyotiklere karşı ortaya çıkan direnç aktif sürveyans ile ortaya konulmalıdır. Sürveyans çalışmalarının devamlı olarak gerçekleşmesi uygulanan tedavi rejimlerinin başarılı olup olmadığının değerlendirilmesinde yol gösterici olmaktadır (7).

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 2014-2022 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA izolatlarının farklı antibiyotiklere duyarlılık ve direnç oranlarının yıllar içerisindeki değişiminin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Staphylococcus aureus*'un Genel Özellikleri

Staphylococcus aureus gram pozitif, tekli, çiftler halinde veya genellikle üzüm salkımı gibi kümeler tarzında görülen kok morfolojisinde, sporsuz, hareketsiz ve çapı 0,5-1,5 mikrometre arasında bakterilerdir (8).

Staphylococcus aureus'un doğal konağı insanlardır ve *S. aureus* insanda kolonizasyon ile enfeksiyona sık neden olan patojenlerden biridir. İnsanların *S. aureus* ile karşılaşması doğumdan hemen sonra gerçekleşmektedir. *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu yenidoğanların göbek kordonu kalıntısında, göbek çevresinde, deri ve perianal bölgelerinde sık olarak saptanmakla birlikte *S. aureus* gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemde de bulunabilmektedir. Yetişkinlerde nazofarenks ve orofarenkste kısa süreli ya da kalıcı *S. aureus* taşıyıcılığı görülmektedir. Sağlıklı yetişkinlerin %15'i nazofarenkste kalıcı *S. aureus* taşıyıcısıdır. Hastanede yatan hastalarda, sağlık personelinde, ekzematöz deri lezyonları olan hastalarda ve intravenöz ilaç kullanım alışkanlığı olan kişilerde bu oran genel popülasyona göre çok daha yüksektir. Taşıyıcılık daha sonra enfeksiyonlara neden olabileceğinden oldukça önemlidir. Deri ve nazofarenkste bulunması, *S. aureus*'un yayılımını kolaylaştırır ve hastane enfeksiyonlarının çoğundan sorumlu olmasına neden olur (9).

Staphylococcus aureus tarafından oluşturulan hastalıklar, bakterinin ürettiği toksinlerle ya da doğrudan dokulara yayılım ve yol açtığı hasar sonucu ortaya çıkar. Deri enfeksiyonları impetigo, follikülit, fronkül, karbonkül gibi enfeksiyonlardır. *Staphylococcus aureus* bakteriyemiye en sık neden olan etkenlerden biridir ve olguların yarısından fazlası, cerrahi girişim yapılmış ya da uzun süreli kontamine intravasküler kateter takılı kişilerdir. *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu akut endokardit, mortalitesi %50'lere varan ciddi bir hastalıktır. *Staphylococcus aureus*'a bağlı pnömoni, ampiyem gibi solunum yolu enfeksiyonları ya oral sekresyonların aspirasyonu ya da bakterinin hematojen yayılımı ile gelişmektedir. *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu ve mortalitesi yüksek nekrotizan pnömoni septik şokla ve yoğun hemoptizi ile seyreder. *Staphylococcus aureus* osteomyeliti, hematojen yolla etkenin kemiğe ulaşması ya da travmaya sekonder meydana gelir ve etkilenen kemik

bölgesinde ağrı, yüksek ateş ile karakterizedir. *Staphylococcus aureus*, küçük çocuklarda ve intraartiküler girişimi ile mekanik eklem anormallliği olan yetişkinlerde septik artritin primer etkenidir (8).

Staphylococcus aureus 20'den fazla adezin ve 30'dan fazla toksin genine sahiptir. Beş farklı sitolitik toksin (alfa, beta, gama, delta ve Panton-Valentine lökositini), 2 eksfoliyatif toksin (A ve B), 8 enterotoksin ve toksik şok sendromu toksini (TŞST) en önemlileridir. Bunlardan eksfoliyatif toksin, enterotoksinler ve TŞST süperantijen olup T lenfosit ve makrofajlardan yoğun sitokin salınımına neden olurlar. Bu şekilde ateş, hipotansiyon ve şok tablosu meydana gelir (10). *Staphylococcus aureus*'a bağlı haşlanmış deri sendromundan eksfoliyatif toksin sorumludur. Bu tablo çoğunlukla yeni doğan ve bir yaşın altındaki çocuklarda görülür. Yetişkinlerde nadiren, özellikle immün yetmezliği olan bireylerde görülür ve %60 gibi yüksek mortalite ile seyreder. *Staphylococcus aureus*'un toksinlerinin neden olduğu toksik şok sendromu uzun süreli vajinal tampon kullanan kadınlarda görülen; ateş, eritroderma, kusma, diyare, böbrek yetmezliği gibi klinik belirtileri olan multisistemik bir hastalıktır. *Staphylococcus aureus* en sık rastlanılan besin zehirlenmesi etkenidir. Hastalık etkenin gıdalarda bulunan toksinleri tarafından oluşturulur. Şiddetli kusma, bulantı, ishal ve karın ağrısı zehirlenmenin tipik özellikleridir (8-10).

Staphylococcus aureus mikroskopik olarak, katı besiyerinde üretildiğinde kümeler, klinik örneklerde ise tek tek veya küçük gruplar şeklinde görülen çoğunlukla katalaz pozitifliğine sahip gram pozitif koktur. *Staphylococcus aureus* kolonileri, %5 koyun kanlı agarda, altın sarısı renkli, pürüzsüz, kabarık görünüme ve çevresinde özellikle alfa toksin tarafından oluşturulan hemoliz alanlarına sahiptir. *Staphylococcus aureus* mannitol ve %7,5 sodyum klorür içeren mannitol-tuz agar gibi seçici besiyerlerinden izole edilebilir. *Staphylococcus aureus* tanımlanmasında koagülaz, DNaz gibi enzimlerin varlığı test edilebilmektedir. Nükleik asit temelli testler ile klinik örneklerden *S. aureus*'un direkt olarak tespiti ve tanımlanması mümkündür (11).

Staphylococcus aureus'a bağlı besin zehirlenmesi olan hastaların tedavisi semptomatiktir. Lokalize deri ve yumuşak doku enfeksiyonları insizyon ve drenaj ile tedavi edilir. Enfeksiyon geniş alana yayılmış ve sistemik bulgular varlığında

antibiyotik tedavisine geçilmeli ve bu tedavi MRSA izolatlarına karşı etkili olmalıdır. Oral tedavi trimetoprim-sülfametoksazol, doksisiklin ya da minosiklin gibi uzun etkili bir tetrasiklin, klindamisin ya da linezolid içermelidir. İntravenöz tedavi için vankomisin seçilebilir ve daptomisin, tigesiklin alternatif antibiyotiklerdir. *Staphylococcus aureus*, antibiyotiklere karşı direnç geliştirmede son derece yeteneklidir. *Staphylococcus aureus*, penisilinlere özgül bir beta laktamaz olan penisilinaz varlığına bağlı olarak penisilinlere yüksek oranda dirençlidir. Direnç sorununa çözüm olarak geliştirilen beta laktamaz hidrolizine dirençli metisilin, nafsilin, oksasilin, dikloksasilin gibi yarı sentetik penisilinlere de kısa süreçte direnç ortaya çıkmıştır. Günümüzde, hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlardan sorumlu *S. aureus* izolatlarının çoğu bu yarı sentetik penisilinlere dirençlidir. Metisilin dirençli *S. aureus* beşinci kuşak yeni sefalosporinler hariç tüm beta laktam antibiyotiklere (örn: penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler) direnç gösterir. Ne yazık ki MRSA'ya karşı etkin ve MRSA'nın neden olduğu ciddi enfeksiyon tablolarında kullanılan vankomisine karşı da direnç varlığı belirlenmiştir (8).

2.2. Metisilin Dirençli *S. aureus*

2.2.1. Tarihçe

Staphylococcus aureus' a bağlı gelişen enfeksiyonlar, 1941 yılında penisilinin klinikte kullanıma girmesiyle belirgin azalma göstermiş, ancak bundan iki yıl gibi kısa bir süre sonra penisilinaz üreterek penisilini parçalayıp etkisiz hale getiren ve penisiline direnç kazanan *S. aureus* izolatları ortaya çıkmaya başlamıştır. Hastane ve toplum kaynaklı *S. aureus* izolatlarının 20 yıl içerisinde yaklaşık %80'inin penisiline direnç kazandığı görülmüştür. Beta laktamaz enziminin yol açtığı bu direnç sorunu, 1959 yılında beta laktamaz enzimine dayanıklı yarı sentetik bir penisilin olan metisilinin klinikte kullanıma girmesiyle azalmış ve önemli başarılar elde edilmiştir. Ancak kısa bir süre içerisinde metisilinin yaygın ve özensiz kullanımı sonucu 1961 yılında İngiltere'de Colindale Hastanesinde ilk MRSA izolatı (COL izolatı) tanımlanmıştır. Bunu takip eden yıllarda MRSA izolatları tüm dünyada görülmeye başlanmıştır. Birçok ülkede MRSA hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyon etkeni olarak önemli bir sorun oluşturmıştır (12).

Metisiline dirençli *S. aureus*'ta, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)'ta bulunmayan ve stafilokokal kaset kromozom (SCCmec) olarak isimlendirilen bir direnç adası bulunmaktadır. İzole edilen ilk MRSA izolatu Tip 1 SCCmec içermektedir. Bu klon, bugün 'Archaic klonu' olarak bilinmektedir ve 1960'larda tüm dünyaya yayılmıştır. Tip 2 SCCmec taşıyan N315 izolatinin izolasyonu 1982'de Japonya'da yapılmıştır. Bu klon ise 'New York - Japonya klonudur' ve tüm dünyada yaygın bir şekilde bulunur. Üç yıl sonra Tip 3 SCCmec taşıyan 85/2082 isimli izolat Yeni Zelanda'da tanımlanmıştır. Tip 4 SCCmec taşıyan klonlar 1990'lı yıllarda gözlemlenmeye başlanmıştır. Tip 5 SCCmec ise ilk kez Avustralya'da, 2004'te WIS olarak isimlendirilen izolatta bulunmuştur. Bunu takip eden süreçte ise Tip 6, 7, 8, 9, 10, 11 SCCmec tanımlamaları yapılmıştır (13).

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan ajanlar vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Glikopeptidlerin yanı sıra linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler de kullanılmaktadır. Stafilokoklarda antibiyotiklere karşı görülen hızlı direnç gelişimi hem glikopeptid grubuna hem de yeni geliştirilen antibiyotiklere karşı ortaya çıkmıştır. Vankomisine orta düzeyde duyarlı *S. aureus* (VISA) izolatları 1996 yılında vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) izolatları ise 2002 yılında görülmeye başlanmıştır. Vankomisine orta düzeyde duyarlı *S. aureus* izolatu ilk defa 1996 yılında Japonya'dan bildirilmiştir. İlk bildirimin ardından, farklı merkezlerden de vankomisin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri 8-16 µg/ml arasında değişen VISA olguları rapor edilmiştir (14). Vankomisin dirençli *S.aureus* izolatu ilk olarak 2002 yılında bir diyaliz hastasında bildirilmiş ve sonrasında farklı merkezlerden VRSA izolatları rapor edilmeye başlanmıştır (15, 16). Linezolidin, VISA enfeksiyonları veya vankomisin tedavisinin başarısız olduğu MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde yararlı olduğu saptanmıştır. Linezolid ilk kez 2000 yılında klinik kullanıma girmiş ve bundan bir yıl gibi kısa bir süre sonra ilk linezolide dirençli MRSA izolatu tanımlanmıştır (5). Diğer bir alternatif tedavi seçeneği olan daptomisin ilk kez 2003 yılında klinik kullanıma girmiş ve bundan iki yıl sonra bu ilaca karşı da direnç ortaya çıkmıştır (6). İlerleyen yıllarda da MRSA enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan diğer alternatif antibiyotiklere de direnç geliştiği izlenmiştir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Metisiline dirençli *S. aureus* oranları ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye, hatta bölümden bölüme değişmesinin yanı sıra, birçok hastanede endemik hale gelmiştir. Herhangi bir sağlık kuruluşunda endemik hale geldikten sonra eradikasyonu oldukça güçtür (17). Dünyada ve ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA sıklığı; dünyada %0,9-74 ülkemizde ise %12,2-71,7 gibi çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir (18, 19).

Metisiline dirençli *S. aureus*'un ilk defa tanımlanmasının ardından hastane kökenli bir etken olarak kabul edilmiştir ve hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) enfeksiyonları günümüze kadar her zaman önemli bir sorun oluşturmıştır. Fakat toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonları da giderek yaygınlaşmıştır. Toplum kaynaklı MRSA izolatı ilk olarak, Batı Avustralya' da daha önce sağlık bakım hizmeti almayan Avustralyalı hastalardan izole edilmiştir. Son yıllarda ise farklı ülkelerden farklı hastanelerden MRSA enfeksiyonu için hiçbir risk faktörü olmayan hastalarda TK-MRSA izolatlarının yayılımı ve izolasyonu ile ilgili bilgiler ortaya çıkmıştır (20). Danimarka'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada TK-MRSA izolatlarının, MRSA klinik izolatlarının çok büyük bir bölümünü oluşturduğu saptanmıştır (21).

Toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonları için askeri personeller, mahkumlar, sporcular, bakımevlerinde yaşayanlar, kreşte kalan çocuklar ve intravenöz ilaç kullanan bireyler risk grupları içerisinde yer almaktadır. İnsanlarda kolonize olarak bulunan *S. aureus* toplumda sağlıklı insanların burunlarında yaklaşık %30 oranında asemptomatik olarak bulunmaktadır. Bu taşıyıcılık daha sonra enfeksiyonlara neden olabileceğinden önemlidir. Ayrıca TK-MRSA enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardan başka hastalara da bulaş olabilir. Çünkü MRSA kolay bir şekilde bulaşabilir veya kolonize olabilir. Dolayısıyla toplumdaki TK-MRSA kolonizasyonun sıklığının araştırılması, oluşabilecek olası salgınlar ve çoklu MRSA direnç gelişimi hakkında bilgi sağlamasından dolayı önem taşır (22).

Salgınların ve nozokomiyal geçişin kontrol edilebilmesi için MRSA izolatlarının alt tiplerinin tespitiyle birlikte klonal veya epidemiyolojik ilişkinin gösterilmesi çok değerlidir. Metisilin dirençli *S. aureus* klonları, bir ülkede, bölgede veya kıtalar arasında yayılım gösterebilir. Klonal yayılımın belirlenmesinde

kromozomal DNA ekstraksiyonuna dayanan pulsed field gel electrophoresis (PFGE), amplifikasyona dayanan SCCmec tiplendirmesi, çoklu lokus sekans tiplemesi (MLST) ve sekansa dayanan yöntemlerden olan Spa (stafilokokal protein A) tiplendirmesi gibi yeni moleküler epidemiyolojik yöntemler geliştirilmiştir (23).

Metisilin dirençli *S. aureus* izolatları MLST yöntemiyle yedi housekeeping geninden alınan fragmanların sekanslanmasına dayalı olarak klonal kompleksler (CC) olarak adlandırılır ve gruplar halinde sınıflandırılır (24). Tüm dünyada en sık saptanan klonlar CC5 ve CC8 klonal komplekslerdir. Bu klonlarda, birçok sekans tipi (ST) bulunur. Dünya genelinde, farklı ülke ve farklı bölgelerde, birbirinden farklı ST'ler görülmektedir. İngiltere ve ABD'de, CC30- ST36 yaygındır. Klonal kompleks 45, ABD ve Avrupa ülkelerinde; CC22, CC8 ve CC5 Asya'da en sık rastlanan MRSA klonlarıdır. Latin Amerika'da CC5(ST5), CC30 ve CC8 (ST239) MRSA klonları saptanmıştır. Türkiye'de ise ST239 klonu hakimdir (13).

Staphylococcus aureus' un protein A komponentini kodlayan gen bakteriyel kromozomun spa genidir. Stafilokokal protein A genine ait polimorfik X bölgesinin dizi analizi kullanılarak yapılan tiplendirme spa tiplendirmesi olarak adlandırılır. Stafilokokal protein A tiplendirmesine göre Avrupa'daki en yaygın spa tipi t032'dir. Almanya, Macaristan, İrlanda, Portekiz, Birleşik Krallık ve Malta'da en yaygın görülen spa tipi t032 iken, Fransa ve Belçika'da t008, İspanya'da da t067 en yaygın görülen spa tipleri olarak bildirilmiştir (25).

2.2.3. Metisilin dirençli *S. aureus*'ta Direnç Mekanizmaları

Metisilin, beta-laktamaz enziminin hidrolizine dirençli penisilin grubu antibiyotikler içerisinde ilk elde edilen ve klinik kullanıma ilk giren beta-laktam grubu bir antibiyotiktir (4). Beta-laktam grubu antibiyotikler, hücre duvarında yer alan "Penisilin Bağlayan Protein" (PBP)'lere bağlanarak peptidoglikan sentezini engelleyerek etki gösterir. Beta-laktamazlar aracılığıyla hidrolize olmayan beta-laktam antibiyotiklere (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin) karşı direnç, metisilin direnci olarak tanımlanmaktadır. Metisiline direnç kromozomal (intrensek) olarak veya kazanılmış direnç mekanizmaları ile meydana gelir (26).

Staphylococcus aureus'ta kromozomal olarak ortaya çıkan metisiline karşı gelişen dirence ek olarak iki mekanizma daha bulunmaktadır. Bu direnç tipleri;

sınırdaki dirençli (borderline) *S. aureus* (BORSA) ve moderat olarak *S. aureus* (MODSA) olarak isimlendirilmektedir.

2.2.3.1. Kromozomal (İntrensek) Metisilin Direnci

Kromozomal direnç PBP'ler ile gerçekleşmektedir. Bu proteinler peptidoglikan öncüllerini yapılmakta olan hücre duvarına taşımak ve bağlamakla görevlidir. Metisiline duyarlı *S. aureus*'larda, beş adet PBP bulunurken, MRSA'larda bunlara ek olarak PBP2' ya da PBP2a olarak adlandırılan 78 kDa ağırlıkta olan farklı bir PBP sentezlenmektedir. Penisilin bağlayan protein 2a, beta-laktam antibiyotiklere diğer PBP'lerden farklı olarak daha düşük afinite gösterir. Beta-laktam antibiyotiklerin varlığında diğer PBP'ler baskılanırken, PBP2a fonksiyonuna devam ettiği için bakteri çoğalmaya devam eder (27).

Penisilin bağlayan protein 2a'yı kodlayan gen, 2.1 kb büyüklüğünde DNA segmentine lokalize *mecA* olarak adlandırılan bir genidir. Tüm MRSA'ların sahip olduğu *mecA* geni, bakteri kromozomunda bir mobil genetik yapı (stafilokokal kaset kromozomu-SCC) üzerinde taşınır (26). Stafilokokal kaset kromozomu *mec*'te yer alan *mec* gen kompleksi (*mecA* ve regüle edici genler) metisilin direncinden, kaset kromozom rekombinaz (*ccr*) gen kompleksi ise kasetin bakteriyel genoma integrasyonu ve eksizyonundan sorumludur. Kaset kromozom rekombinazların fonksiyonu sonucu SCC*mec* kromozomda özel bir bölgeye integre olur. Stafilokokal kaset kromozomu *mec* kasetinin tip I'den tip XII'ye kadar alt tipleri vardır (28). Tip I, II ve III genellikle hastane kaynaklı, Tip IV ve V ise toplum kaynaklı MRSA izolatlarında bulunmaktadır (29).

Fenotipik olarak metisiline dirençli olan ancak *mecA* geni saptanamayan ve farklı bir *mecA* genine sahip olduğu belirlenen süt ve farklı klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* (LGA251) suşlarının izolasyonu 2011 yılında bildirilmiştir. Bu farklı *mecA* geni daha sonra *mecC* geni olarak adlandırılmıştır ve *mecC*'nin PBP2'/2a proteinine yaklaşık %63 benzerlik gösteren proteini kodladığı tespit edilmiştir (30). Son yayınlarda insan MRSA izolatlarında *mecC* aracılı metisilin direnç prevalansı %0 ile 2,8 arasında bildirilmiştir (31).

Tüm MRSA izolatlarında PBP2a sentezi olmasına karşın metisilin direnç durumu farklı derecelerde ortaya çıkar. Direncin fenotipik olarak ifade edilmesi

homojen veya heterojen olmak üzere 2 şekilde değişkenlik gösterir. Homojen dirençte, tüm bakterilerin taşıdığı *mecA* geni fonksiyonel olup yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilme özelliği gösterir ve yüksek düzeyde direnç ortaya çıkar. Heterojen dirençte ise topluluktaki tüm bakteriler *mecA* genini taşır ama direnç topluluğun sadece belirli bir kısmında açığa çıkar (26).

Metisilin dirençli *S. aureus*'ta heterojen direnç daha sıklıkla görülür. Kültürde biri duyarlı biri dirençli olan iki alt popülasyon bir arada yer alır. Popülasyondaki her bakteri direnç için genetik materyal taşıyabilmesine rağmen in vitro olarak 10^4 ile 10^8 'de bir sıklıkta olmak üzere sadece küçük bir bölümü dirençli fenotipi gösterir. Dirençli alt popülasyon duyarlı alt popülasyona göre çok daha yavaş ürer test ortamında atlanabilir. Nötral pH, düşük ısı (30-35 °C), yüksek inokulum kullanılması (10^7), ortamda NaCl bulunması ve inkübasyon süresinin (48 saate kadar) uzatılması durumunda *mecA* daha iyi eksprese olduğundan dirençli alt popülasyonun saptanması daha kolay olmaktadır (11).

Penisilin bağlayan protein 2a miktarı ile ortaya çıkan metisilin direnç fenotipi (homojen-heterojen) arasında bir ilişkinin gösterilememesi metisilin direncinin ortaya konulmasını etkileyen faktörlerin açığa çıkmasını sağlamıştır. *Staphylococcus aureus*'ta *BlaZ* geni tarafından kodlanan penisilinaz beta laktam halkasını parçalayarak penisilini inaktive etmektedir. Bazı MRSA izolatlarında metisiline direnç, *blaZ* için düzenleyici genlerin homologları tarafından düzenlenir. Bunlar *mecI* ve *mecR* genleridir. Beta laktam antibiyotiklere maruz kaldıktan sonra bu genler antibiyotiklere karşı *mecA* tepkisini düzenler. *Mec* bölgesi dışında “auxiliary” veya “factors essential for the expression of methicillin resistance” ya da kısaca “fem” genleri, *mecA* geninden farklı olarak hem MSSA hem MRSA izolatlarında bulunmaktadır. Bugüne kadar *femX* (*fmbB*), *femA*, *femB*, *femC*, *femD*, *femE* ve *femF* olmak üzere farklı fem genleri tanımlanmıştır ve bu fem faktörleri, hücre duvar sentezinin değişik basamaklarında rol alırlar. Çapraz bağlarda yer alan pentaglisin oluşumunda *femA*, *femB* ve *femX* (*fmbB*) görev alırlarken pentaglisin zincirine, *FemX* ilk glisini, *FemA* 2 ve 3. glisini, *FemB* de 4 ve 5. glisini ekler. Dolayısıyla bu genlerde mutasyon geliştiğinde hücre duvarının peptidoglikan yapısında değişiklikler meydana gelir (13).

Staphylococcus aureus'ta *mecC* gen bölgesine sahip izolatlarda da metisilin direnci bildirildiği için *mecC* gen bölgesini saptamak önemlidir. Fakat fenotipik yöntemlerin *mecC* tespitindeki yetersizliğinden dolayı, DNA temelli yöntemlerin *mecC* tespitinde etkili olduğu düşünülmektedir (32).

2.2.3.2. Sınırdaki (Borderline) Metisilin Direnci (BORSA)

Bu izolatlar *mecA* geni taşımasına rağmen beta laktamaz üretiminin aşırılığına bağlı olarak oksasiline sınırdaki bir direnç geliştirdiği için BORSA olarak isimlendirilir. Aşırı miktarda penisilinaz üreten BORSA suşları metisilin ve oksasilini yavaş ama önemli derecede parçalar. Ayrıca PBP2a oluşturmamaları ve plazmid bağımlı direnç kontrolü ile MRSA'dan farklılık gösterirler. Oksasilinin MİK değeri BORSA suşlarında yüksektir (33). Ancak sefoksitine duyarlıdır. Metisiline dirençli *S. aureus*'un BORSA suşlarından ayrımındaki güçlüklerden dolayı tanımlama için moleküler yöntemleri rutin olarak kullanmayan laboratuvarlar için MRSA tespiti sorun oluşturabilir. Bununla birlikte, günümüze kadar BORSA suşları ile oluşan enfeksiyon olgularında penisilinaz dirençli penisilinlerle yapılan tedavilerde olumsuzluk bildirilmemiştir (11).

2.2.3.3. “Moderately Resistant *S. aureus*” (MODSA)

Beta laktamaz üreticisi olmayıp *mecA* geni de taşımayan MODSA suşları *mecA* geni tarafından kodlanan yeni bir PBP2a yerine mevcut PBP'nin modifikasyonuna sahiptir (34). Özellikle PBP2 ile diğer PBP'lerde meydana gelen nokta mutasyonları sonucunda oksasilin direnci tanımlanmıştır ve oksasilin MİK değerleri 8-16 mg/L olarak bildirilebilmektedir (35). Ancak bu suşlar sefoksitine duyarlıdır.

2.2.4. Patogenez ve Virülans Özellikleri

Başta yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere hastanelerin bazı bölümlerinde MRSA kolonizasyon ve enfeksiyon riski daha yüksektir. Metisiline dirençli *S. aureus* kolonizasyon ve enfeksiyonu; cerrahi girişim uygulanan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi girişim uygulanan hastalarda ön plandadır. Genellikle bağışıklık sistemi doğal veya kazanılmış yolla baskılanmış hastalarda MRSA ile sistemik

enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar genellikle cerrahi veya invaziv girişim uygulanan hastalarda gelişmektedir. Damar içi kateter kullanımı ile kan akımı enfeksiyonları, üriner katetere bağlı üriner enfeksiyonlar, entübasyon ve mekanik desteğe bağlı nozokomiyal pnömoni gelişebilir. Cerrahi yara ve bası ülseri olması da hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonuna yatkınlık oluşturan diğer bir risk faktörüdür (36).

Esas olarak temas yoluyla yayılan MRSA birçok hastanede endemik hale gelmiştir. Kaynak, çoğunlukla MRSA ile kolonize olmuş veya enfekte hastalar ve MRSA taşıyıcısı sağlık çalışanlarıdır. Metisilin dirençli *S. aureus* burunda, koltuk altında, inguinal bölgede, yara veya ülser yüzeyinde, perinede, trakeostomi bölgesi çevresinde, balgam veya idrarda kolonize olabilir. Hasta ve sağlık çalışanlarında en sık kolonizasyonun görüldüğü bölge burundur. Metisilin dirençli *S. aureus* taşıyıcısı olan personelin elleriyle hastaya bulaştırması sık karşılaşılan bir durumdur. Hastanede yatarken MRSA kolonizasyonu gelişen kişilerin yaklaşık olarak yarısında MRSA enfeksiyonu geliştiği bilinmektedir (37). Hastanede yatış süresinin uzaması, tekrarlayan hastane yatışları, invaziv girişim uygulanması, açık deri lezyonu bulunması, geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımı hastane kökenli MRSA enfeksiyonu riskini artırmaktadır. İleri yaşlarda gelişen enfeksiyonların çoğunlukla hastaların geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmesine bağlı olarak geliştiği bildirilmektedir. Altta yatan hastalıkların da olması ileri yaşlarda MRSA ile kolonizasyon ve enfeksiyonu kolaylaştırmaktadır. Antibiyotik kullanımının fazla olduğu hastanelerde ve hastanelerin yoğun bakım bölümlerinde direnç oranları da daha yüksektir (36).

Metisiline dirençli *S. aureus*'un sağlık kuruluşların yanı sıra toplumda da salgınlara yol açtığı bilinmektedir. İnsanlar *S. aureus* için doğal rezervuardır. Bakteriyi taşıyan kişiyle temas sonucu nazofarenks, perine ve deri kolonize olur. Kolonizasyon geçici veya kalıcı olabilir. Toplum kökenli bir MRSA saptandığında, olgunun genellikle bir süre önce hastanede yattığı veya hastanede yatan biriyle temas ettiği ya da uzun süre antibiyotik tedavisi alması gibi risk faktörlerinden birinin bulunduğu saptanmaktadır (36).

Staphylococcus aureus enfeksiyona neden olurken bir kısmı hücre yüzeyinde olan ve bir kısmı sekrete edilen bakteri yüzey proteinleri aracılık eder. Yüzey

proteinlerinden stafilokokal protein A, serum kompleman veya antimikrobiyal peptidlerin işlevlerini bozarak reaktif oksijen türlerini detoksifiye etmektedir. *Staphylococcus aureus* patogeneizde rol oynayan toksinler de üretmektedir. Alfa toksin (alfa hemolizin), fenol-solubl modüller olarak adlandırılan sitolitik proteinlerin patogeneizde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (22).

Staphylococcus aureus'un toksinlerinden biri olan Panton Valentine Lökositin (PVL) ilk defa 1932 yılında tanımlanmıştır. Panton Valentine Lökositin lökositleri parçalayan, epitelyal hücre ve doku nekrozuna neden olan sitolitik bir toksindir. Panton Valentine Lökositin hastane ortamında izole edilen MRSA izolatlarının %5'inde mevcutken toplum kaynaklı deri ve akciğer enfeksiyon etkeni MRSA izolatlarının tümünden izole edilmiştir. Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen nekrotizan pnömoni ile PVL'nin ilişkili olduğu belirtilmiştir. Panton Valentine Lökositin pozitif *S. aureus* kaynaklı nekrotizan pnömonide sepsis, yüksek ateş, lökopeni, plevral efüzyon daha sık görülmektedir ve mortalite oranı daha yüksektir (10).

Toplum kaynaklı MRSA genellikle çoğu beta laktam dışı antibiyotiklere duyarlıdır ve Tip 4, 5 veya 7 SCCmec elemanını içerir. Hastane kaynaklı MRSA ise tipik olarak çoklu ilaç dirençlidir ve Tip 1, 2 veya 3 SCCmec elemanını içerir. Ancak TK-MRSA'larda, düşük oranlarda (<%5) Tip 1, 2 ve 3 SCCmec tespit edilmiştir. Hastane kaynaklı MRSA izolatlarında ise Tip 4 SCCmec'e nadir de olsa rastlanabilmektedir (13).

2.2.5. Klinik Özellikler

Metisilin dirençli *S. aureus* geleneksel olarak hastane kaynaklı (HK-MRSA) ve toplum kaynaklı (TK-MRSA) olarak sınıflandırılmaktadır. Toplum kaynaklı MRSA'ya bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar genellikle, immün sistemi sağlam bireylerde, MRSA ile ilişkili risk faktörleri olmaksızın ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu suşlar, çoğul ilaç direnci olan HK-MRSA izolatlarının aksine, çoğu beta-laktam dışı antibiyotiğe duyarlı olma eğilimindedirler. Toplum kaynaklı MRSA'ya bağlı olarak en sık fronkül, abse, folikülit, impetigo, selülit gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları görülmekteyken; sepsis ve toksik şok sendromu gibi çok ciddi

tabloları da neden olabilmektedir. Panton-Valentin toksini üreten TK-MRSA'ya bağı invaziv enfeksiyonlarda morbidite ve mortalite artmaktadır (38).

Metisilin dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarına özellikle hastane ortamlarında rastlanmaktadır. Özellikle antibiyotik kullanımının en fazla olduğı, invaziv girişimlerin en çok uygulandığı yoğun bakım ünitelerinde MRSA hızlı bir şekilde kolonize olmakta ve enfeksiyonlar gelişmektedir. Hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonları arasında mortal seyreden pnömoni ve bakteriyemi önemli yer tutar. Metisilin dirençli *S. aureus* bakteriyemisi birçok komplikasyona yol açabilir. Septik şok ve dissemine intravasküler koagülasyon, MRSA bakteriyemisinin mortal seyirli bir komplikasyonudur. Ayrıca MRSA kateter ilişkili enfeksiyonlar, septik artrit, akut osteomyelit gibi kemik ve eklem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, endokardit, menenjit, beyin abselerine neden olmaktadır (39).

Hastane kaynaklı MRSA sadece hastayı değı, refakatçi ve sağık çalışanlarını da etkiler. Morbidite ve mortalitede artış, yaşam kalitesinde düşüş, maliyet ve üretkenlik kaybı, hastanede kalış süresinde uzama gibi birçok soruna yol açar. Bu nedenle MRSA taşıyıcılarının belirlenmesi ve izolasyonu enfeksiyon kontrol yöntemlerinin temel basamaklarından biridir (36). Gerekli önlemler alınmazsa MRSA' ya bağı kolonizasyon ve enfeksiyon oranları artış göstererek hastalarda mortalite ve morbidite oranlarında da ciddi artışa neden olmaktadır.

2.2.7. Laboratuvar Tanısı

Metisilin dirençli *S. aureus*'ta tüm beta laktam antibiyotiklere dirençli olmasının yanı sıra diğere antibiyotik grupları da olmak üzere çoklu ilaç direnci izlenmektedir (12). Metisilin dirençli *S. aureus* ile oluşan enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlanmakta ve mortalite, morbidite artmaktadır (11). Dolayısıyla metisilin direncini doğru bir şekilde en kısa sürede saptamak bu enfeksiyonları kontrol altına almak ve tedavi rejiminin doğru seçilebilmesi için oldukça önemlidir (12). Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında metisilin direncinin en kısa sürede ve doğru saptanması çok büyük önem taşımaktadır. Metisilin direncinin saptanmasında fenotipik ve genotipik yöntemler kullanılmaktadır (40).

2.2.6.1. Fenotipik Yöntemler

Fenotipik yöntemlerde bakteri ile antibiyotik standart koşullarda bir araya getirilerek etkileşim ölçülmektedir. Böylelikle inhibisyon zon çapı veya bir minimum inhibitör konsantrasyon değeri elde edilmektedir. Elde edilen sonuç, bir sınır değeri ile karşılaştırılmakta ve tedavi başarısı öngörülmeğe çalışılmaktadır. (41).

2.2.6.1.1. Disk Difüzyon Yöntemi

Antibiyotik duyarlılık çalışmaları için kullanılan difüzyon yöntemleri arasında disk difüzyon yöntemi rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık kullanılan yöntemdir (42). Yöntemde ilk olarak standart ve birçok bakterinin üreyebildiği Mueller-Hinton Agar (MHA) besiyeri yüzeyine sıvı besiyerinde 0,5 McFarland (1×10^8 CFU/ml) bulanıklığına eşit olacak şekilde direkt koloni süspansiyonu yöntemi ile hazırlanmış olan bakteri süspansiyonun yayılarak ekimi yapılır. Besiyeri üzerine yine standart olarak hazırlanmış ve çeşitli antibiyotikler emdirilip kurutulmuş kuru diskler yerleştirilir. Bir gecelik 35 °C’de inkübasyondan sonra disk etrafında oluşan inhibisyon zonlarının çapları ölçülerek mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılığı test edilmiş olur (42, 43).

2.2.6.1.1.1 Oksasilin Disk Difüzyon Yöntemi

Metisiline dirençli *S. aureus* saptanmasında ilk kullanılan yöntem 1 µg oksasilin antibiyotiği içeren disk ile uygulanan yöntemdir. Bakteri süspansiyonu 0,5 McFarland bulanıklığı ayarlanarak MHA’ya ekim yapıldıktan sonra, disk yerleştirilir ve plaklar 35°C’ de 24 saat inkübe edilir. İnkübasyonun sonunda diskin etrafında oluşan inhibisyon zonunun çapı mm şeklinde ölçülerek, standart zon tablolarına göre değerlendirme yapılır ve bakterinin oksasiline karşı duyarlılık durumu belirlenir (42). Ancak oksasilin disk difüzyon yöntemi *mecC* pozitif izolatları kaçırabildiği ve heterojen dirençte yetersiz sonuç verdiği için günümüzde MRSA saptama testi olarak önerilmemektedir ve yorumlayıcı zon çapları The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sınır değeri tablosunda yer almamaktadır (44-46).

2.2.6.1.1.2 Sefoksitin Disk Difüzyon Yöntemi

Bu yöntemde 30 µg sefoksitin diski kullanılmaktadır. Bakteri süspansiyonu 0,5 McFarland bulanıklığa ayarlanarak MHA'ya ekim yapıldıktan sonra, disk yerleştirilir ve plaklar 35°C' de 24 saat inkübe edilir (41,42). İnkübasyon süresinin sonunda CLSI tarafından belirlenen direnç sınır değerlerine göre inhibisyon zon çapı ≤ 21 mm olan izolatlar dirençli, ≥ 22 mm olan izolatlar ise duyarlı ve EUCAST tarafından belirlenen değerlere göre ise < 22 mm ise dirençli, ≥ 22 mm ise duyarlı olarak değerlendirilmektedir (45, 46).

Sefoksitin heterojen direnç de dahil, *mecA/mecC*'ye bağlı metisilin direncinin çok duyarlı ve özgül bir göstergesidir. Sefoksitin *mecA* düzenleyici sistemin potent bir indükleyicisi olduğu için sefoksitin disk difüzyonun *mecA* bağımlı direncin varlığını göstermede oksasilin diskinden daha iyi performansa sahip olduğu, sefoksitin disk difüzyon yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünün oksasilin disk difüzyon yöntemine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (44).

2.2.6.1.2 Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Bu yöntemde 4 µg/ml sefoksitin, 2 µg/ml oksasilin konsantrasyonu olacak şekilde oksasilin veya sefoksitin antibiyotiği kullanılabilir. Oksasilin kullanılacaksa % 2 NaCl içeren Mueller-Hinton sıvı besiyeri kullanılır. Testte kullanılacak bakteri inokulum miktarı 5×10^5 cfu/ml olmalı ve 24 saat 35 °C'de inkübe edilmelidir (42, 43).

The Clinical and Laboratory Standards Institute tarafından MİK değeri sefoksitin için ≥ 8 µg/ml olan izolatlar dirençli, ≤ 4 µg/ml olan izolatlar duyarlı olarak değerlendirilmektedir. Oksasilin içinse MİK değeri ≥ 4 µg/ml olan izolatlar dirençli, ≤ 2 µg/ml olan izolatlar ise duyarlı kabul edilmektedir (46).

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing'e göre sefoksitin MİK değeri > 4 µg/ml, oksasilin MİK değeri > 2 µg/ml olan *S. aureus* sıklıkla *mecA* veya *mecC* geni varlığına bağlı olarak metisiline dirençlidir (44, 45).

Sefoksitin taramanın özgüllüğü oksasiline göre daha yüksektir. Beta-laktamazın aşırı üretimi gibi diğer direnç mekanizmaları test sonucunu etkilemektedir. Oksasilin taramanın pozitif olduğu *S. aureus*'un çoğu *mecA* pozitifdir, ancak bazı *mecC* pozitif izolatlar gözden kaçabilmektedir. Ayrıca, oksasilin taramada

pozitif çıkan bazı izolatlarda (MİK 4-8 µg/ml) *mec* geninden bağımsız direnç mekanizmaları olabilir. *Mec* geni aracılı direncin yokluğundaki BORSA izolatlarında oksasilin MİK değeri yüksektir. *Staphylococcus aureus*’ta *mecA/mecC*’ye bağlı beta laktam direncinin taranması için EUCAST oksasilin kullanımını ve BORSA suşları için sistematik tarama yapılmasını önermemektedir (47).

2.2.6.1.3. Gradyent Şerit Test Yöntemi

Bu yöntem disk difüzyon yöntemi gibi antimikrobiyalın yayılım temeline dayanır. Ancak bu yöntemde diskler yerine plastik şeritler kullanılır. Şeridin bir yüzü antibiyotik konsantrasyonunun belirli ve sürekli değişimini içerirken diğer yüzünde antibiyotik konsantrasyonlarına karşılık gelen değerler sıralı bir şekilde yer almaktadır. Bakteri süspansiyonu 0,5 McFarland bulanıklığa ayarlanır ve süspansiyondan % 2 NaCl içeren MHA’ya ekim yapılır. Ekim yapılan plak üzerine şerit yerleştirilir. Plaklar 24 saat 35°C’ de inkübe edilir. İnkübasyon süresi sonunda inhibisyon zonunun şeridi kestiği konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenir (43).

2.2.6.1.4. Oksasilin Tuz Agar Tarama Yöntemi

Bu yöntemde 6 µg/ml oksasilin ve % 4 NaCl içeren MHA’ya 0,5 McFarland bulanıklığa ayarlanmış olan bakteri süspansiyonundan ekim yapılır. Plaklar 35°C’de 24 saat inkübe edilir. Çok küçük kolonilerin, hatta tek bir koloninin varlığı, izolatın oksasiline dirençli olduğunu gösterir. *Staphylococcus aureus* izolatlarının metisilin direncinin saptanmasında şüpheli sonuç alındığında, CLSI doğrulama testi olarak oksasilin tuz agar tarama testini önermektedir. Referans yöntem olan *mecA* geninin saptanması ile en iyi uyumu bu yöntem göstermektedir (26, 46).

2.2.6.1.5. Latex Aglütinasyon Testi

Bu testin temelinde PBP2a’nın saptanması vardır. İlk olarak koloni süspansiyonlarından PBP2a ekstraksiyonu yapılır. Penisilin bağlayan protein 2a’ya karşı monoklonal antikorlar ile kaplanmış lateks partikülleri kullanılarak aglütinasyon varlığı araştırılır. *Staphylococcus aureus* için bu testin duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir (26). Bunun yanı sıra bu test ile BORSA izolatlarının MRSA’ dan ayrımının doğru yapılabildiği raporlanmıştır (11).

2.2.6.1.6. Kromojenik Besiyerleri

Staphylococcus aureus'ların metisiline olan direnç durumunu taramak amacıyla çeşitli kromojenik besiyerleri bulunmaktadır. Bu besiyerleri hem seçici hem ayırt edici özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir. Kromojenik besiyerleri hedef mikroorganizmanın enzimlerinin kromojenik substratlarını içerir. Mikroorganizmanın bu substratı kullanması ile renkli koloniler meydana gelir. Kromojenik besiyerleri seçici antibiyotik olarak sefoksitin veya oksasiline içerebilir. Oksasiline sefoksitine göre daha dayanıksız olduğundan çok fazla tercih edilmemektedir. Sefoksitin PBP2a'yı daha iyi indüklediği düşünüldüğünden sefoksitin içeren besiyerleri daha sık kullanılmaktadır. Besiyerine ekim yapıldıktan 24 saat sonra MRSA kolonileri renkli olmaları sebebiyle diğer koloni türlerinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Kromojenik besiyeri olarak kullanılan besiyerleri arasında MRSA-ID (bioMerieux), MRSASelect (Bio-Rad) ve ORSAB (Oxoid) (oksasiline direnç tarama besiyeri) gibi besiyerleri yer almaktadır (11, 26). Kromojenik besiyerleri ile ilgili yapılan çalışmalar farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri bildirmektedir. Ayrıca bu besiyerlerinin konvansiyonel besiyerlerine göre etkeni daha kısa sürede saptama ve karışık kültürlerden ayırmada daha etkili olduğu bildirilmektedir (48).

2.2.6.1.7. Otomatize Sistemler

Metisilin dirençli *S. aureus* saptanmasında Vitek 2 ID/AST (bioMerieux, Fransa) ve BD Phoenix System (Becton Dickinson, ABD) otomatize bakteri tanımlama sistemleri de kullanılabilir. Bu sistemler *mecA* aracılı direncin saptanmasını optimize edecek şekilde uyarlanmıştır. Her iki otomatize sistem oksasiline ve sefoksitin içeren paneller barındırır. Sistemler, sefoksitin taramayla pozitif çıkan herhangi bir *S. aureus* izolatını (Phoenix sisteminde MIC > 4 µg/ml, Vitek 2 sisteminde MIC > 6 µg/ml) oksasiline dirençli olarak yorumlar. Phoenix ve Vitek otomatize sistemlerinin klinik örneklerden MRSA tanımlanmasında güvenilir olduğu bildirilmiştir (49).

2.2.6.2. Moleküler Yöntemler

Staphylococcus aureus'ta metisilin direncinin belirlenmesi için, moleküler olarak *mecA* geninin saptanması, fenotipik yöntemlere kıyasla daha duyarlıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve DNA hibridizasyon teknikleri ile *mecA* geninin saptanması altın standart olarak kabul edilmektedir (43).

Polimeraz zincir reaksiyonu, in vitro şartlarda nükleik asitlerin replikasyonu için geliştirilmiş bir test tüp sistemidir. Hedef DNA'nın, DNA polimeraz enzimi sayesinde PZR ile selektif olarak amplifikasyonu gerçekleştirilir. Böylelikle genomun bütünü değil, istenen spesifik bölgelerin kopyalanması sağlanır. Polimeraz zincir reaksiyonunda önemli olan mikroorganizma için net tanıtıcı nitelikteki DNA ya da RNA dizilerinin çoğaltılarak ortaya konulmasıdır (50). Günümüzde metisilin direncine yol açan PBP2a'yı kodlayan *mecA* ve/veya ilişkili sekansları saptayabilen çeşitli klasik ve real time PZR testleri mevcuttur. Bu ticari sistemlere örnek BD GeneOhm MRSA assay ve GeneXpert sistemi MRSA test verilebilir. Çok merkezli bir araştırmada GeneXpert'in, MRSA saptamadaki duyarlılığının oldukça yüksek (%93) olduğu bildirilmiştir (51).

Metisilin dirençli *S. aureus* hızlı tespiti için *mecA* ile birlikte *mecC* tespitine de yönelik tasarlanan multipleks PZR testleri bulunmaktadır (51, 52). Multipleks PZR yöntemiyle *S.aureus*'a özgü *nuc*, *coa*, *sa442*, *femA*, *femB* genleri de saptanabilmektedir. Bu testler günümüzde metisilin direncinin doğrulanması, *S.aureus* küçük koloni varyantlarının tanımlanması ve kan kültürlerinden MRSA saptanması için mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılabilmektedir (53).

Günümüzde klinik örneklerinden MRSA saptanmasını sağlayan gerçek zamanlı PZR testleri de bulunmaktadır. GeneOhm MRSA (Becton Dickinson) ve GeneXpert (Cepheid) gerçek zamanlı PZR testleridir. Bu testlerde *mecA*'yı taşıyan SCC*mec* kasetinin çevresindeki *S.aureus*' a özgü diziler hedeflenmektedir. Cepheid GeneXpert SCC*mec* insersiyon bölgesi olan AttBScC bölgesini saptar ve özel eğitim gerektirir. GeneOhm MRSA ise SCC*mec*'in 3' ucundaki *orfX* bölgesini saptar ve özel eğitim gerektirmez. Ayrıca GeneOhmMRSA yönteminde *S.aureus orf X* ile bazı *Staphylococcus epidermidis orf X* bölgelerindeki benzerlikten dolayı yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. İki testin de maliyeti yüksektir. Bir başka ticari test olan

GenoType MRSA Direct (Hain Life Science, Nehren, Almanya) PZR testi hedef olarak SCCmec I-IV'un amplifiye edildiği bir revers hibridizasyon testidir (40, 53).

Bu yöntemlerden başka PNA-FISH (floresan in situ hibridizasyon) ve EvigeneMRSA yöntemleri de kullanılabilir. PNA-FISH (AdvanDx) türe özgü ribozomal RNA dizilerine tutunan floresan işaretli peptid nükleik asit problarının kullanıldığı bir yöntemdir ve KNS/*S.aureus* ayırımı yapılabilir. Bu yöntem kan kültüründe üreme saptanıp gram boyada gram pozitif kok görüldükten sonra uygulanabilir. Diğer bir moleküler ticari test EvigeneMRSA (AdvanDx), gen prob yöntemine dayanır ve sinyal amplifikasyon yöntemi ile kısa sürede MRSA saptanmasını sağlar (53).

2.2.7. Metisiline Dirençli *S. aureus* Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en çok kullanılan vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Ancak stafilokoklarda görülen hızlı direnç gelişimi nedeniyle 1996 yılında VISA ve 2002 yılında da VRSA izolatları görülmeye başlanmıştır. Zorlaşan tedavi ve enfeksiyon kontrol süreci nedeniyle linezolid, daptomisin, tigesiklin gibi yeni antibiyotikler geliştirilmiştir.

2.2.7.1. Vankomisin

Vankomisin ve teikoplanin glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Vankomisin, hücre duvarı sentezinde görev alan peptidoglikan polimerlerinin D-alanil-D-alanin prekürsörlerine bağlanarak transpeptidasyonun gerçekleşmesini önler ve hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösterir. Vankomisin bakterisidal etki gösterir ve bu etkisi konsantrasyona bağlıdır. Vankomisin serum düzeyi inhibitör konsantrasyonunun altına düştükten sonra 2 saat süren bir postantibiyotik etkiyle, antibakteriyel etkisi devam etmektedir (54).

Vankomisin MRSA enfeksiyonlarında intravenöz yoldan uygulanır. Ayrıca oral, intramuskuler, intratekal de kullanılabilir. Oral kullanımda serum konsantrasyonu neredeyse tespit edilemez. İntramuskuler kullanımda da ciddi ağrıya neden olduğu için kullanılamaz. İnflamasyon varlığında beyin omurilik sıvısı

(BOS)'na yeterince geçebilir ve tedaviye yanıt yeterli değil ise intratekal (3-5 mg) uygulanabilir (55).

Vankomisin gram pozitif aerobik ve anaerobik bakterilere etkilidir. Metisilin dirençli *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar, *Corynebacterium* ve *Bacillus* türleri'ne karşı bakterisidal etki gösterir. En sık görülen yan etkiler infüzyon ile ilişkili yan etkilerdir. İnfüzyon sırasında hiperosmolariteye histamin yanıtı nedeniyle oluştuğu düşünülen, baş, yüz, boyun, üst gövdede eritematöz döküntü ve kaşıntıya bazen anjioödem ve hipotansiyonun da eşlik ettiği kırmızı adam (red man - flushing) sendromu gelişebilir. Bu yan etki genellikle infüzyonun sonlanmasıyla düzelir. Flebit gibi lokal reaksiyonlar da görülebilir. Nefrotoksisite, ototoksisite, kemik iliğinin baskılanması, *difficile* ishali vankomisin tedavisi sırasında gelişebilecek diğer yan etkilerdir (55).

2.2.7.2. Teikoplanin

Teikoplanin yapı ve antimikrobiyal aktivite bakımından vankomisine benzer. Etki mekanizması vankomisinle aynıdır. Vankomisinle eşdeğer in-vitro bakterisidal aktivite gösterebilmesiyle metisiline dirençli stafilokokların ve diğer gram pozitif bakterilerin neden olduğu birçok enfeksiyonda başarıyla kullanılmıştır. Uygulama şekli intravenöz ve intramuskuler yoldandır. Oral yoldan verildiğinde emilmez. Esas olarak böbreklerden atılır. Kemik konsantrasyonu vankomisine göre daha iyidir. Ancak menenjit varlığında bile BOS'a geçişi iyi değildir (56).

Teikoplanin kullanım endikasyonları vankomisine benzer şekildedir. Vankomisine alerjik hastalar teikoplaninle başarıyla tedavi edilebilmektedir. Yüzeyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında düşük, derin enfeksiyonlarda daha yüksek dozda kullanılmaktadır. Ancak yüksek dozlarda, MRSA'ya bağlı endokardit ve intravasküler enfeksiyonlarda vankomisine kıyasla klinik yanıt daha kötüdür. Teikoplanin yan etki açısından güvenilir bir antibiyotiktir. Vankomisine göre daha az toksiktir ve vankomisindeki yan etkiler daha düşük oranda görülür. Teikoplaninin en sık yan etkileri makülopapüler ve eritematöz döküntü ve ilaç ateşidir (57).

2.2.7.3. Daptomisin

Daptomisin lipopeptid bir antibiyotiktir. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar oluşturur. Transmembran kanallar potasyum, magnezyum gibi hücre içi iyonların ve ATP'nin sızmasına neden olur. Böylelikle membran potansiyelinin depolarizasyonu gerçekleşir. Membran potansiyelinin kaybı RNA, DNA ve protein sentezinin inhibisyonuna yol açar. Sonuçta bakteri ölümü gerçekleşir. Daptomisinin etkinliği bakterisidal ve konsantrasyona bağımlıdır (58). Sadece intravenöz formu bulunmaktadır. Molekül yapısının büyüklüğü gastrointestinal sistemden emilimini engellemektedir. Aerob ve anaerob gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Etkin olduğu bakterilerin arasında stafilokoklar (MRSA, VISA, VRSA dahil), enterokoklar (VRE'leri de içeren *E. faecalis* ve *E. faecium*) ve penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* yer alması önemlidir (59).

Daptomisin kullanımında sık görülen yan etkiler; ishal, döküntü, baş dönmesi, bulantı, kusma, dispne, baş ağrısı, lokal reaksiyon ve hipotansiyondur. Primer toksisitesi miyopatidir. Myopati; kas ağrısı, kas güçsüzlüğü kreatin kinaz enziminde artış ile kendini gösterir. Nadiren parestezi ve geri dönüşümlü paraliziyeye olur (60).

2.2.7.4. Linezolid

Linezolid, oksazolidinon grubu antibiyotiklerin ilk üyesi ve sentetik bir antibiyotiktir. Protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. Bakteri ribozomunda 50S alt ünitenin 23S ribozomal RNA alt ünitesine bağlanır ve diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı olarak translasyonun başlaması için gerekli olan 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını engeller. Böylece protein sentezinin başlaması inhibe edilmiş olur. Linezolid oral veya intravenöz yoldan uygulanabilir ve oral kullanım seçeneği linezolid tedavisinin önemli bir avantajıdır. Linezolid, MRSA'ya bağlı nazokomiyal pnömoni, komplike ve komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, bakteriyemi, lokalize enfeksiyonlarda başarıyla kullanılmaktadır. Ayrıca vankomisin duyarlı ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* (VRE),

penisilin duyarlı ve dirençli streptokoklar gibi tedavisi sorunlu gram pozitif bakterilere karşı da etkilidir (61).

Genel olarak iyi tolere edilen linezolidin trombositopeni başta olmak üzere hematolojik yan etkileri en önemli yan etkilerindendir. Özellikle 28 günden uzun kullanımlarda geri dönüşümlü trombositopeni ve anemi ile seyreden kemik iliği baskılanması yan etkisi bildirilmiştir. Periferik ve optik nöropati linezolidin geri dönüşümsüz veya kısmen düzelme sağlanabilen diğer önemli yan etkileridir (62).

2.2.7.5. Trimetoprim-Sülfametoksazol

Trimetoprim-sülfametoksazol bir kombinasyon sülfanamid antibiyotiktir ve bakteride metabolik yolda etkilidir. Trimetoprim dihidrofolat redüktaz enzimini, sülfametoksazol dihidropteroat enzimini inhibe ederek folik asit sentezini ve böylelikle nükleik asit sentezini engeller. Tek başlarına bakteriyostatik iken birlikte kullanıldıklarında bakterisidal etki gösterir. Trimetoprim-sülfametoksazol'un sabit kombinasyonu 1:5 oranında formüle edilmiş olup intravenöz ve oral olarak kullanılabilir. Oral emilimi iyidir. Vücut sıvılarında dağılımı ve BOS'a geçişi iyidir. Metisilin dirençli *S. aureus* kaynaklı komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve osteomyelitin kombinasyon tedavisinde yer almaktadır. Ayrıca *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* dahil birçok gram pozitif kok ve *Pseudomonas aeruginosa* dışındaki çoğu gram negatif basillere de etkilidir. En sık yan etkileri bulantı, kusma, ishal ve iştahsızlıktır. Kullanımı sırasında hipersensitivite reaksiyonları, trompositopeni ve lökopeni de ortaya çıkabilir (63).

2.2.7.6. Eritromisin

Makrolid antibiyotikler grubu içerisinde yer alan eritromisin, bakterilerde 70S ribozomun 50S alt ünitesine bağlanır ve aynı bölgeye t-RNA molekülünün bağlanmasını engelleyerek peptid zincirinin uzamasını önler. Protein sentezi geri dönüşümlü olarak inhibe edilir. Eritromisinin topikal, parantral ve oral kullanım için preparatları bulunmaktadır. Makrolid grubu antibiyotikler *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria* türleri, *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* gibi birçok gram pozitif ve bazı gram negatif mikroorganizmalara etki etmektedir.

Ayrıca eritromisin difteri, boğmaca, klamidyal enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olduğu gibi penisilin G'ye alternatif olarak da kullanılmaktadır. Makrolidler, nispeten toksisitesi az olan antibiyotiklerdir. En yaygın yan etki bulantı, diyare ve karın ağrısıdır. Eritromisin ile bildirilen fakat yeni makrolidler ile bildirilmeyen durumlar olan ileus, özefajit, pankreatit, nefrit, hepatik yetmezlik, hemolitik anemi, psikiyatrik bozukluklar, hipertrofik pilor stenozu, hipotermi, erkek infertilitesi, tinnitus, pseudomonas koliti önem taşımaktadır (63, 64).

2.2.7.7. Klindamisin

Klindamisin linkozamid grubu antibiyotikler içerisinde yer alır. Bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanarak peptidiltransferaz reaksiyonunu inhibe ederek protein sentezini önler (65). Oral ve intravenöz formları bulunur. Oral yoldan hızla emilen klindamisin birçok doku ve sıvıda klinik olarak etkin seviyelere ulaşır. Ancak BOS'a geçişi iyi değildir. Metisilin dirençli *S. aureus* ve MSSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, septik artrit, pnömoni, lenfadenit tedavisinde kullanılır. Klindamisin geniş spektrumlu aktiviteye sahip olup aerob gram pozitif kok ve anaerob bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda penisilinlerin veya eritromisinin alternatifi olarak gerektiğinde kullanılabilir (63).

Klindamisin oral yoldan alındığında en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve ishaldir. Şiddetli ishal oluşması durumunda klindamisin tedavisinin kesilmesi gerekir. Klindamisin en ciddi yan etkisi ise klindamisine dirençli *Clostridium difficile*'nin ürettiği toksin ile ortaya çıkan psödomembranöz enterokolit olup, ölümcül bir komplikasyondur. Bu komplikasyon doza bağımlı değildir ve hem oral hem de paranteral uygulamalardan sonra gelişebilir (65).

2.2.7.8. Gentamisin

Gentamisin aminoglikozid grubu antibiyotikler içerisinde yer alır. Bakteride ribozomun 30S alt ünitesine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak protein sentezini inhibe eder (63).

Gentamisin MRSA ile VISA ve VRSA izolatları gibi çeşitli gram pozitif bakterilere karşı ve özellikle *Escherichia coli*, *klebsiella* türleri gibi çeşitli gram negatif bakterilere karşı etkilidir. *Mycobacterium tuberculosis* gibi birçok

Mycobacterium türüne de etkili olup anaerobik bakterilere karşı ise etkisizdir. Gentamisin kullanımında nefrotoksisite, vestibüler veya işitsel toksisite gibi yan etkiler gelişebilmektedir. Gentamisinin hızlı infüzyonu sonrası geri dönüşlü nöromusküler paralizi de meydana gelebilir (63).

2.2.7.9. Tetrasiklinler ve Tigesiklin

Tetrasiklin ve tigesiklin enerji bağımlı bir yolla bakteriye girerler. Bakteride 30S ribozomal alt ünite ile geri dönüşümlü olarak bağlanır ve protein sentezinin translasyon aşamasını inhibe ederek etki gösterirler. Tetrasiklinler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Birçok gram negatif ve pozitif bakteriye bakteriyostatik etki gösterir. Metisilin dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarında tigesiklin ve minosiklin kullanılması önerilirken; riketsiyoz, klamidyal hastalıklar, seyahat diyaresi, erken dönem Lyme hastalığı, klorokine dirençli sıtmada doksisisiklin tetrasikline tercih edilir (63).

Tigesiklin semisentetik bir tetrasiklin derivativesidir ve tetrasikline dirençli mikroorganizmalar dahil geniş spektrumlu bir ajandır. Metisiline dirençli *S. aureus*, MSSA, vankomisin dirençli olanlar dahil enterokoklara karşı etkilidir. Gram negatif aktivitesi de geniştir ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve metallo-beta-laktamaz salgılayan gram negatiflere de etkilidir. Ayrıca *Bacterioides fragilis* ve gram pozitif anaerobik bakterilere karşı etkilidir. Tetrasiklinler genel olarak güvenli ajanlardır. Tetrasiklinlerin ve tigesiklinin en sık yan etkileri bulantı, kusma, iştahsızlıktır. Tetrasiklin bağırsak florasını değiştirebilir ve diyareye yol açabilir. Tedavinin sonlanması ile diyare de biter. Devam eden diyare, ateş ve beyaz küre yüksekliği olan bir hasta *Clostridium difficile*'nin neden olduğu antibiyotik ilişkili diyare yönünden değerlendirilmelidir (63, 66).

2.2.7.10. Rifampisin

Rifampisin bakteriyel DNA bağımlı RNA polimeraz enzimini, enzim ile stabil bir kompleks oluşturarak inhibe eder ve DNA transkripsiyonunu başlatan zinciri engeller. Bakterisidal etkilidir (63). Rifampisin geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Özellikle MRSA, MSSA, streptokoklar ve anaerobik koklara karşı etkilidir. *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde rifampisinin tek başına

kullanımı, direnç gelişme olasılığı yüksek olduğu için önerilmemektedir. Vankomisin ve diğer antistafilokokkal ajanlarla kombine edilerek MSSA ve MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir (67).

Rifampisin kullanımında bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler en sık antibiyotiği kesmeyi gerektiren yan etkilerdir. Ayrıca serum bilirubinde hafif ve geçici yükselmelerle, transaminaz seviyelerinde yükselme görülebilir (57).

2.2.7.11. Fusidik Asit

Fusidik asit bakteride 50S ribozomda elongasyon faktörü G'ye bağlanarak ribozomdan salınmasını önler ve polipeptit zincirinin uzamasını engeller. Böylelikle protein sentezini inhibe eder. Fusidik asitin oral, intravenöz ve topikal formu bulunmaktadır. Fusidik asit sinoviyal sıvı, kemik, deri altı yağ dokusu gibi birçok dokuya iyi dağılım gösterir. Fusidik asit özellikle stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde sistemik (intravenöz, oral) veya topikal yolla kullanılır. Metisiline dirençli *S. aureus* ve MSSA'nın neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, akut osteomyelit, kronik osteomyelit, septik artritis, vertebral enfeksiyon tedavisinde etkilidir (68).

Fusidik asitin intravenöz formunda tromboflebit görülebilir. Oral yoldan verildiğinde hafif gastrointestinal semptomlar ortaya çıkabilir. Önemli bir yan etkisi intravenöz ve oral kullanımda da görülebilen sarılıktır (57).

2.2.7.12. Kinupristin-Dalfopristin

Kinupristin-dalfopristin grup A ve B streptograminlerin yarı sentetik türevleridir. Bakteride 50S ribozomal alt ünitenin farklı bölgelerine bağlanarak protein sentezini geri dönüşsüz olarak inhibe eder. Bakterisidal etki gösterir. Kinupristin-dalfopristin MRSA, MSSA, *Streptococcus pneumoniae* ile *Clostridium* türleri gibi anaeroblara karşı etkinlik gösterir. Ayrıca vankomisine duyarlı ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*'a da etkinliği bulunmakla birlikte *E. faecalis*'e karşı sınırlı bir aktivitesi vardır (69).

Kinupristin-dalfopristin intravenöz yolla uygulanır. En sık yan etkileri artralji ve miyaljidir. Ayrıca infüzyon alanında inflamasyon ve ağrı, bilirubinlerde artış ve karaciğer toksisitesi de yan etkisi olarak ortaya çıkabilmektedir (69).

2.2.7.13. Kinolonlar

Kinolon grubu antibiyotikler (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin vb.) bakteride DNA giraz (topoizomeraaz II) ve topoizomeraaz IV enzimlerini hedef alarak bakteriyel DNA sentezini inhibe ederler. Bakterisidal etkinlik gösterirler. Kinolonlar; etki mekanizmaları, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı geniş antibakteriyel spektrumları, oral alımdan sonra gastrointestinal sistemde iyi absorpsiyonu, dokulara iyi dağılımı, yan etki ve toksisite azlığı gibi nedenlerle klinikte geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler hastaların %10'unda görülür. Baş ağrısı, halsizlik, ajitasyon ve nadiren nöbetler de görülebilir. Kinolonlar genellikle 18 yaşından küçüklerde, gebe ve emzirenlerde kontrendikedir (63).

2.2.7.14. Anti-MRSA Etkili Sefalosporinler

Metisiline dirençli *S. aureus*'a etkili olan beşinci kuşak sefalosporinlerin (seftaroline ve seftobiprol) keşfi, MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir gelişmedir. Bu antibiyotikler PBP2a'ya karşı yüksek afinite göstermektedirler (70).

Seftarolin; MRSA, VISA ve ayrıca bazı gram negatif patojenlere karşı bakterisidal aktiviteye sahiptir. Seftarolin; vankomisin, daptomisin veya linezolide duyarlılığı azalmış olan stafilokoklara karşı in vitro aktiviteye sahiptir. Akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve toplum kaynaklı pnömoni tedavisinde onay almıştır (70).

Seftobiprol; seftarolinden daha geniş spektruma sahip olup vankomisin MİK düzeyi yüksek olan *S.aureus* izolatlarında da etkili olduğu saptanmıştır. Akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisinde vankomisine benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı pnömonide onay almıştır (70, 71).

2.2.8 Metisiline Dirençli *S. aureus* Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklere Direnç

Metisiline dirençli *S. aureus* tedavisinde kullanılan antibiyotikler için 2023 yılında yayımlanan EUCAST'ta yer alan direnç sınır değerleri tablo 2.1'de yer almaktadır (45).

Tablo 2.1. *S. aureus* duyarlılık testleri için EUCAST değerlendirme kriterleri

Antibiyotik	Disk içeriği	Zon çapı		MİK sınır değeri	
		S ≥ mm	R < mm	S ≤ µg/ml	R > µg/ml
Vankomisin				2	2
Teikoplanin				2	2
Linezolid	10 µg	21	21	4	4
Daptomisin				1	1
Trimetoprim-sülfametoksazol	1.25/23.75 µg	17	14	2	4
Eritromisin	15 µg	21	18	1	1
Klindamisin	2 µg	22	22	0.25	0.25
Gentamisin	10 µg	18	18	2	2
Tetrasiklin	30 µg			1	1
Tigesiklin	15 µg	19	19	0.5	0.5
Rifampisin	5 µg	26	26	0.06	0.06
Fusidik asit	10 µg	24	24	1	1
Kinupristin-dalfopristin	15 µg	21	21	1	1
Siprofloksasin	5 µg	50	21	0.001	1
Levofloksasin	5 µg	50	22	0.001	1
Seftarolin				1	2
Seftobiprol				2	2

2.2.8.1. Glikopeptid Direnci

Vankomisin, MRSA'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yıllar boyunca etkin bir şekilde kullanılmıştır ve uzun süre vankomisine karşı direnç saptanmamıştır. İlk kez 1989 yılında olmak üzere vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) görülmeye başlanmıştır. Sekiz yıl sonra ise 1996 yılında VISA izolatı ilk kez bildirilmiştir. Vankomisine dirençli *S. aureus* izolatlarıysa 2002 yılından itibaren tespit edilmeye başlanmıştır (12).

İlk kez 1996 yılında Japonya' dan Hiramatsu ve ark., vankomisine azalmış duyarlılık gösteren MRSA klinik izolatını tanımlamışlardır. Bu izolat dört yaşındaki bir çocuk hastanın cerrahi operasyonundan iki hafta sonra insizyon bölgesindeki pürülan akıntısından izole edilmiştir. Bu izolatın vankomisin MİK değeri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile 8 µg/ml bulunmuştur ve izolat Mu50 olarak adlandırılmıştır. Bu olgu bildirimini ABD ve çeşitli Avrupa ülkelerinden bildirilen vankomisine azalmış duyarlılık gösteren başka olgular izlemiştir. Vankomisin MİK değerleri 8 µg/ml olarak saptanan bu izolatlar, CLSI kriterlerine göre vankomisin MİK değeri *S. aureus* için ≤ 2 µg/ml olanlar duyarlı, 4-8 µg/ml olanlar orta derecede duyarlı, ≥ 16 µg/ml olanlar da dirençli kabul edildiği için VISA olarak tanımlanmıştır (46, 72). Hiramatsu ve ark. tarafından 1997 yılında heterojen VISA (hVISA) olarak adlandırılan yeni bir vankomisin direnç tipi tanımlanmıştır. Bu direnç tipinde CLSI kriterlerine göre vankomisine duyarlı bulunan (MİK ≤ 2 µg/ml); fakat en az 10^5 - 10^6 da bir sıklıkta olmak üzere MİK değeri >2 µg/ml olan bir alt populasyon içeren suşlar hVISA olarak tanımlanmaktadır. İlk hVISA izolatı, 64 yaşında pnömoni tanısı almış ve vankomisin tedavisine yanıt vermeyen bir hastadan izole edilmiştir ve izolat Mu3 olarak adlandırılmıştır (72). Heterojen VISA izolatların VISA öncülü olduğu tahmin edilmektedir. Bu izolatların vankomisine maruziyetinin devamı durumunda, direnç gösteren alt populasyonun seçilerek VISA izolatına dönüşümünün gerçekleşebileceği düşünülmektedir (73).

Vankomisine orta duyarlı *S. aureus*'larda görülen direnç mekanizması peptidoglikan biyosentezindeki değişikliktir. Bu suşlarda hücre duvarı daha kalın ve düzensizdir. Buna bağlı olarak direnç gelişiminin, vankomisinin hücre duvarının dış yüzeylerinde yakalanarak sitoplazmik membrandaki hedefine ulaşamaması olduğu düşünülmektedir. Vankomisin direncinde görülen bu gelişmeleri takiben ilk kez 2002

yılında ABD’den VRSA izolatı bildirilmiştir. İlk VRSA bildirimini takiben farklı merkezlerden de VRSA izolatları rapor edilmeye başlanmıştır. Vankomisine dirençli *S. aureus*’larda direncin ortaya çıkmasından sorumlu mekanizmanın, VRE’nin *vanA* genini içeren enterokokal plazmidin *S. aureus*’a transferi olduğu düşünülmektedir. Transfer edilen *vanA* geni varlığında vankomisinine bağlandığı peptidoglikan zincirindeki aminoasit rezidülerinde değişiklik olmaktadır. Vankomisinin afinitesinin çok düşük olduğu aminoasit rezidüleri sentezlenmekte ve direnç ortaya çıkmaktadır (27).

Vankomisine orta duyarlı *S. aureus* ile ilişkili bir tanımlama yapılmadan önce vankomisini duyarlı iken teikoplanine karşı yükselmiş MİK değeri olan *S. aureus* izolatları bildirilmiştir. Daha sonra VISA izolatlarının teikoplanine karşı yüksek MİK değerleri olduğu saptanmıştır (57).

2.2.8.2. Linezolid Direnci

Linezolide karşı direnç gelişimi son yıllarda bildirilmeye başlanmıştır. Bu direnç gelişiminin daha önce uzun süreli linezolid kullanımıyla olduğu saptanmıştır. Antibiyotik bağlanma noktalarının farklı olmasından kaynaklı ile diğer protein sentez inhibitörleri ile çapraz direnç gelişimi linezolid için söz konusu değildir (74). *Staphylococcus aureus*’ta linezolide olası direnç mekanizmalarının 23S rRNA bölgesinde mutasyon veya ribozomal hedef bölgede gerçekleşeceği düşünülmektedir (27).

Dünyada ilk linezolide dirençli MRSA ile ilgili ilk rapor Tsiodras ve ark. tarafından 2001 yılında sunulmuştur. Bu çalışmaya göre; 85 yaşında periton diyalizi hastasında MRSA kaynaklı peritonit tablosu gelişmiş ve dört hafta linezolid kullanılmıştır. Daha sonra yapılan kültürlerde linezolide dirençli ilk MRSA izolatı izole edilmiş ve linezolid MİK değeri > 32 µg/ml olarak belirlenmiştir (5).

2.2.8.3. Daptomisin Direnci

Daptomisine karşı direnç, daptomisinin bağlandığı spesifik sitoplazmik membran proteinlerinin kaybına veya hücre membran kalınlığındaki değişime bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Stafilokoklarda daptomisine karşı direnç gelişimi mekanizması; *mprF* (lizilfosfotidilgliserol sentetaz kodlayan), *yycG* (histidin kinaz

kodlayan) ile rpoB ve rpoC (RNA polimeraz alt ünitisi kodlayan) genlerinde mutasyon varlığının etkisidir. Daptomisine dirençli *S. aureus* kökenlerinde daptomisinin hücre membranına bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir (75).

2.2.8.4. Trimetoprim-Sülfametoksazol Direnci

Staphylococcus aureus'ta trimetoprime karşı dihidrofolatredüktaz (*dhfr*) geninde nokta mutasyonları sonucu direnç gelişmektedir. Sülfonamidlere karşı ise direnç kromozomal dihidropteroatsentetaz (*dhps*) geninde nokta mutasyonları ya da DNA parçalarının insersiyonu ile ortaya çıkmaktadır (76).

2.2.8.5. Eritromisin ve Klindamisin Direnci

Makrolid grubu antibiyotiklere karşı direnç bakteri hücre duvar permeabilitesinin azalması, eflüks pompa sistemi, ribozomal mutasyon ve modifikasyon gibi farklı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Klindamisine karşı direnç ribozomun 50S alt biriminin metilasyona uğramasıyla gelişmektedir. Adenin molekülünün 50S ribozomal alt birimindeki 23S rRNA'da spesifik metilasyonu ribozomda yapısal değişikliğe yol açar ve antibiyotiğin ribozomal RNA'ya bağlanması azalır. Metilasyondan sorumlu olan enzimler *erm* (eritromisin ribozom metilasyon) gen bölgesince kodlanır. *Staphylococcus aureus*'ta *erm* geni ekspresyonu indüklenebilmektedir ve makrolidler iyi bir indükleyicidir. Ancak, linkozamid ve streptogramin B'ye karşı indüksiyon sonucunda çapraz direnç ortaya çıkabilir. Bakterinin makrolidlerle (M) beraber, linkozamid (L) ve streptograminlere (SB) de dirençli hale gelmesinden dolayı bu direnç indüklenebilir MLSB (iMLSB) direnci olarak adlandırılır (77).

2.2.8.6. Gentamisin Direnci

Aminoglikozidlere karşı üç yolla direnç gelişebilir; ribozomal direnç, permeabilite azalmasıyla hücre içine girişte azalmaya bağlı direnç ve klinik uygulamada en sık görülen aminoglikozid modifiye edici enzimlere bağlı direnç gelişebilir (76). *Staphylococcus aureus*'un aminoglikozidlere karşı en sık gösterdiği direnç tipi enzimatik modifikasyondur (78).

2.2.8.7. Tetrasiklin ve Tigesiklin Direnci

Stafilokoklarda tetrasiklinlere direnç gelişiminde iki önemli mekanizma yer almaktadır. İlk mekanizma antibiyotiğin bakteri hücresinden enerji bağımlı olarak dışarı atılmasını sağlayan eflüx pompası proteinlerinin yapımının sağlanması ile gerçekleşir. Diğer mekanizma ribozomal korunmadır. Bu mekanizma varlığında tetrasiklinler ribozomlara bağlanamaz. Tigesiklin, ribozomlardaki bağlanma noktalarına tetrasiklinlerden beş kat daha güçlü bağlanır ve ribozomal korunmadan etkilenmemektedir. Tigesiklin diğer bir direnç mekanizması olan eflüx pompası için de zayıf substrat özelliği taşımaktadır (79).

2.2.8.8. Rifampisin Direnci

Bakteriyel DNA bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt birimini kodlayan kromozomal *rpoB* geninde mutasyon gelişmesi rifampisin direncine yol açmaktadır (76). *Staphylococcus aureus* 'ta rifampisin direncini belirleyen bölge olarak adlandırılan korunmuş bir *rpoB* bölgesinde gelişen mutasyonların rifampisin direncine neden olduğu gösterilmiştir (80).

2.2.8.9. Fusidik Asit Direnci

Staphylococcus aureus 'ta fusidik asit direnci iki mekanizma ile meydana gelir. Yüksek düzeyde dirence neden olan *fusA* (EF-G'yi kodlayan) mutasyonları nedeniyle ilaç hedef bölgesinin değiştirilmesi iken düşük düzeyde dirence aracılık eden *fusB*, *fusC* ve *fusD* de dahil olmak üzere *fusB* ailesinin proteinleri tarafından ilaç hedef alanının korunmasıdır (81).

2.2.8.10. Kinupristin-Dalfopristin Direnci

Kinupristin-dalfopristin direnci stafilokoklarda birbirinden farklı mekanizmalarla gelişmektedir. Mekanizmalardan biri 23S rRNA'da mutasyon veya rRNA'nın metilasyonuna aracılık eden *erm* geninde modifikasyondur.

Stafilokoklarda bulunabilen laktonaz, asetil transferaz ve hidrolaz enzimi antibiyotiği parçalayarak farklı bir yoldan dirence neden olabilir (27).

2.2.8.11. Kinolon Direnci

Kinolonlara karşı direnç birden fazla mekanizma ile meydana gelebilir. Kinolonların hedefi olan ve bakteriyel DNA replikasyonunda rol alan topoizomerez IV ve DNA giraz mutasyonları ile bakteriyel hücrelerden antibiyotiğin dışı atımını sağlayan enerji bağımlı eflüks pompasının ekspresyonu ile direnç gelişebilir. Stafilokokların asıl hedefi topoizomerez IV olduğu için bu bölgedeki mutasyonlar daha fazla önem taşımaktadır (27).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Ocak 2014 ve Aralık 2022 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde ayaktan veya yatarak tedavi alan hastalardan izole edilen MRSA izolatlarının dağılımının ve antibiyotik direnç oranlarının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmadır. İzolatların izole edildiği hastaların demografik özellikleri, yattıkları klinik, klinik örneğin alındığı yer ve tarih, izolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları gibi veriler geriye dönük olarak hastanenin laboratuvar bilgi yönetim sisteminden (ENLIL/LBYS) toplanmıştır.

3.1. Bakteri İzolatları

Ocak 2014-Aralık 2022 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde ayaktan veya yatarak tedavi alan hastalardan, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı Bakteriyoloji Ünitesine gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 517 MRSA izolatı çalışmaya dahil edilmiştir. Her hastadan tek bir izolat ve kan kültürlerinde üreyen izolatlardan aynı hastaya ait tek kan kültürü sonucu çalışmaya dahil edilmiştir. Diğer örnekler başlığı altında incelenen BOS, BAL, burun sürüntüsü, vajen sürüntüsü, perikardiyal sıvı, plevral sıvı ve periton sıvısı örnekleri az sayıda oldukları için örnek türüne göre direnç oranlarının karşılaştırılmasında değerlendirmeye alınmamıştır.

3.2. Tanımlama

Hastalardan alınan örnekler % 5 koyun kanlı, Eosin Methylene Blue (EMB) ve çikolata agar besiyerlerine ekilmiş, kan kültürleri BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ve Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Jinan, Shandong, Çin) tam otomatize kan kültürü cihazlarında inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren kan kültürü şişelerinden EMB, % 5 koyun kanlı ve çikolata agar besiyerlerine ekim yapılmıştır. Tüm petriler $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 20-24 saat inkübe edilmiştir. Sadece kanlı agarda üremesi olup EMB agarda üremeyen bakterilerin koloni morfolojisi, pigmentasyonu ve hemoliz tipleri değerlendirilmiştir. Etrafında β hemoliz zonu yapan, altın sarısı veya beyaz renkte, kremsi, mat ve düz kenarlı olarak üreyen koloniler *S. aureus* açısından değerlendirilmiştir. Gram boyamada görülen

gram pozitif kokların konvansiyonel yöntemler (katalaz, koagülaz) kullanılarak temel özellikleri belirlenmiş ve otomatize bakteri tanımlama sistemi Phoenix 100 (Becton Dickinson, Diagnostic Systems, Sparks, USA) ile BD Phoenix™ Gram Pozitif tanımlama kartları kullanılarak identifikasyonu yapılmıştır.

3.2.1. Gram Boyama

Temiz bir lamın üzerine bir damla serum fizyolojik damlatılarak katalaz pozitif olarak tespit edilen koloni alınmış ve lamın üzerinde serum fizyolojik ile homojen hale getirilmiştir. Bakterinin lamda tespit edilmesi için preparat havada kurutulduktan sonra üç kez bek alevinden geçirilmiştir. Gram boyama için kristal viyole, lugol, alkol ve sulu fuksin kimyasal boyaları kullanılmıştır. İlk aşamada preparat üzerine kristal viyole dökülmüş ve 2 dakika sonra yıkanmıştır. İkinci olarak lugol solüsyonu eklenerek 1 dakika beklenmiştir. Preparat yıkandıktan sonra dekolorizasyon işlemi için preparat üzerine %90'lık etil alkol dökülüp 10 saniye bekletilmiş ve preparat su ile yıkanmıştır. Son aşamada preparat sulu fuksin ile 30 saniye muamele edilmiştir (82). Yıkanan preparat havada kurutulduktan sonra immersiyon objektifinde (100X) incelenmiştir. Gram boyamada 0,5-1,5 µm çapında, yuvarlak, düzensiz ve üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturan gram pozitif koklar tanımlama için işleme alınmıştır.

3.2.2. Katalaz Testi

Katalaz enzimi ortamda bulunan hidrojen peroksiti su ve oksijene ayırmaktadır. Kanlı agar besiyerinden, gram boyamada gram pozitif olduğu tespit edilen birkaç koloni besiyerine dokunulmaksızın besiyerinin yüzeyinden, steril bir öze yardımıyla temiz bir lam üzerine alınmıştır. Koloni üzerine birkaç damla %3'lük hidrojen peroksit damlatılıp karıştırılmıştır. Hidrojen peroksitten su ve oksijen oluşması sonucunda hava kabarcığı oluşturan izolatlar katalaz pozitif, oluşturmayanlar katalaz negatif kabul edilmiştir (82).

3.2.3. Koagülaz Testi

Katalaz pozitif olarak değerlendirilen kolonilerden *S.aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırmak için koagülaz testi yapılmıştır. Koagülaz aktivitesinin

belirlenmesi için tüp ve lam testleri kullanılmıştır. Her iki test için de önerilen şekilde EDTA'lı tavşan plazması kullanılmıştır. Selektif olmayan kanlı agarda üreyen koloniler kullanılmıştır (82).

3.2.3.1. Lam koagülaz testi

Lam testinde stafilokoklarda kümeleştirme faktörü (clumping factor) olarak da bilinen bağlı koagülaz araştırılmaktadır. Bu testte temiz bir lama bir damla saf su damlatılmış ve şüpheli birkaç koloni öze ile alınıp suyla homojenize edilmiştir. Süspansiyonun üzerine bir damla sulandırılmış EDTA'lı tavşan plazması damlatılıp karıştırılmıştır. Pozitif sonuçlarda kısa sürede stafilokokların birbirlerine yapışmasıyla gözle görülen kümeler oluşmaktadır. Süspansiyon karıştırıldıktan 10-30 saniye içinde kümeleşme görülen bakterilerin lam koagülaz testi pozitif kabul edilmiştir (82).

3.2.3.2. Tüp koagülaz testi

Lam koagülaz testi negatif çıkan şüpheli koloniler için tüp koagülaz testi yapılmıştır. Tüp koagülaz testinde stafilokokların besiyerine saldıkları serbest koagülaz araştırılmaktadır. Bu testte serum fizyolojik ile 1:5 oranında sulandırılmış EDTA'lı tavşan plazmasından 1 ml steril bir tüp içerisine konularak şüpheli birkaç koloni öze ile alınıp plazma içerisinde ezilerek homojenize edilmiştir. Tüp 35 °C'de 4 saat bekletilerek pıhtı oluşup oluşmadığı incelenmiştir. Eğer negatif ise oda ısısında 18-24 saat daha bekletilmiştir. Bu süre içinde pıhtı oluşturmayan kökenler koagülaz negatif olarak kabul edilmiştir. Tüp koagülaz testi pozitif olan izolatlar *S. aureus* lehine yorumlanmıştır (82).

3.2.4. *S. aureus*' un Otomatize Sistem ile Tanımlanması

Katalaz ve koagülaz testlerinden sonra, izolatlar rutin olarak kullanılan BD Phoenix 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile tanımlanmıştır. Plaktan birkaç koloni steril öze ile alınıp bakteri tanımlama buyyon (ID broth)u ile süspanse edilerek McFarland 0.5 bulanıklığında ayarlanmıştır. Süspansiyon tüpü, BD Phoenix PMIC/ID paneline dökülmüştür. Cihaza yüklemeye hazır paneller BD Phoenix'e yerleştirilmiştir. BD Phoenix

otomatize sistemi identifikasyon sonucunu yaklaşık 16-24 saat içerisinde vermektedir. Sonuçlar, inkübasyondan sonra cihazın çalışma menüsünden değerlendirilmiştir.

3.3. Metisilin Direncinin Tespit Edilmesi

3.3.1. Disk Difüzyon Yöntemi

İzolatların 97 tanesinde metisilin direnci sadece disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Disk difüzyon yönteminde 30 µg sefoksitin içeren antibiyogram diskleri kullanılmıştır. EUCAST tarafından belirlenen direnç sınır değerlerine göre inhibisyon zon çapı 22 mm'den küçük olan izolatlar metisiline dirençli, 22 mm ve üzerinden zon çapına sahip olan izolatlar ise metisiline duyarlı olarak kabul edilmiştir (45).

3.3.2. Otomatize Sistem

İzolatların 420 tanesi BD Phoenix 100 identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık otomatize sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile çalışılmıştır. Kullanılan BD Phoenix sisteminde, 85 adet kuyucuk ve bu kuyucuklarda kuru toz halinde antibiyotikler bulunmaktadır. Test, sıvı bazlı mikrodilüsyon prensibiyle çalışmaktadır.

Plaktan birkaç koloni steril öze ile alınıp ID buyyon ile süspanse edilerek 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi için AST buyyonuna 1 damla AST indikatör eklenmiş ve süspansiyon ID'den 25 µl AST buyyonuna aktarılmıştır. ID ve AST buyyonları panellerin her iki bölümüne dökülmüştür. Cihaza yüklemeye hazır paneller BD Phoenix'e yerleştirilmiştir. Sonuçlar, 16-24 saatlik inkübasyondan sonra cihazın çalışma menüsünden değerlendirilmiştir. Phoenix otomatize sisteminde MİK değeri EUCAST önerileri doğrultusunda rapor edilmektedir. Oksasilin MİK değeri >2 µg/ml olan *S. aureus* izolatları metisiline dirençli olarak kabul edilmiştir (45).

3.4. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

Çalışmaya dâhil edilen suşların disk difüzyon yöntemi, gradiyent şerit test yöntemi ve otomatize sistem (Phoenix 100) ile antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiştir.

Linezolid, eritromisin, klindamisin, trimetoprim sülfametoksazol, gentamisin, tetrasiklin, tigesiklin, rifampisin, fusidik asit ve kinupristin-dalfopristin duyarlılığı için disk difüzyon sonuçları ve otomatize sistem MİK değerleri geçerli olduğu için bu antibiyotikler her iki yöntemle de çalışılmıştır (45).

Vankomisin ve teikoplanin duyarlılığının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmesi gerektiğinden iki antibiyotik için sadece otomatize sistem sonuçları değerlendirilmiştir. Otomatize sistem ile dirençli bulunan izolatlar doğrulanmak üzere referans laboratuvara yönlendirilmiştir (45). Ayrıca vankomisin ve teikoplanin MİK değeri $>2 \mu\text{g/ml}$ bulunan izolatlara referans laboratuvara gönderilmeden önce makrogradiyent test yapılmıştır. Makrogradiyent test yönteminde 2 McFarland bulanıklığına ayarlanan bakteri süspansiyonlarından 200 μl alınarak Brain Heart İnfüzyon agar besiyerlerinin yüzeyine yayılmıştır. Besiyerinin kuruması için 10 dakika beklendikten sonra vankomisin ve teikoplanin gradiyent test şeritleri yerleştirilmiş ve 35°C 'de 48 saat inkübe edilmiştir. Sonuçlar değerlendirilirken vankomisin ve teikoplanin MİK değerleri $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ya da sadece teikoplanin MİK değeri $\geq 12 \mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolatları VISA/hVISA olarak yorumlanmıştır (83, 84).

Daptomisin duyarlılığı için MİK değeri geçerli olduğundan duyarlılık otomatize sistem ile çalışılmıştır. Otomatize sistem ile dirençli MİK değerine sahip izolatlar doğrulanmak üzere referans laboratuvara yönlendirilmiştir (45).

Kinupristin-dalfopristin disk difüzyon yöntemiyle dirençli bulunduğunda doğrulanmak üzere referans laboratuvara yönlendirilmiştir. (45).

Çalışmamızda gentamisin MİK duyarlılık ve direnç sınır değeri 2022 yılında, eritromisin MİK ve zon çapı direnç sınır değeri 2023 yılında, tigesiklin zon çapı direnç sınır değeri 2020 yılında, rifampisin MİK ve zon çapı direnç sınır değeri 2022 yılında yayımlanan EUCAST'ta güncellenmiştir. Yapılan tüm güncellemeler laboratuvarımızda da uygulanmıştır.

Tigesiklin ve kinupristin-dalfopristin 2020, 2021 ve 2022 yıllarında BD Phoenix' e yüklenen hazır panellerde yer almadığı için bahsedilen yıllarda tigesiklin ve kinupristin-dalfopristin antimikrobiyal duyarlılık sonuçları elde edilememiştir.

3.4.1. Disk Difüzyon Yöntemi

Koyun kanlı agarda 37 °C'de 18- 24 saat inkübe edilen suşlardan saf koloniler seçilerek serum fizyolojik içerisinde 0,5 McFarland bulanıklık derecesine uygun bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Süspansiyon MHA'ya steril bir eküvyon ile yayılarak inoküle edilmiştir. Agar yüzeyinin bir süre kuruması beklendikten sonra antibiyotik diskleri aralarında en az 2 cm olacak şekilde MHA üzerine yerleştirilip 35-37 °C'de 16-18 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda oluşan inhibisyon zon çapları mm cinsinden ölçülmüş ve sonuçların yorumlanmasında EUCAST standartları kullanılmıştır.

Disk difüzyon yönteminde indüklenebilir MLSB (iMLSB) direnç fenotipini araştırmak için eritromisin ve klindamisin diskleri disk yaklaştırma yöntemi ile çalışılmıştır. Diskler, 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonundan ekim yapılan MHA üzerine kenardan kenara 12-20 mm mesafe ile yerleştirilmiştir. Plaklar 35°C'de 16-18 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda klindamisinin eritromisin diskine bakan kısmındaki zonda bir düzleşme olması iMLSB direnci açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir (45, 47).

3.4.2. Otomatize Sistem

İzolatların 420 tanesi BD Phoenix 100 identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık otomatize sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile çalışılmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testi için plaktan birkaç koloni steril öze ile alınıp ID buyyon ile süspanse edilerek 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlanmıştır. AST buyyonuna 1 damla AST indikatör eklenmiş ve süspansiyon ID'den 25 µl AST buyyonuna aktarılmıştır. Bakteri tanımlama ve AST buyyonları panellerin her iki bölümüne dökülmüştür. Cihaza yüklemeye hazır paneller BD Phoenix'e yerleştirilmiştir. Sonuçlar, 16-24 saatlik inkübasyon sonrası değerlendirilmiştir. BD Phoenix otomatize sistemde *S. aureus* için antibiyotiklerin MİK değeri (µg/ml)

EUCAST önerileri doğrultusunda rapor edilmektedir. Sonuçlar cihazın çalışma menüsünden değerlendirilmiştir.

3.4.3. Gradyent Şerit Test

Koyun kanlı agarda 37 °C’de 18- 24 saat inkübe edilen suşlardan tek düşen koloniler seçilerek serum fizyolojik içerisinde 0,5 McFarland bulanıklık derecesine uygun bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Süspansiyon MHA’ya steril bir eküvyon ile yayılarak inoküle edilmiştir. Agar yüzeyinin bir süre kuruması beklendikten sonra gradiyent test şeritleri yerleştirilip, 35-37 °C’de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda, elips şeklindeki inhibisyon alanının stribi kestiği konsantrasyon MİK olarak belirlenmiştir.

3.5. İstatiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için gerekli olan ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), aralıklar, minimum ve maksimum değerleri elde edilmiştir. Parametrik testlerin olabilirliği için rakamsal değişkenlerin normal dağılım ve homojenlik özelliklerine bakılmıştır. Geometrik ortalama MİK, MİK50 ve MİK90 ve MİK aralığı matematiksel olarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin anlamlılık değerleri Ki-kare veya Olasılık Oran (likelihood ratio) testleri ile kontrol edilmiştir. Post-hoc analiz testlerinde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Elde edilen veri setleri için IBM SPSS istatistik Windows. versiyon 29.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistik testlerinde p-değeri <0.05 anlamlı farklılık olarak kabul edilmiştir.

3.6. Onay

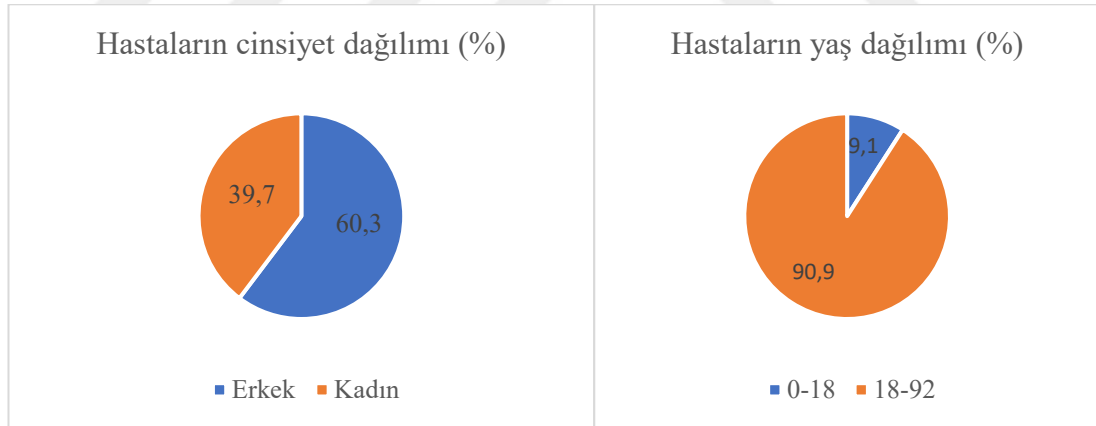
Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.09.2023 tarih 187 numaralı karar ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 2014-2022 yılları arasında tedavi gören hastalardan alınan klinik örneklerden yapılan bu çalışmada MRSA tespit edilen izolatların çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumu retrospektif olarak incelenmiştir. Direnç durumu değerlendirilen antibiyotikler vankomisin, teikoplanin, linezolid, daptomisin, trimetoprim-sülfametoksazol, eritromisin, klindamisin, gentamisin, tetrasiklin, tigesiklin, rifampisin, fusidik asit ve kinupristin-dalfopristindir.

4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Dağılımı

Değerlendirmeye alınan 517 hastadan 312 (%60,3)'si erkek, 205 (%39,7)'i kadın hastadır. Çocuk ve erişkin hastaların sayısı sırasıyla 47 (%9,1) ve 470 (%90,9)'tir (Grafik 4.1). Çalışmaya dahil edilen MRSA izolatlarının izole edildiği hastaların en küçüğü 0 en büyüğü 92 yaşındadır. Hastaların ortalama yaşı ise $50,42 \pm SD$ olarak hesaplanmıştır.



Grafik 4.1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı (%)

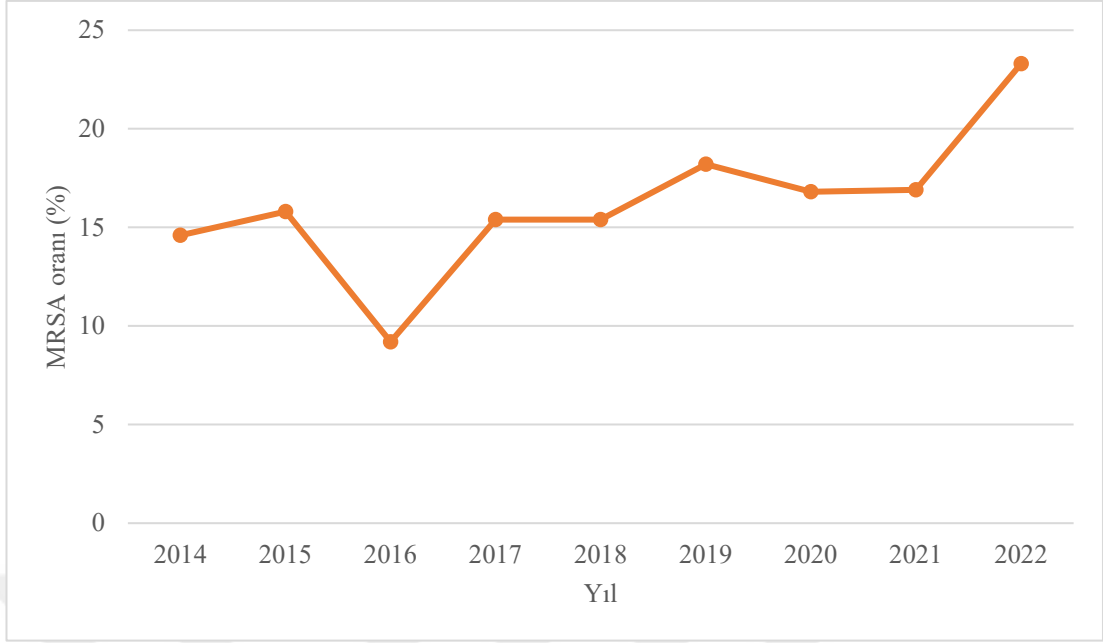
4.2. Metisiline Dirençli *S. aureus*'un tüm *S. aureus*'lara Göre Dağılımı

Toplamda 9 yılda çeşitli klinik örneklerden 3206 *S. aureus* izole edildiği tespit edilmiştir. Bu 3206 izolatın 517'sinin (%16,12) MRSA olduğu belirlenmiştir. Dokuz yıl içerisinde saptanan *S. aureus* izolatları arasında MRSA görülme oranlarının yıllara göre değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. MRSA sayısının ve oranının yıllara göre dağılımı

Yıl	<i>S. aureus</i> (n)	MRSA (n)	MRSA (%)	Disk difüzyon ile çalışılan MRSA (n)	MİK sonuç değeri olan MRSA (n)
2014	267	39	14,6	19	20
2015	322	51	15,8	5	46
2016	432	40	9,2	5	35
2017	436	67	15,4	12	55
2018	395	61	15,4	4	57
2019	357	65	18,2	21	44
2020	261	44	16,8	8	36
2021	337	57	16,9	15	42
2022	399	93	23,3	8	85
Toplam	3206	517	16,1	97	420

Metisiline dirençli *S. aureus* sayısı 2014-2022 yılları arasında dalgalı bir seyir göstermiştir. Metisiline dirençli *S. aureus* oranı yıllara göre istatistiksel olarak incelendiğinde 2016 ve 2022 yılında diğer yıllara göre anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre 2016 yılındaki MRSA oranının diğer yıllara göre düşük olduğu ($p<0.001$), 2022 yılındaki MRSA oranının ise diğer yıllara göre yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$) (Grafik 4.2).



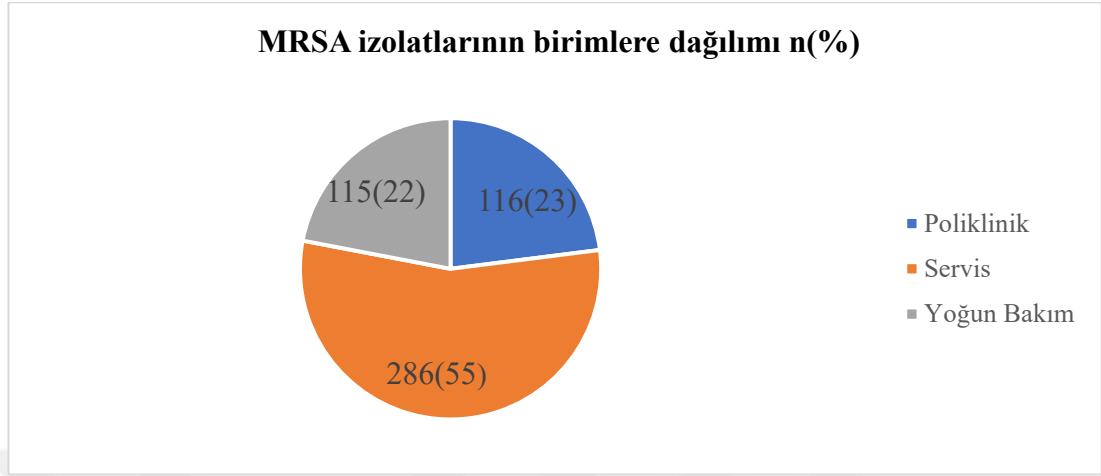
Grafik 4.2. MRSA oranının yıllara göre seyri

Çalışmamızda 2014 ve 2022 yılları dahil olmak üzere toplam dokuz yıllık süreçte MRSA izolat sayısı 517'dir. Metisiline dirençli *S. aureus* sayısı antimikrobiyal duyarlılık tespiti için kullanılan yöntemlere göre iki ana grup şeklinde sınıflandırılmıştır. Buna göre MİK sonuç değeri olmayan başka bir ifadeyle sadece disk difüzyon yöntemi ile çalışılan MRSA izolat sayısı 97 olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla tüm MRSA izolat sayısından MİK değeri bilinmeyen izolatlar çıkartılınca 420 MRSA izolatı kalmaktadır. Minimum inhibitör konsantrasyon değerindeki dinamik değişiklik araştırmalarına sadece bu 420 MRSA dahil edilmiştir (Tablo 4.1). Çalışmamızda değerlendirilen izolatların antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST kriterleri doğrultusunda çalışılmış ve yapılan güncellemeler laboratuvarımızda da uygulanmıştır. Bu yüzden dokuz yıllık süreçte her antibiyotik için bakılan antibiyotik duyarlılık test sayısı farklılık gösterebilmektedir.

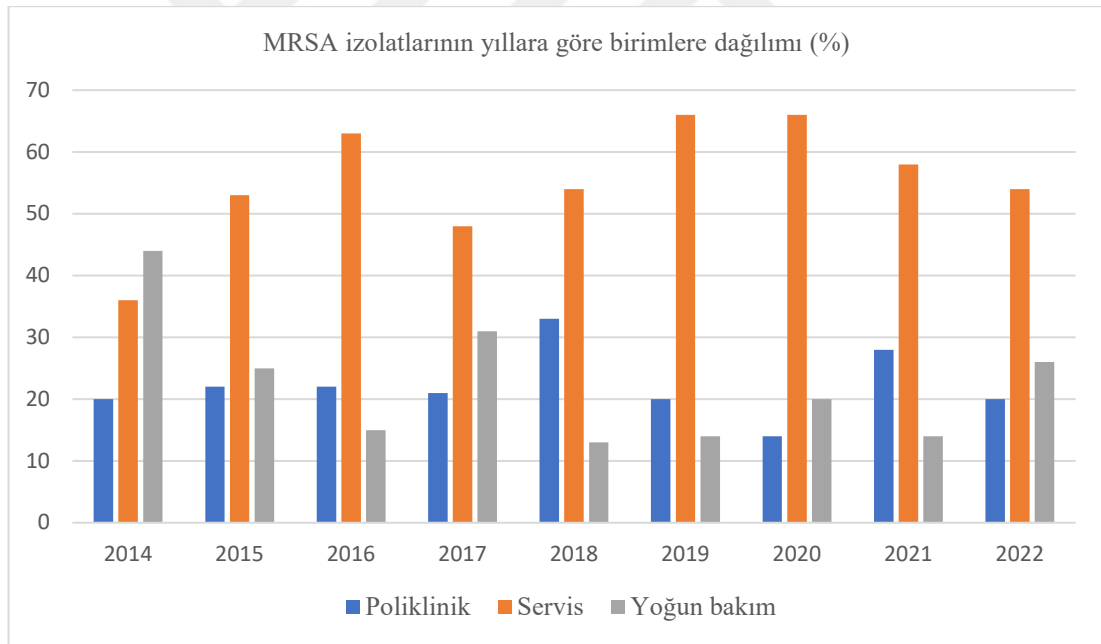
4.3. Metisiline dirençli *S. aureus*' un İzole Edildiği Kliniklere Göre Dağılımı

Bu çalışmada toplam 7 yoğun bakım ünitesinden ve 44 klinikten olmak üzere 517 hastaya ait örnek incelenmiştir. Toplam 517 hasta içerisinde MRSA izolatlarının en sık servis hastalarından (%55) izole edildiği, poliklinik ve yoğun bakım ünitelerinden sırasıyla %23 ve %22 oranlarında tespit edildiği saptanmıştır (Grafik

4.3). Çalışmamızda değerlendirilen yıllardaki MRSA izolatlarının birimlere göre dağılımını grafik 4.4'te yer almaktadır.



Grafik 4.3. MRSA izolatlarının birimlere dağılımı (n=517)(%).



Grafik 4.4. MRSA izolatlarının yıllara göre birimlere dağılımı (%)

Çalışmamızda değerlendirilen yıllardaki MRSA izolatlarının birimlere göre dağılımını istatistiksel olarak incelendiğinde yoğun bakımdan izole edilen MRSA sayısı 2014 yılında diğer yıllara göre anlamlı şekilde daha yüksek, servisten izole edilen MRSA sayısı yine 2014 yılında diğer yıllara göre anlamlı şekilde daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0.001$).

Hastaları ayaktan ve yatan hasta olarak gruplandırıdığımızda MRSA oranı yatan hastalarında %77,6, ayaktan hastalarda %22,4 olarak saptanmıştır. Tüm kliniklerin arasından en sık MRSA izole edilen klinikleri anestezi yoğun bakım ünitesi (%16,2), ortopedi servisi (%14,5), enfeksiyon hastalıkları servisi (%5,2) oluşturmaktadır. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. MRSA izolatlarının izole edildiği birimlere göre dağılımı n(%)

İzole Edilen Klinik	Ayaktan hasta	Yatan hasta	Toplam
Ortopedi	25 (4,8)	75 (14,5)	100 (19,3)
Anestezi Yoğun Bakım	0 (0)	84 (16,2)	84 (16,2)
Enfeksiyon Hastalıkları	8 (1,5)	27 (5,2)	35 (6,8)
Plastik Cerrahisi	12 (2,3)	15 (2,9)	27 (5,2)
Çocuk Hastalıkları	5 (0,1)	19 (3,7)	24 (4,6)
Üroloji	18 (3,5)	6 (1,2)	24 (4,6)
Beyin Cerrahisi	5 (1)	14 (2,7)	19 (3,7)
Hematoloji	3 (0,6)	15 (2,9)	18 (3,5)
Dermatoloji	9 (1,7)	8 (1,5)	17 (3,3)
Nefroloji	6 (1,2)	10 (1,9)	16 (3,1)
Göğüs Hastalıkları	2 (0,4)	13 (2,5)	15 (2,9)
Endokrinoloji	1 (0,2)	13 (2,5)	14 (2,7)
Genel Cerrahi	2 (0,4)	11 (2,1)	13 (2,5)
Romatoloji	4 (0,7)	9 (1,7)	13 (2,5)
Onkoloji	1 (0,2)	11 (2,1)	12 (2,3)
Kardiyoloji	0 (0)	10 (1,9)	10 (1,9)
Covid-19 Yoğun Bakım	0 (0)	9 (1,7)	9 (1,7)
Acil Servis	9 (1,7)	0 (0)	9 (1,7)
Kadın Hastalıkları ve Doğum	1 (0,2)	6 (1,2)	7 (1,3)
Nöroloji	0 (0)	6 (1,2)	6 (1,2)
Gastroenteroloji	0 (0)	6 (1,2)	6 (1,2)
Kalp Damar Cerrahisi	1 (0,2)	5 (1)	6 (1,2)
Nöroloji Yoğun Bakım	0 (0)	6 (1,2)	6 (1,2)
Dahiliye Yoğun Bakım	0 (0)	5 (1)	5 (0,9)
Kulak Burun Boğaz	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,7)
Çocuk Yoğun Bakım	0 (0)	4 (0,4)	4 (0,7)
Koroner Yoğun Bakım	0 (0)	4 (0,4)	4 (0,7)
Geriatri	1 (0,2)	2 (0,2)	3 (0,6)
Kalp Damar Yoğun Bakım	0 (0)	2 (0,4)	2 (0,4)
Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,2)

Göğüs Cerrahisi	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Göz Hastalıkları	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Organ Nakli	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Toplam	116(22,4)	401 (77,6)	517 (%100)

4.4. Metisiline Dirençli *S. aureus*' un Klinik Örneklerle Göre Dağılımı

Değerlendirmeye alınan 517 örneğin 17 farklı klinik örnekten elde edildiği saptanmıştır. Bunlar; kan, püy-yara, abse, idrar, trakeal aspirat, doku, balgam, eklem sıvısı, kateter, bos, vajen sürüntüsü, bal, periton sıvısı, plevral sıvı, perikardiyal sıvı, burun sürüntüsü ve diğer örneklerdir. En fazla MRSA saptanan 4 klinik örnek sırasıyla kan (%27), püy-yara (%16,4), abse (%13,3) ve idrar (%10,4) olarak belirlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. MRSA izolatlarının klinik örneklerle göre dağılımı n(%)

Klinik örnek	MRSA sayısı
Kan	140 (27)
Püy-yara	85 (16,4)
Abse	69 (13,3)
İdrar	54 (10,4)
Trakeal aspirat	45 (8,7)
Doku	36 (7)
Balgam	32 (6,2)
Eklem sıvısı	29 (5,6)
Kateter	9 (1,7)
Diğer kültür	5 (1)
Vajen sürüntüsü*	3 (0,6)
BOS**	3 (0,6)
BAL***	2 (0,4)
Plevra sıvısı*	2 (0,4)
Periton sıvısı*	1 (0,2)
Perikardiyal sıvı*	1 (0,2)
Burun sürüntüsü*	1 (0,2)
Toplam	517 (100)

*Vajen sürüntüsü, BOS, BAL, periton sıvısı, perikardiyal sıvı ve burun sürüntüsü istatistiksel hesaplamalarda diğer kültürler alt grubuna eklenmiştir.

BOS: beyin omurilik sıvısı *BAL: bronkoalveolar lavaj

Floralı bölgelerden alınan örneklerde, klinik olarak anlamlı olan üremelerin olduğu MRSA izole edilen klinik örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Kolonizasyon olarak değerlendirilen izolatlar çalışmaya alınmamıştır. Örneklerden MRSA izole edilen yara örnekleri en sık servis hastalarından laboratuvarımıza gönderilmiş olup ortopedi servisi, plastik cerrahi servisi ve endokrin servisi ilk üç sırada yer almıştır.

Değerlendirmeye alınan 17 farklı klinik örneğin yıllara göre dağılımı tablo 4.4'te yer almaktadır.

Tablo 4.4. MRSA izole edilen örnek türlerinin yıllara göre dağılımı n(%)

	2014 39 (14,6)	2015 51 (15,8)	2016 40 (9,2)	2017 67 (15,4)	2018 61 (15,4)	2019 65 (18,2)	2020 44 (16,8)	2021 57 (16,9)	2022 93 (23,3)
Kan	10 (25,6)	13 (25,5)	13 (32,5)	17 (25,4)	11 (18)	23 (35,4)	11 (25)	14 (24,6)	28 (30,1)
Püy-yara	0	9 (17,6)	6 (15)	14 (20,9)	10 (16,4)	6 (9,2)	6 (13,6)	16 (28)	18 (19,3)
Abse	3 (7,7)	11 (21,6)	5 (12,5)	10 (14,99)	7 (11,5)	11 (16,9)	5 (11,4)	6 (10,5)	11 (11,8)
İdrar	7 (17,9)	6 (11,8)	1 (2,5)	8 (11,9)	7 (11,5)	8 (12,3)	4 (9,1)	5 (8,8)	7 (7,5)
Trakeal aspirat	8 (20,5)	4 (7,8)	3 (7,5)	12 (17,9)	4 (6,6)	2 (3)	4 (9,1)	1 (1,7)	7 (7,5)
Doku	1 (2,6)	2 (3,9)	5 (12,5)	1 (1,5)	2 (3,3)	3 (4,6)	8 (18,1)	4 (7)	10 (10,7)
Balgam	3 (7,7)	4 (7,8)	1 (2,5)	0	11 (18)	5 (7,7)	1 (2,3)	3 (5,3)	4 (4,3)
Eklem sıvısı	4 (10,2)	2 (3,9)	2 (5)	2 (3)	7 (11,5)	1 (1,5)	4 (9,1)	2 (3,5)	5 (5,4)
Kateter	1 (2,6)	0	1 (2,5)	1 (1,5)	0	2 (3)	0	3 (5,3)	1 (1,1)
Diğer kültür	1 (2,6)	0	2 (5)	0	1 (1,6)	0	0	0	1 (1,1)
Vajen sürüntüsü	0	0	0	0	0	0	0	2 (3,5)	0
BOS	0	0	0	0	1 (1,6)	2 (3)	0	0	0
BAL	0	0	0	0	0	1 (1,5)	1 (2,3)	0	0
Plevra sıvısı	0	0	0	0	0	1 (1,5)	0	1 (1,7)	0
Periton sıvısı	1 (2,6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Perikardiyal sıvı	0	0	0	1 (1,5)	0	0	0	0	0
Burun	0	0	0	1	0	0	0	0	0

sürüntüsü				(1,5)					
-----------	--	--	--	-------	--	--	--	--	--

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarının izole edildiği örnek türlerinden 2014 yılında trakeal aspirat, 2020 yılında doku ve 2021 yılında püy-yara örneklerindeki MRSA sayılarının diğer yıllara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

4.5. Metisiline Dirençli *S. aureus* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Çalışmamızda değerlendirilen izolatların antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST kriterleri doğrultusunda çalışılmış ve yapılan güncellemeler laboratuvarımızda da uygulanmıştır. Bu yüzden dokuz yıllık süreçte her antibiyotik için bakılan antibiyotik duyarlılık test sayısı farklılık gösterebilmektedir.

4.5.1. Vankomisin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Toplam 517 MRSA izolatında vankomisin antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları değerlendirildiğinde hiçbir yılda direnç saptanmadığı görülmüştür.

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında vankomisin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.5'te, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.6'da, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.5'te yer almaktadır.

Tablo 4.5. MRSA izolatlarında vankomisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

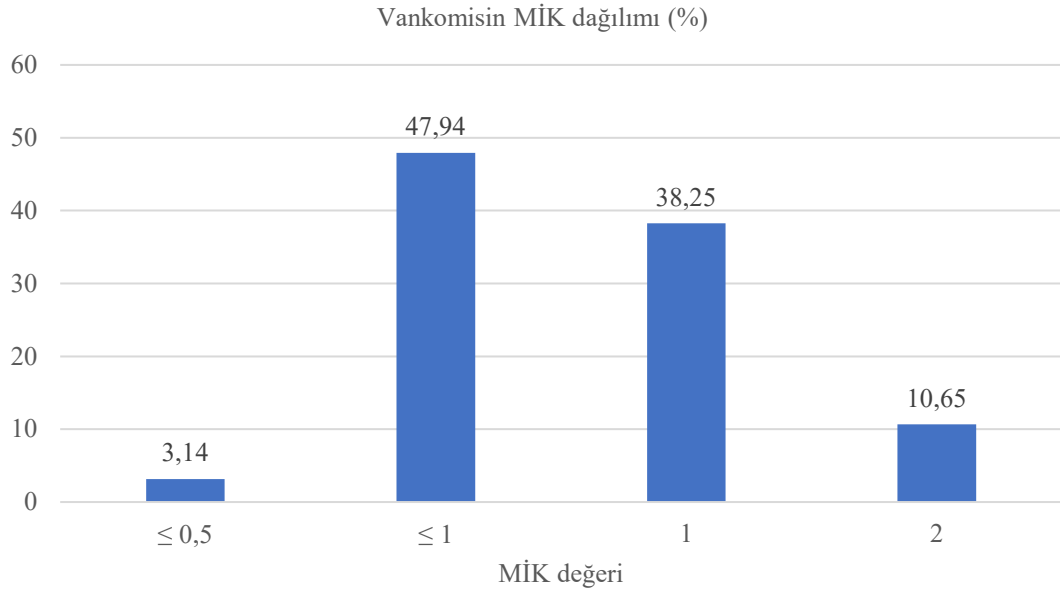
Yıl	Geometrik ortalama ($\mu\text{g/ml}$)	MİK50 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK90 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)	Duyarlılık (%)
2014 (n=18)	≤ 1	≤ 1	1	$\leq 1-2$	100
2015 (n=46)	≤ 1	1	2	$\leq 0,5-2$	100
2016 (n=34)	1	1	1	$\leq 1-2$	100
2017 (n=54)	1	1	1	1-2	100
2018 (n=56)	1	1	1	$\leq 0,5-1$	100
2019 (n=44)	≤ 1	≤ 1	2	$\leq 0,5-2$	100
2020 (n=35)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	$\leq 1-2$	100
2021 (n=41)	≤ 1	≤ 1	2	$\leq 1-2$	100
2022 (n=85)	≤ 1	≤ 1	2	$\leq 1-2$	100

Toplam (n=413)	≤ 1	1	2	≤ 0,5-2	100
---------------------------	------------	----------	----------	----------------	------------

Tablo 4.6. MRSA izolatlarında vankomisin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Vankomisin	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kan (n=115)	≤ 1	≤ 1	2	≤ 1-2
Püvy-yara (n=72)	≤ 1	1	2	≤ 0,5-2
Abse (n=54)	≤ 1	1	2	≤ 1-2
İdrar (n=35)	≤ 1	1	2	1-2
Trakeal aspirat (n=31)	≤ 1	1	1	≤ 0,5-1
Doku (n=30)	≤ 1	≤ 1	2	≤ 0,5-2
Balgam (n=30)	≤ 1	1	1	≤ 1-2
Eklem sıvısı (n=25)	≤ 1	1	1	≤ 1-2
Kateter (n=8)	≤ 1	1	2	≤ 1-2
Diğer (n=13)	≤ 1	1	2	≤ 0,5-2

Çalışmamızda vankomisin geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara ve klinik örnek türüne göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).



Grafik 4.5. Vankomisin MİK değerlerinin dağılımı (%)

Bu izolatların MİK değerlerinin dağılımının yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde 2015, 2016, 2017 ve 2018 yıllarında MİK değeri $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ve ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolat sayısının diğer yıllara göre daha düşük, 2020 yılında ise daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Vankomisin MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.5.2. Teikoplanin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 517 teikoplanin antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur. 2021 ve 2022 yıllarına ait birer izolat olmak üzere toplam 2 MRSA izolatında otomatize sistem ve gradiyent test ile teikoplanin MİK değeri 4 $\mu\text{g/ml}$ saptanmıştır. İki MRSA izolatı da kandan izole edilmiş olup doğrulama amacıyla referans laboratuvara gönderilmiştir.

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında teikoplanin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK₅₀, MİK₉₀ ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.7’de, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.8’de, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.6’da yer almaktadır.

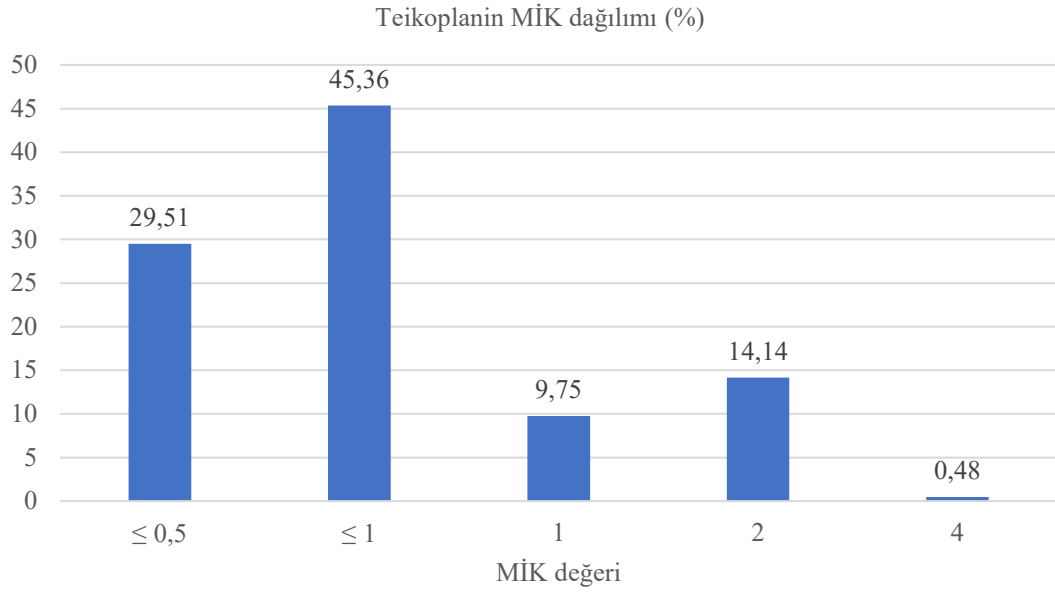
Tablo 4.7. MRSA izolatlarında teikoplanin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

Yıl	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)	Duyarlılık (%)
2014 (n=16)	≤ 1	≤ 0,5	2	≤ 0,5-≤ 1	100
2015 (n=46)	≤ 1	≤ 0,5	2	≤ 0,5-≤ 1	100
2016 (n=34)	2	≤0,5	≤0,5	≤ 0,5-1	100
2017 (n=54)	≤ 0,5	≤0,5	≤0,5	≤ 0,5-1	100
2018 (n=55)	2	≤0,5	≤0,5	≤ 0,5-1	100
2019 (n=43)	≤ 1	≤ 0,5	≤1	≤ 0,5-≤ 1	100
2020 (n=35)	≤ 1	≤1	2	≤ 1-2	100
2021 (n=42)	≤ 1	≤1	2	≤ 1-4	98,2
2022 (n=85)	≤ 1	≤1	≤1	≤ 1-4	98,9
Toplam (n=410)	≤ 1	≤0,5	≤1	≤ 0,5-4	99,6

Tablo 4.8. MRSA izolatlarında teikoplanin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Teikoplanin	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kan (n=116)	≤ 1	≤ 0,5	1	≤ 0,5-4
Pü-yara (n=72)	≤ 1	≤ 0,5	1	≤ 0,5-≤ 1
Abse (n=53)	≤ 1	≤ 0,5	1	≤ 0,5-≤ 1
İdrar (n=35)	≤ 1	≤ 0,5	2	≤ 0,5-2
Trakeal aspirat (n=30)	≤ 1	≤ 0,5	2	≤ 0,5-2
Doku (n=30)	≤ 1	≤ 0,5	≤ 1	≤ 0,5-≤ 1
Balgam (n=30)	≤ 1	≤ 0,5	≤ 1	≤ 0,5-≤ 1
Eklemler sıvısı (n=24)	≤ 1	≤ 0,5	1	≤ 0,5- 1
Kateter (n=8)	≤ 1	≤ 0,5	1	≤ 0,5- 1
Diğer (n=12)	≤ 1	≤ 0,5	1	≤ 0,5- 1

Çalışmamızda teikoplaninin geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara ve klinik örnek türüne göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.6. Teikoplanin MİK değerlerinin dağılımı (%)

Bu izolatların MİK değerlerinin dağılımının yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde 2014, 2015 ve 2016 yıllarında MİK değeri $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ve ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolat sayısının diğer yıllara göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Teikoplanin MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.5.3. Linezolid Duyarlılığı ve MİK Seyri

Toplam 517 MRSA izolatında linezolid antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları değerlendirildiğinde hiçbir yılda direnç saptanmadığı görülmüştür.

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında linezolid MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK₅₀, MİK₉₀ ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.9’da, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.10’da, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.7’de yer almaktadır.

Tablo 4.9. MRSA izolatlarında linezolid MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

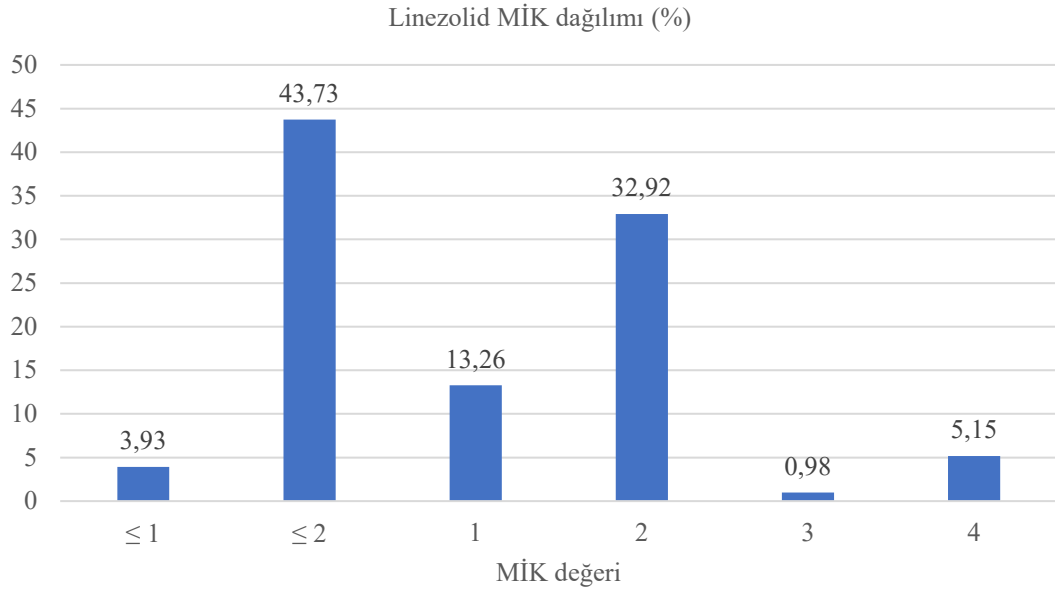
Yıl	Geometrik ortalama ($\mu\text{g/ml}$)	MİK ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MİK ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)	Duyarlılık (%)
2014 (n=18)	2	≤ 1	2	$\leq 1-2$	100
2015 (n=46)	2	≤ 1	2	$\leq 1-2$	100

2016 (n=35)	2	2	2	1-2	100
2017 (n=55)	2	2	2	1-2	100
2018 (n=56)	1	2	2	≤ 1-3	100
2019 (n=43)	≤ 2	≤ 2	4	≤ 2-4	100
2020 (n=31)	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2-4	100
2021 (n=38)	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2-4	100
2022 (n=85)	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 1-≤ 2	100
Toplam (n=407)	≤ 2	1	2	≤ 1-4	100

Tablo 4.10. MRSA izolatlarında linezolid MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Linezolid	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kan (n=110)	≤ 2	2	4	≤ 1-4
Pü-yara (n=71)	≤ 2	≤1	2	≤ 1-≤ 2
Abse (n=56)	≤ 2	1	2	≤ 1-≤ 2
İdrar (n=35)	≤ 2	1	2	≤ 1-≤ 2
Trakeal aspirat (n=31)	≤ 2	1	2	≤ 2-4
Doku (n=29)	≤ 2	≤ 2	2	≤ 1-2
Balgam (n=29)	≤ 2	1	2	≤ 1-2
Eklem sıvısı (n=25)	≤ 2	1	2	≤1-2
Kateter (n=8)	≤ 2	≤ 2	2	≤ 2-4
Diğer (n=13)	≤ 2	1	2	≤ 1-2

Çalışmamızda linezolidin geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara ve klinik örnek türüne göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.7. Linezolid MİK değerlerinin dağılımı

Bu izolatların MİK değerlerinin dağılımının yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde 2017 yılında 2 µg/ml ve daha küçük MİK değerlerine sahip izolatların sayısı diğer yıllara göre daha yüksek, 2019 yılında ise daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Linezolid MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.5.4. Daptomisin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 392 daptomisin antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.11’de yer almaktadır.

Tablo 4.11. MRSA izolatlarında yıllara göre daptomisin direnç oranı n(%)

Yıl	Daptomisin
2014 (n=18)	0 (0)
2015 (n=45)	0 (0)
2016 (n=33)	0 (0)
2017 (n=54)	0 (0)
2018 (n=55)	2 (3,6)
2019 (n=35)	2 (5,7)

2020 (n=31)	0 (0)
2021 (n=37)	1 (2,7)
2022 (n=84)	3 (3,6)
Toplam (n=392)	8 (2)

Daptomisin direncinde yıllar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Daptomisin direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.12’de yer almaktadır.

Tablo 4.12. MRSA izolatlarında örnek türüne göre daptomisin direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam(n)
Kan	1	106	0,9	107
Abse	0	52	0	52
Yara	2	66	2,9	68
İdrar	2	33	5,7	35
Doku	0	27	0	27
Balgam	1	27	3,6	28
Trakeal aspirat	0	30	0	30
Eklem sıvısı	2	22	8,3	24
Kateter	0	8	0	8
Toplam	8	384	2	392

Daptomisin için en yüksek direnç oranı eklem sıvısında en düşük direnç oranı ise kanda saptanmıştır. Ancak örnek türleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında daptomisin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.13’te, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.14’te, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.8’de yer almaktadır.

Tablo 4.13. MRSA izolatlarında daptomisin antibiyotiğinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

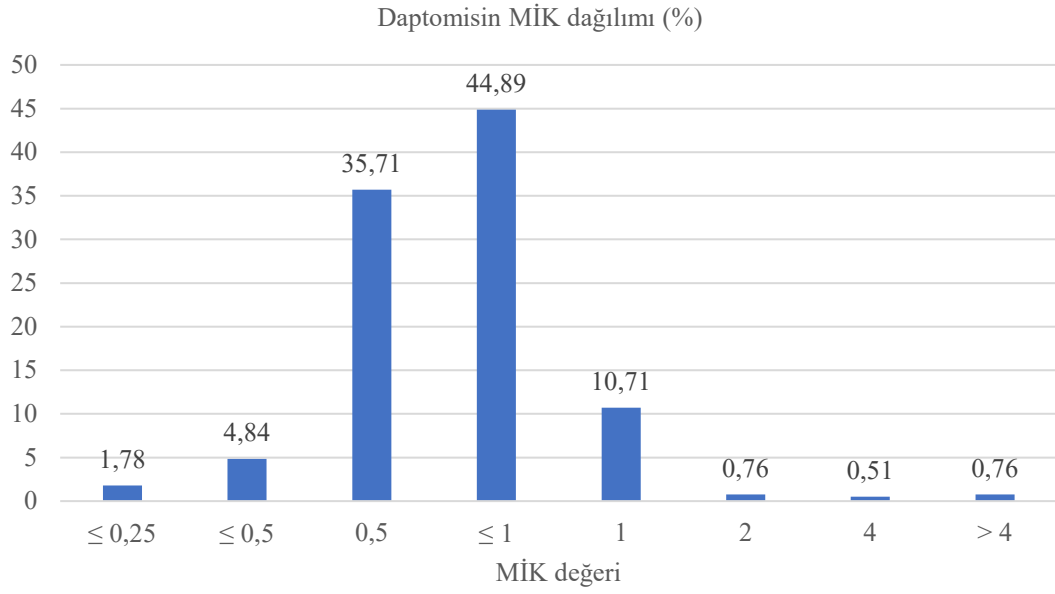
Yıl	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
2014 (n=18)	≤ 0,5	≤ 0,5	1	0,5-1
2015 (n=45)	0,5	≤ 0,5	1	≤ 0,25-1
2016 (n=33)	0,5	0,5	1	0,5-1
2017 (n=54)	0,5	0,5	1	≤ 1-1

2018 (n=88)	0,5	0,5	1	$\leq 0,25-2$
2019 (n=35)	≤ 1	≤ 1	0,5	$\leq 1->4$
2020 (n=31)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	$\leq 1-\leq 1$
2021 (n=37)	≤ 1	≤ 1	1	$\leq 1-2$
2022 (n=84)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	$\leq 1-2$
Toplam (n=392)	≤ 1	0,5	1	$\leq 0,25->4$

Tablo 4.14. MRSA izolatlarında daptomisin antibiyotiginin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Daptomisin	Geometrik ortalama ($\mu\text{g/ml}$)	MİK50 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK90 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)
Kan (n=107)	≤ 1	$\leq 0,5$	≤ 1	$\leq 0,25- 2$
Püy-yara (n=68)	≤ 1	1	1	$\leq 1- 2$
Abse (n=52)	≤ 1	0,5	1	$\leq 1- 1$
İdrar (n=35)	≤ 1	0,5	1	$\leq 1- 4$
Trakeal aspirat (n=30)	≤ 1	0,5	1	$\leq 1- 1$
Doku (n=27)	≤ 1	≤ 1	1	$\leq 1- 1$
Balgam (n=28)	≤ 1	0,5	1	$\leq 0,25- 2$
Eklemler sıvısı (n=24)	≤ 1	0,5	1	$\leq 1- >4$
Kateter (n=8)	≤ 1	≤ 1	1	$0,5-\leq 1$
Diğer (n=13)	≤ 1	0,5	≤ 1	$\leq 0,5-\leq 1$

Çalışmamızda daptomisin geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara ve klinik örnek türüne göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.8. Daptomisin MİK değerlerinin dağılımı

Daptomisin MİK değerlerinin dağılımının yıllara ve örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.5.5 Trimetoprim-Sülfametoksazol Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 517 trimetoprim-sülfametoksazol antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.15'te yer almaktadır.

Tablo 4.15. MRSA izolatlarında yıllara göre trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranı n(%)

Yıl	Trimetoprim-sülfametoksazol
2014 (n=39)	3 (7,7)
2015 (n=51)	6 (11,8)
2016 (n=40)	4 (10)
2017 (n=67)	5 (7,5)
2018 (n=61)	8 (13,1)
2019 (n=65)	11 (16,9)
2020 (n=44)	10 (22,7)
2021 (n=57)	18 (31,6)
2022 (n=93)	28 (30,1)
Toplam (n=517)	93 (18)

Trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranı incelendiğinde 2017 ve 2022 yıllarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre 2017'deki direnç oranının diğer yıllara göre düşük olduğu ($p=0.016$), 2022'deki direnç oranının ise diğer yıllara göre yüksek olduğu belirlenmiştir ($p\leq 0.001$).

Trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.16'da yer almaktadır.

Tablo 4.16. MRSA izolatlarında örnek türüne göre trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam(n)
Kan	31	109	22,1	140
Abse	14	55	20,3	69
Yara	10	75	11,8	85
İdrar	11	43	20,4	54
Doku	7	29	19,4	36
Balgam	5	27	15,6	32
Trakeal aspirat	5	40	11,1	45
Eklem sıvısı	5	24	17,2	29
Kateter	0	9	0	9
Toplam	93	424	18	517

Trimetoprim-sülfametoksazol için en yüksek direnç oranı kanda en düşük direnç oranı ise trakeal aspirat ve yara örneklerinde saptanmıştır. Dirençli izolat saptanmayan kateter değerlendirmeye alınmamıştır. Ancak örnek türleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında trimetoprim sülfametoksazol MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.17'de, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.18'de, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.9'da yer almaktadır.

Tablo 4.17. MRSA izolatlarında trimetoprim sülfametoksazol MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

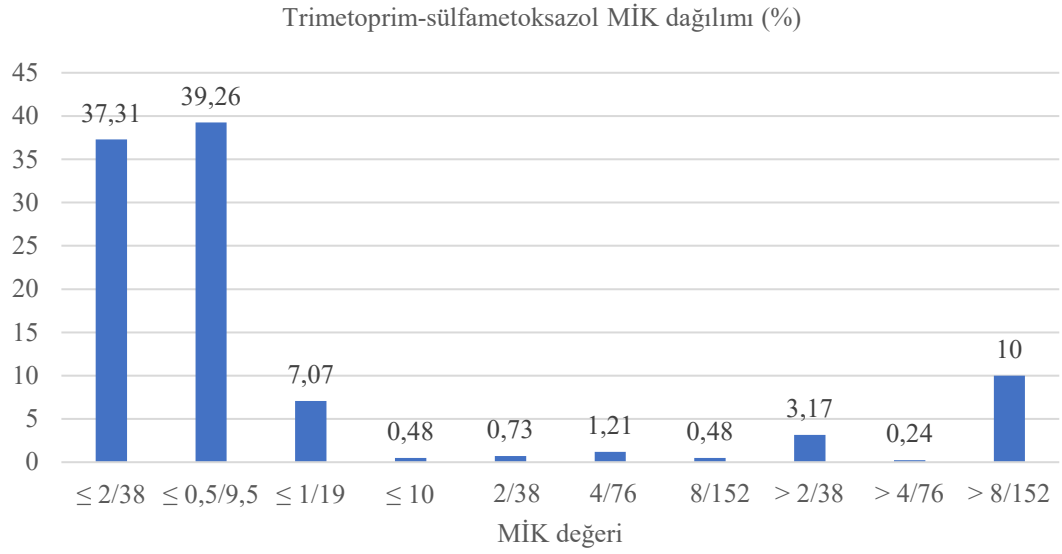
Yıl	Geometrik ortalama ($\mu\text{g/ml}$)	MİK50 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK90 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)
2014 (n=19)	$\leq 1/19$	$\leq 1/19$	≤ 10	$\leq 1/19 \rightarrow 4/76$
2015 (n=46)	$\leq 1/19$	$\leq 0,5/9,5$	$>2/38$	$\leq 0,5/9,5 \rightarrow 2/38$
2016 (n=33)	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5 \rightarrow 2/38$
2017 (n=54)	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5 \rightarrow 2/38$
2018 (n=54)	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5$	$>2/38$	$\leq 0,5/9,5 \rightarrow 2/38$

2019 (n=42)	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 2/38$	8/152	$\leq 2/38- 8/152$
2020 (n=36)	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 2/38$	>8/152	$\leq 2/38->8/152$
2021 (n=41)	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 2/38$	>8/152	$\leq 2/38->8/152$
2022 (n=85)	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 2/38$	>8/152	$\leq 2/38->8/152$
Toplam (n=410)	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 1/19$	$\leq 2/38->2/38$

Tablo 4.18. MRSA izolatlarında trimetoprim sülfametoksazol MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Trimetoprim sülfametoksazol	Geometrik ortalama ($\mu\text{g/ml}$)	MİK50 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK90 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)
Kan (n=112)	$\leq 2/38$	$\leq 1/19$	> 8/152	$\leq 2/38->2/38$
Pü-y-yara (n=71)	$\leq 2/38$	$\leq 0,5/9,5$	> 8/152	$\leq 2/38->2/38$
Abse (n=55)	$\leq 2/38$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 2/38->2/38$
İdrar (n=36)	$\leq 2/38$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 1/19$	$\leq 2/38->2/38$
Trakeal aspirat (n=30)	$\leq 2/38$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 1/19$	$\leq 2/38- 8/152$
Doku (n=30)	$\leq 2/38$	$\leq 2/38$	$\leq 1/19$	$\leq 2/38- >2/38$
Balgam (n=29)	$\leq 2/38$	$\leq 0,5/9,5$	>2/38	$\leq 2/38->2/38$
Eklem sıvısı (n=25)	$\leq 2/38$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 1/19$	$\leq 2/38- >8/152$
Kateter (n=8)	$\leq 2/38$	$\leq 2/38$	$\leq 0,5/9,5$	$\leq 0,5/9,5-\leq 2/38$
Diğer (n=14)	$\leq 2/38$	$\leq 0,5/9,5$	>4/76	$\leq 2/38->4/76$

Çalışmamızda trimetoprim-sülfametoksazolün MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Klinik örnek türüne göre incelendiğinde ise geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.9. Trimetoprim-sülfametoksazol MİK değerlerinin dağılımı

Bu izolatların MİK değerlerinin yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde MİK değeri 2/38 µg/ml ve üzerinde olan izolat sayısının 2022 yılında diğer yıllara göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Trimetoprim-sülfametoksazol MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.5.6. Eritromisin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 517 eritromisin antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.19’da yer almaktadır.

Tablo 4.19. MRSA izolatlarında yıllara göre eritromisin direnç oranı n(%)

Yıl	Eritromisin
2014 (n=39)	17 (43,6)
2015 (n=51)	25 (49)
2016 (n=40)	26 (65)
2017 (n=67)	39 (58,2)
2018 (n=61)	30 (49,2)
2019 (n=65)	31 (47,7)
2020 (n=44)	18 (40,9)

2021 (n=57)	28 (49,1)
2022 (n=93)	42 (45,2)
Toplam (n=517)	256 (49,5)

Eritromisin direncinde yıllar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Eritromisin direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.20’de yer almaktadır.

Tablo 4.20. MRSA izolatlarında örnek türüne göre eritromisin direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam(n)
Kan	70	70	50	140
Abse	27	42	39,1	69
Yara	41	44	48,2	85
İdrar	27	27	50	54
Doku	22	14	61,1	36
Balgam	19	13	59,4	32
Trakeal aspirat	26	19	57,8	45
Eklem sıvısı	9	20	31	29
Kateter	4	5	44,4	9
Toplam	256	261	49,5	517

Eritromisin için en yüksek direnç oranı doku, balgam ve trakeal aspiratta en düşük direnç oranı ise eklem sıvısında saptanmıştır. Doku, balgam ve trakeal aspirattaki direnç oranları eklem sıvısındaki direnç oranıyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında eritromisin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.21’de, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.22’de, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.10’da yer almaktadır.

Tablo 4.21. MRSA izolatlarında eritromisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

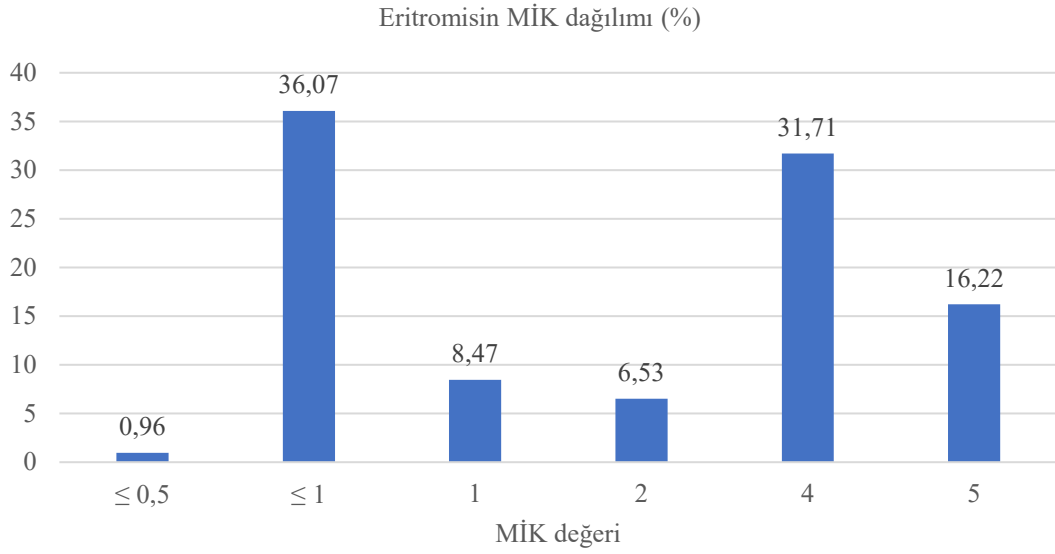
Yıl	Geometrik ortalama ($\mu\text{g/ml}$)	MİK50 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK90 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)
2014 (n=19)	$\leq 0,25$	0,5	>4	$\leq 0,25->4$
2015 (n=44)	$\leq 0,25$	1	>2	$\leq 0,25->2$
2016 (n=34)	$\leq 0,25$	>2	>2	$\leq 0,25->2$

2017 (n=55)	$\leq 0,25$	>4	>4	$\leq 0,25->4$
2018 (n=57)	$\leq 0,25$	0,5	>2	$\leq 0,25->2$
2019 (n=43)	$\leq 0,25$	0,5	>4	$\leq 0,25->4$
2020 (n=35)	$\leq 0,25$	1	>4	$\leq 0,25->4$
2021 (n=41)	$\leq 0,25$	1	>4	$\leq 0,25->4$
2022 (n=85)	$\leq 0,25$	1	>4	$\leq 0,25->4$
Toplam (n=413)	$\leq 0,25$	1	>2	$\leq 0,25->4$

Tablo 4.22. MRSA izolatlarında eritromisin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Eritromisin	Geometrik ortalama ($\mu\text{g/ml}$)	MİK50 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK90 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)
Kan (n=113)	$\leq 0,25$	4	>2	$\leq 0,25->2$
Pü-yara (n=72)	$\leq 0,25$	>2	>4	$\leq 0,25->4$
Abse (n=56)	$\leq 0,25$	0,5	>4	$\leq 0,25->4$
İdrar (n=35)	$\leq 0,25$	1	>2	$\leq 0,25->2$
Trakeal aspirat (n=31)	$\leq 0,25$	>2	>4	$\leq 0,25->4$
Doku (n=30)	$\leq 0,25$	>2	>4	$\leq 0,25->4$
Balgam (n=29)	$\leq 0,25$	>2	>4	$\leq 0,25->4$
Eklem sıvısı (n=25)	$\leq 0,25$	0,5	>2	$\leq 0,25->2$
Kateter (n=8)	$\leq 0,25$	4	>2	$\leq 0,25->2$
Diğer (n=14)	$\leq 0,25$	>2	>4	$\leq 0,25->4$

Çalışmamızda eritromisinin geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara ve klinik örnek türüne göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.10. Eritromisin MİK değerlerinin dağılımı

Eritromisin MİK değerlerinin dağılımının yıllara ve örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.5.7. Klindamisin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 517 klindamisin antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.23'te yer almaktadır.

Tablo 4.23. MRSA izolatlarında yıllara göre klindamisin direnç oranı n(%)

Yıl	Klindamisin
2014 (n=39)	14 (35,9)
2015 (n=51)	5 (9,8)
2016 (n=40)	7 (17,5)
2017 (n=67)	7 (10,4)
2018 (n=61)	11 (18)
2019 (n=65)	10 (15,4)
2020 (n=44)	10 (22,7)
2021 (n=57)	14 (24,6)
2022 (n=93)	7 (7,5)
Toplam (n=517)	85 (16,4)

Çalışmamızda dokuz yılda İMLSB direnci tespit edilen MRSA izolat sayısı 69 (%13,34)'dur.

Klindamisin direnç oranı incelendiğinde 2014 ve 2022 yıllarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre 2014 yılındaki direnç oranının diğer yıllara göre yüksek olduğu ($p<0.001$), 2022 yılındaki direnç oranının ise diğer yıllara göre düşük olduğu belirlenmiştir ($p\leq 0.001$).

Klindamisin direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.24'te yer almaktadır.

Tablo 4.24. MRSA izolatlarında örnek türüne göre klindamisin direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam
Kan	16	124	11,4	140
Abse	9	60	13	69
Yara	12	73	14,1	85
İdrar	14	40	25,9	54
Doku	12	24	33,3	36
Balgam	2	30	6,3	32
Trakeal aspirat	8	37	17,8	45
Eklem sıvısı	6	23	20,7	29
Kateter	1	8	11,1	9
Toplam	85	432	16,4	517

Klindamisin için en yüksek direnç oranı doku ve idrarda en düşük direnç oranı ise balgamda saptanmıştır. Balgama göre doku ve idrardaki direnç oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında klindamisin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.25'te, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.26'da, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.11'de yer almaktadır.

Tablo 4.25. MRSA izolatlarında klindamisin antibiyotiğinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

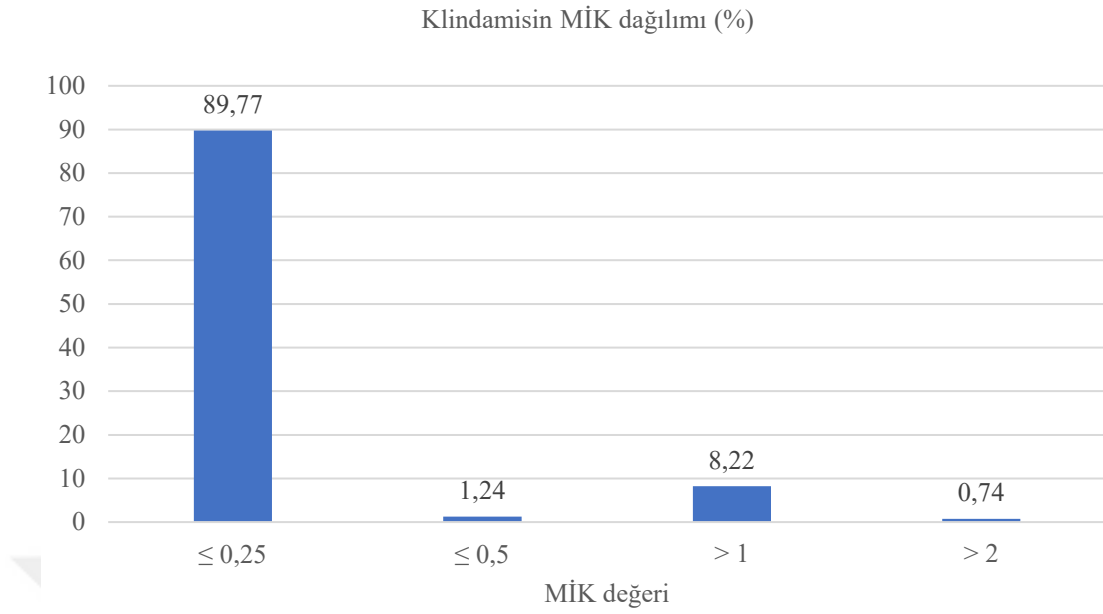
Yıl	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
2014 (n=18)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	>2	$\leq 0,25->2$
2015 (n=45)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25->2$
2016 (n=34)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	>1	$\leq 0,25->1$

2017 (n=54)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25->1
2018 (n=55)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
2019 (n=42)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25->1
2020 (n=31)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
2021 (n=39)	≤ 0,25	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25->1
2022 (n=83)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25->1
Toplam (n=401)	≤ 0,25	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25->2

Tablo 4.26. MRSA izolatlarında klindamisin antibiyotiğinin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Klindamisin	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kan (n=109)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25->1
Püy-yara (n=70)	≤ 0,25	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25->1
Abse (n=54)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25->1
İdrar (n=34)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
Trakeal aspirat (n=30)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25->1
Doku (n=29)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->2
Balgam (n=29)	≤ 0,25	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25->2
Eklemler sıvısı (n=25)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
Kateter (n=8)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25->1
Diğer (n=13)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1

Çalışmamızda klindamisin geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara ve klinik örnek türüne göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.11. Klindamisin MİK değerlerinin dağılımı

Klindamisin MİK değerlerinin dağılımının yıllara ve örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.5.8. Gentamisin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 517 gentamisin antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.27’de yer almaktadır.

Tablo 4.27. MRSA izolatlarında yıllara göre gentamisin direnç oranı n(%)

Yıl	Gentamisin
2014 (n=39)	12 (30,8)
2015 (n=51)	23 (45,1)
2016 (n=40)	8 (20)
2017 (n=67)	19 (28,4)
2018 (n=61)	7 (11,5)
2019 (n=65)	18 (27,7)
2020 (n=44)	15 (34,1)
2021 (n=57)	22 (38,6)

2022 (n=93)	17 (18,3)
Toplam (n=517)	141 (27,3)

Gentamisin direnç oranı incelendiğinde 2015, 2018, 2021 ve 2022 yıllarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre 2015 ve 2021 yıllarındaki direnç oranının diğer yıllara göre yüksek olduğu ($p=0.003$, $p=0.046$), 2018 ve 2022 yılındaki direnç oranının ise diğer yıllara göre düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0.004$, $p=0.028$).

Gentamisin direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.28’de yer almaktadır.

Tablo 4.28. MRSA izolatlarında örnek türüne göre gentamisin direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam(n)
Kan	41	99	29,3	140
Abse	17	52	24,6	69
Yara	16	69	18,8	85
İdrar	16	38	29,6	54
Doku	16	20	44,4	36
Balgam	6	26	18,8	32
Trakeal aspirat	18	27	40	45
Eklem sıvısı	5	24	17,2	29
Kateter	1	8	11,1	9
Toplam	141	376	27,3	517

Gentamisin için en yüksek direnç oranı dokuda en düşük direnç oranı sırasıyla kateter, eklem sıvısı, yara ve balgam örneklerinde saptanmıştır. Dokudaki direnç oranı eklem sıvısı, yara ve balgama göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Kateter örnek sayısı az olduğu için değerlendirilmeye alınmamıştır.

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında gentamisin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.29’da, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.30’da, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.12’de yer almaktadır.

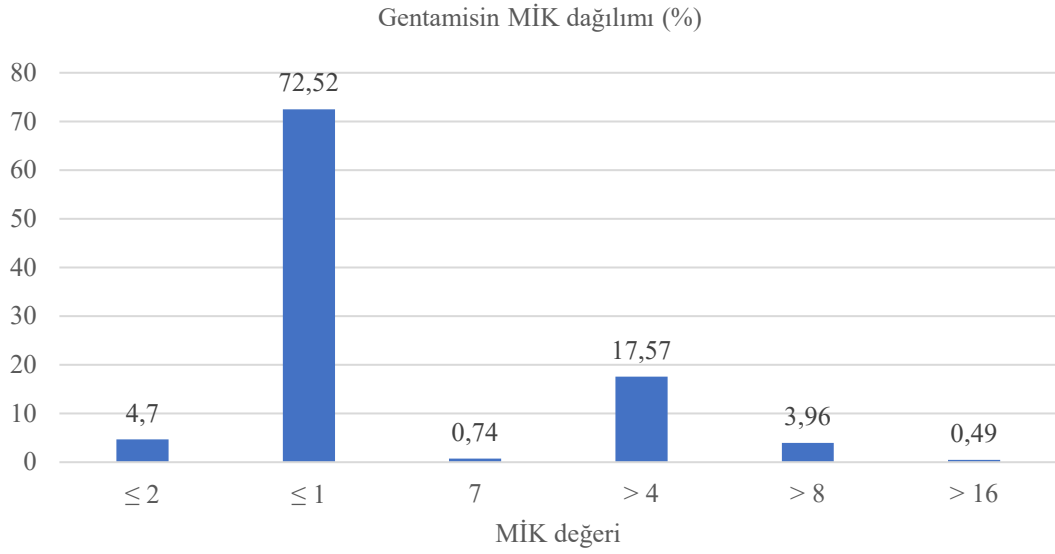
Tablo 4.29. MRSA izolatlarında gentamisin antibiyotiğinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

Yıl	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
2014 (n=18)	≤ 2	≤ 2	>8	≤ 2->16
2015 (n=44)	≤ 1	>4	>8	≤ 0,25->8
2016 (n=34)	≤ 1	≤ 1	≤ 2	≤ 1-≤ 2
2017 (n=54)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 1->4
2018 (n=56)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1->16
2019 (n=42)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 1->4
2020 (n=31)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 1->4
2021 (n=41)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 1->4
2022 (n=84)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 1->4
Toplam (n=404)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 0,25->16

Tablo 4.30. MRSA izolatlarında gentamisin antibiyotiğinin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Gentamisin	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kan (n=109)	≤ 1	≤ 1	≤ 2	≤ 1- >16
Püy-yara (n=71)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 1- >4
Abse (n=53)	≤ 1	≤ 1	≤ 2	≤ 1- >4
İdrar (n=35)	≤ 1	≤ 1	≤ 2	≤ 1- >16
Trakeal aspirat (n=30)	≤ 1	≤ 1	>8	≤ 1- >8
Doku (n=30)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 1- >4
Balgam (n=30)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 1- >4
Eklem sıvısı (n=25)	≤ 1	≤ 1	≤ 2	≤ 1- >4
Kateter (n=8)	≤ 1	≤ 1	>4	≤ 1- >4
Diğer (n=13)	≤ 1	≤ 1	≤ 2	≤ 1- >4

Çalışmamızda gentamisinin MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.059$). Klinik örnek türüne göre incelendiğinde ise geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.12. Gentamisin MİK değerlerinin dağılımı

Bu izolatların MİK değerlerinin dağılımının yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde 2015 yılında MİK değeri ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolat sayısının diğer yıllara göre daha düşük, 2022 yılında ise daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Gentamisin MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.5.9. Tetrasiklin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 406 tetrasiklin antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.31’de yer almaktadır.

Tablo 4.31. MRSA izolatlarında yıllara göre tetrasiklin direnç oranı n(%)

Yıl	Tetrasiklin
2014 (n=18)	13 (72,2)
2015 (n=43)	34 (79,1)
2016 (n=34)	28 (82,4)
2017 (n=55)	17 (30,9)
2018 (n=56)	28 (50)
2019 (n=43)	21 (48,8)
2020 (n=31)	6 (19,4)

2021 (n=41)	7 (17,1)
2022 (n=85)	36 (42,4)
Toplam (n=406)	190 (46,8)

Tetrasiklin direnç oranı incelendiğinde 2014, 2015, 2016, 2020 ve 2021 yıllarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre 2014, 2015 ve 2016'daki direnç oranının diğer yıllara göre yüksek olduğu ($p=0.027$, $p<0.001$, $p<0.001$), 2020 ve 2021'deki direnç oranının ise diğer yıllara göre düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0.001$, $p<0.001$).

Tetrasiklin direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.32'de yer almaktadır.

Tablo 4.32. MRSA izolatlarında örnek türüne göre tetrasiklin direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam(n)
Kan	49	61	44,5	110
Abse	20	33	37,7	53
Yara	37	35	51,4	72
İdrar	16	19	45,7	35
Doku	18	12	60	30
Balgam	15	15	50	30
Trakeal aspirat	16	15	51,6	31
Eklemler sıvısı	8	16	33,3	24
Kateter	3	5	37,5	8
Toplam	190	216	46,8	406

Tetrasiklin için en yüksek direnç oranı dokuda en düşük direnç oranı ise eklem sıvısında saptanmıştır. Ancak örnek türleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında tetrasiklin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.33'te, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.34'te, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.13'te yer almaktadır.

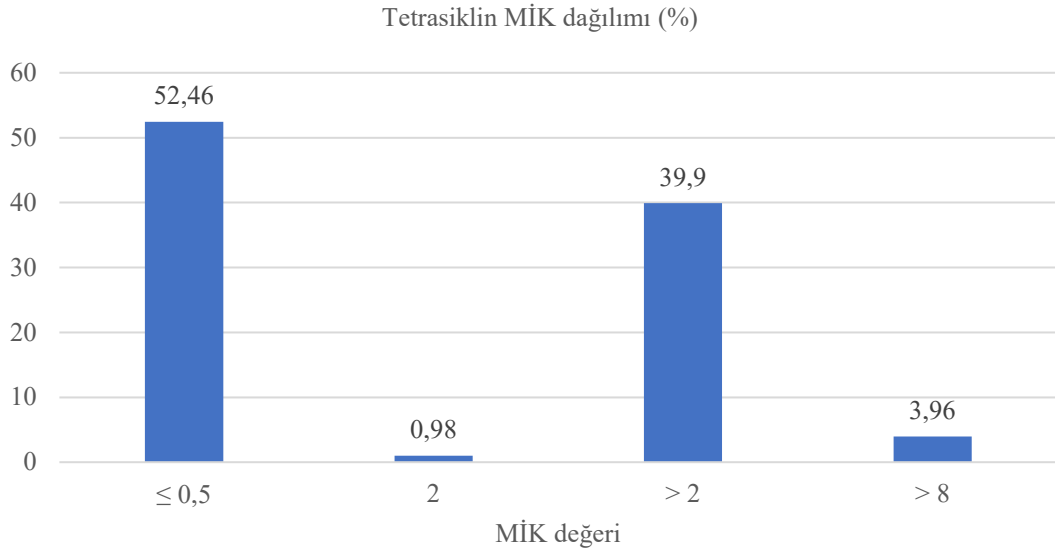
Tablo 4.33. MRSA izolatlarında tetrasiklin antibiyotiğinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

Yıl	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
2014 (n=18)	≤ 0,5	>8	>8	≤ 0,5->8
2015 (n=43)	≤ 0,5	>2	>8	≤ 0,5->8
2016 (n=34)	≤ 0,5	>2	>2	≤ 0,5->2
2017 (n=55)	≤ 0,5	≤ 0,5	>2	≤ 0,5->2
2018 (n=56)	≤ 0,5	>2	>2	≤ 0,5->2
2019 (n=43)	≤ 0,5	≤ 0,5	>2	≤ 0,5->2
2020 (n=31)	≤ 0,5	≤ 0,5	>2	≤ 0,5->2
2021 (n=41)	≤ 0,5	≤ 0,5	2	≤ 0,5->2
2022 (n=85)	≤ 0,5	≤ 0,5	>2	≤ 0,5->2
Toplam (n=406)	≤ 0,5	≤0,5	>2	≤ 0,5->8

Tablo 4.34. MRSA izolatlarında tetrasiklin antibiyotiğinin MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı

Tetrasiklin	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kan (n=110)	≤ 0,5	≤ 0,5	> 2	≤ 0,5->8
Pü-yara (n=72)	≤ 0,5	> 2	> 2	≤ 0,5->8
Abse (n=53)	≤ 0,5	≤ 1	≤ 2	≤ 1- >2
İdrar (n=35)	≤ 0,5	≤ 0,5	2	≤ 0,5- >8
Trakeal aspirat (n=31)	≤ 0,5	> 2	>8	≤ 0,5- >8
Doku (n=30)	≤ 0,5	> 2	> 2	≤ 0,5- >8
Balgam (n=30)	≤ 0,5	2	> 2	≤ 0,5- >8
Eklemler sıvısı (n=24)	≤ 0,5	≤ 0,5	> 2	≤ 0,5- >8
Kateter (n=8)	≤ 0,5	≤ 1	2	≤ 0,5-2
Diğer (n=13)	≤ 0,5	2	> 2	≤ 0,5- >8

Çalışmamızda tetrasiklinin geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara ve klinik örnek türüne göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.13. Tetrasiklin MİK değerlerinin dağılımı

Bu izolatların MİK değerlerinin dağılımının yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde 2014, 2015 ve 2016 yıllarında MİK değeri ≤ 2 µg/ml olan MRSA izolat sayısının diğer yıllara göre daha yüksek, 2017, 2020 ve 2021 yıllarında ise daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Tetrasiklin MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.5.10. Tigesiklin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 193 tigesiklin antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.35'te yer almaktadır.

Tablo 4.35. MRSA izolatlarında yıllara göre tigesiklin direnç oranı n(%)

Yıl	Tigesiklin
2014 (n=1)	0 (0)
2015 (n=43)	0 (0)
2016 (n=34)	0 (0)
2017 (n=54)	1 (1,9)
2018 (n=55)	1 (1,8)
2019 (n=6)	0

2020 (n=0)	*
2021 (n=0)	*
2022 (n=0)	*
Toplam (n=193)	2 (1)

*çalışılmamıştır

Tigesiklin direnç oranlarında yıllar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tigesiklin direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.36'da yer almaktadır.

Tablo 4.36. MRSA izolatlarında örnek türüne göre tigesiklin direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam(n)
Kan	1	47	2,1	48
Abse	0	25	0	25
Yara	1	34	2,9	35
İdrar	0	19	0	19
Doku	0	19	0	19
Balgam	0	9	0	9
Trakeal aspirat	0	18	0	18
Eklem sıvısı	0	12	0	12
Kateter	0	2	0	2
Toplam	2	191	1	193

Tigesiklin için sadece iki örnekte direnç saptanmıştır. Bu örneklerin biri yara diğeri kan örneğidir. Bu iki örnek türü dışındaki örneklerde direnç saptanmamıştır. Ancak örnek türleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında tigesiklin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.37'de, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.38'de, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.14'te yer almaktadır.

Tablo 4.37. MRSA izolatlarında tigesiklin antibiyotiğinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

Yıl	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
2014 (n=1)	≤ 0,12	≤0,12	≤0,12	≤ 0,12-≤ 0,12
2015 (n=43)	≤ 0,25	≤0,25	≤0,5	≤ 0,25-≤ 0,5
2016 (n=34)	≤ 0,25	≤0,25	≤0,25	≤ 0,25-0,5

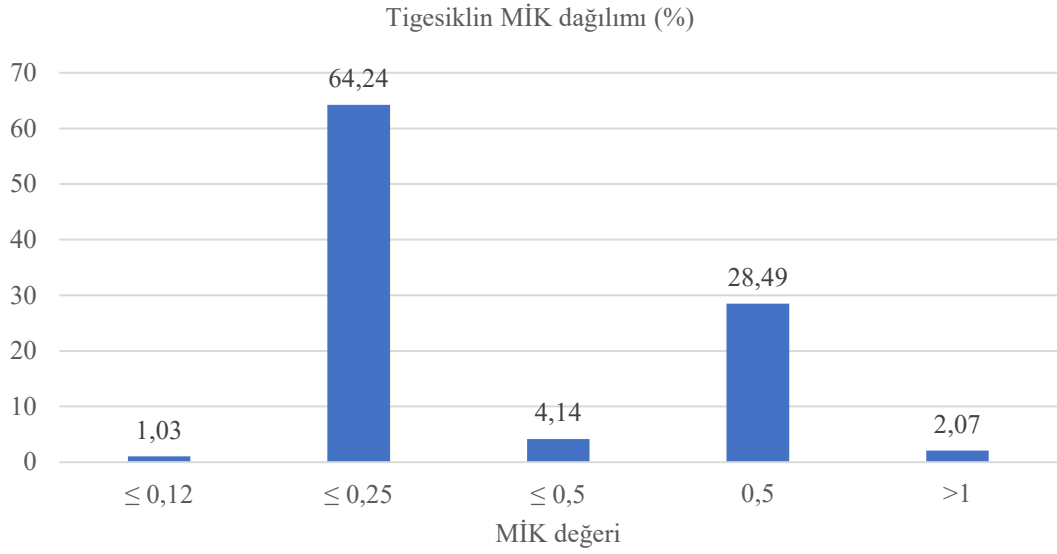
2017 (n=54)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25 \rightarrow 1$
2018 (n=5)	0,5	0,5	0,5	0,5 $\rightarrow$ 1
2019 (n=6)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25 \leq 0,25$
2020 (n=0)	*	*	*	*
2021 (n=0)	*	*	*	*
2022 (n=0)	*	*	*	*
Toplam (n=193)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	0,5	$\leq 0,12 \rightarrow 1$

*çalışılmamıştır

Tablo 4.38. MRSA izolatlarında tigesiklin antibiyotiğinin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Tigesiklin	Geometrik ortalama ($\mu\text{g/ml}$)	MİK50 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK90 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)
Kan (n=48)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	0,5	$\leq 0,25 \rightarrow 1$
Pü-yara (n=25)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	0,5	$\leq 0,25 \rightarrow 1$
Abse (n=25)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	0,5	$\leq 0,25-0,5$
İdrar (n=19)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	0,5	$\leq 0,25-0,5$
Trakeal aspirat (n=18)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	0,5	$\leq 0,25-0,5$
Doku (n=19)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	0,5	$\leq 0,25-0,5$
Balgam (n=19)	$\leq 0,25$	0,5	0,5	$\leq 0,25-0,5$
Eklemler sıvısı (n=12)	$\leq 0,25$	0,5	0,5	$\leq 0,25-0,5$
Kateter (n=2)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25 \leq 0,25$
Diğer (n=6)	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	0,5	$\leq 0,25-0,5$

Çalışmamızda tigesiklinin MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Geometrik ortalama değeri ise 2018 yılında diğer yıllara göre daha yüksek olarak değerlendirilmiştir ($p<0.05$). Klinik örnek türüne göre incelendiğinde ise geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.14. Tigesiklin MİK değerlerinin dağılımı

Tigesiklin MİK değerlerinin dağılımının yıllara göre olan farklılığın incelenmesinde dirençli izolat sayısı çok düşük olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Tigesiklin MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.5.11. Rifampisin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 329 rifampisin antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.39’da yer almaktadır.

Tablo 4.39. MRSA izolatlarında yıllara göre rifampisin direnç oranı n(%)

Yıl	Rifampisin
2014 (n=18)	13 (72,2)
2015 (n=41)	24 (58,5)
2016 (n=22)	11 (50)
2017 (n=38)	12 (31,6)
2018 (n=37)	11 (29,7)
2019 (n=26)	7 (26,9)
2020 (n=31)	7 (22,6)

2021 (n=36)	9 (25)
2022 (n=80)	9 (11,3)
Toplam (n=329)	103 (31,3)

Rifampisin direnç oranı incelendiğinde 2014,2015,2016 ve 2022 yıllarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre 2014,2015 ve 2016 yıllarındaki direnç oranının diğer yıllara göre yüksek olduğu ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.045$) ve 2022 yılındaki direnç oranının ise diğer yıllara göre düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$).

Rifampisin direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.40'ta yer almaktadır.

Tablo 4.40. MRSA izolatlarında örnek türüne göre rifampisin direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam(n)
Kan	29	61	32,2	90
Abse	7	34	17,1	41
Yara	21	41	33,9	62
İdrar	9	19	32,1	28
Doku	11	13	45,8	24
Balgam	4	16	20	20
Trakeal aspirat	12	13	48	25
Eklemler sıvısı	7	15	31,8	22
Kateter	2	3	40	5
Toplam	103	226	31,3	329

Rifampisin için en yüksek direnç oranı doku ve trakeal aspiratta en düşük direnç oranı ise absede saptanmıştır. Doku ve trakeal aspirat örneklerindeki direnç oranı absede göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında rifampisin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.41'de, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.42'de, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.15'te yer almaktadır.

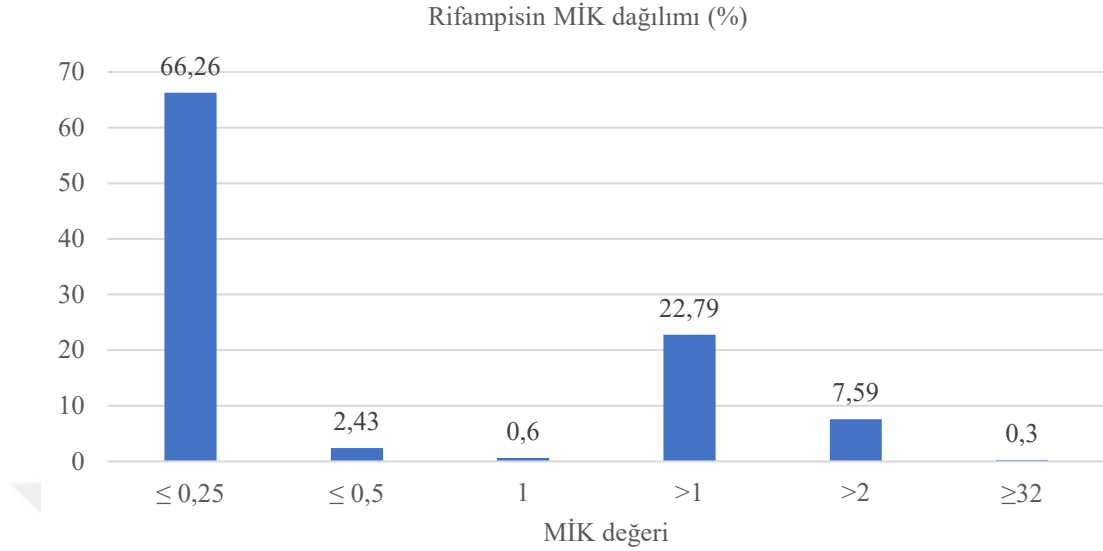
Tablo 4.41. MRSA izolatlarında rifampisin antibiyotiğinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

Yıl	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
2014 (n=18)	>2	> 2	>2	≤ 0,5->32
2015 (n=41)	≤ 0,25	> 1	>2	≤ 0,25->2
2016 (n=22)	≤ 0,25	1	>1	≤ 0,25->1
2017 (n=38)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
2018 (n=37)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
2019 (n=26)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
2020 (n=31)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
2021 (n=36)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
2022 (n=80)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25->1
Toplam (n=329)	≤ 0,25	≤ 0,25	>1	≤ 0,25-≥32

Tablo 4.42. MRSA izolatlarında rifampisin antibiyotiğinin MİK değerlerinin örneklerle göre dağılımı

Rifampisin	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kan (n=90)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,5	≤ 0,25->2
Pü-yara (n=62)	≤ 0,25	≤ 0,25	> 2	≤ 0,25->2
Abse (n=41)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,5	≤ 0,25->2
İdrar (n=28)	≤ 0,25	≤ 0,25	> 2	≤ 0,25-≥32
Trakeal aspirat (n=25)	≤ 0,25	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25->2
Doku (n=24)	≤ 0,25	1	> 1	≤ 0,25->2
Balgam (n=20)	≤ 0,25	≤ 0,25	> 2	≤ 0,25->2
Eklemler sıvısı (n=22)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,5	≤ 0,25->2
Kateter (n=5)	≤ 0,25	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25->1
Diğer (n=12)	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,5	≤ 0,25->2

Çalışmamızda rifampisin MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Geometrik ortalama değerinin ise 2014 yılında diğer yıllara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Klinik örnek türüne göre incelendiğinde ise geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.15. Rifampisin MİK değerlerinin dağılımı

Bu izolatların MİK değerlerinin dağılımının yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde 2014, 2015 ve 2016 yıllarında MİK değeri ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolat sayısının diğer yıllara göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Rifampisin MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.5.12. Fusidik Asit Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 354 fusidik asit antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.43'te yer almaktadır.

Tablo 4.43. MRSA izolatlarında yıllara göre fusidik asit direnç oranı n(%)

Yıl	Fusidik Asit
2014 (n=1)	0 (0)
2015 (n=24)	3 (12,5)
2016 (n=34)	1 (2,9)
2017 (n=54)	10 (18,5)
2018 (n=55)	9 (16,4)

2019 (n=34)	3 (8,8)
2020 (n=31)	7 (22,6)
2021 (n=38)	14 (36,8)
2022 (n=83)	13 (15,7)
Toplam (n=354)	60 (16,9)

Fusidik asit direnç oranı incelendiğinde 2016 ve 2021 yıllarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre 2016 yılındaki direnç oranının diğer yıllara göre düşük olduğu ($p=0.021$) ve 2021 yılındaki direnç oranının ise diğer yıllara göre yüksek olduğu belirlenmiştir ($p\leq 0.001$).

Fusidik asit direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.44'te yer almaktadır.

Tablo 4.44. MRSA izolatlarında örnek türüne göre fusidik asit direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam(n)
Kan	20	77	20,6	97
Abse	6	38	13,6	44
Yara	12	56	17,6	68
İdrar	7	23	23,3	30
Doku	4	21	16	25
Balgam	3	22	12	25
Trakeal aspirat	1	23	4,2	24
Eklem sıvısı	3	18	14,3	21
Kateter	3	5	37,5	8
Toplam	60	294	16,9	354

Fusidik asit için en yüksek direnç oranı kateter örneklerinde en düşük direnç oranı ise trakeal aspiratta saptanmıştır. Kateter örneğindeki direnç oranının trakeal aspirattaki direnç oranına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında fusidik asit MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.45'te, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.46'da, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.16'da yer almaktadır.

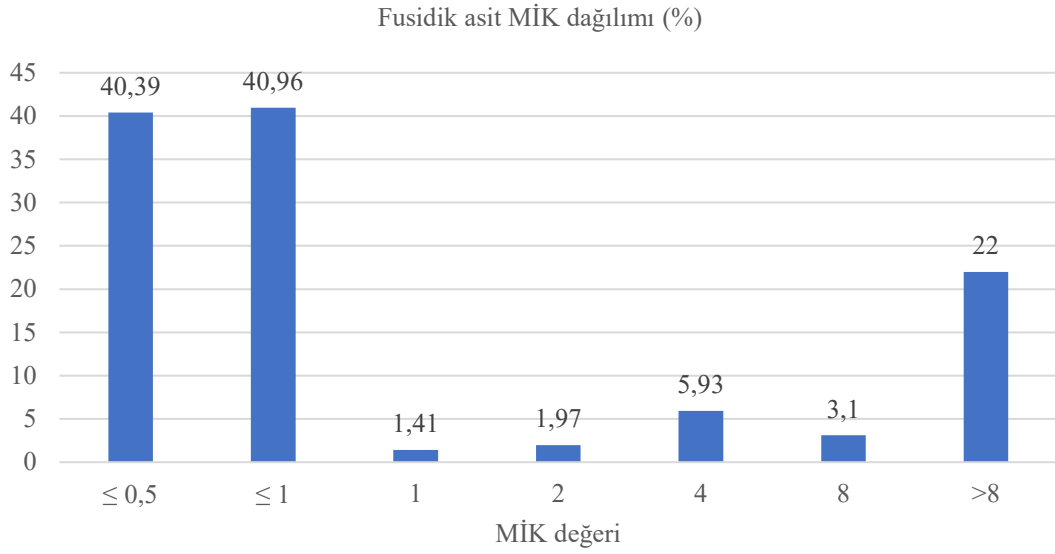
Tablo 4.45. MRSA izolatlarında fusidik asit antibiyotiğinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

Yıl	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
2014 (n=1)	≤ 0,5	≤0,5	≤0,5	≤ 0,5-≤ 0,5
2015 (n=24)	≤ 0,5	≤0,5	≤0,5	≤ 0,5-8
2016 (n=34)	≤ 0,5	≤0,5	1	1-2
2017 (n=54)	>8	≤0,5	≤0,5	1-2
2018 (n=55)	≤ 0,5	≤0,5	≤0,5	1-2
2019 (n=44)	≤ 1	≤0,5	≤1	≤ 0,5-≤ 1
2020 (n=31)	≤ 1	≤1	>8	≤ 1->8
2021 (n=38)	≤ 1	≤1	8	≤ 1->8
2022 (n=83)	≤ 1	≤1	4	≤ 1->8
Toplam (n=354)	≤ 1	≤1	≤1	≤ 0,5->8

Tablo 4.46. MRSA izolatlarında fusidik asit antibiyotiğinin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Fusidik asit	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kan (n=97)	≤ 1	≤ 0,5	4	≤ 0,5-4
Püy-yara (n=68)	≤ 1	≤ 0,5	8	≤ 0,5-8
Abse (n=44)	≤ 1	≤ 0,5	4	≤ 0,5-4
İdrar (n=30)	≤ 1	≤ 0,5	8	≤ 0,5-8
Trakeal aspirat (n=24)	≤ 1	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5-2
Doku (n=25)	≤ 1	≤ 0,5	≤ 1	≤ 0,5-4
Balgam (n=25)	≤ 1	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5-2
Eklem sıvısı (n=21)	≤ 1	≤ 0,5	> 8	≤ 0,5->8
Kateter (n=8)	≤ 1	≤ 0,5	4	≤ 0,5-4
Diğer (n=12)	≤ 1	≤ 0,5	2	≤ 0,5-2

Çalışmamızda fusidik asitin geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara ve klinik örnek türüne göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.16. Fusidik asit MİK değerlerinin dağılımı

Bu izolatların MİK değerlerinin dağılımının yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde 2021 yılında MİK değeri ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolat sayısının diğer yıllara göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Fusidik asit MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.5.13. Kinupristin-dalfopristin Duyarlılığı ve MİK Seyri

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında toplam 214 kinupristin-dalfopristin antimikrobiyal duyarlılık test sonucu mevcuttur ve direnç oranı tablo 4.47’de yer almaktadır.

Tablo 4.47. MRSA izolatlarında yıllara göre kinupristin-dalfopristin direnç oranı n(%)

Yıl	Kinupristin-dalfopristin
2014 (n=18)	0 (0)
2015 (n=45)	1 (2,2)
2016 (n=35)	2 (5,7)
2017 (n=55)	1 (1,8)
2018 (n=55)	1 (1,8)
2019 (n=6)	0 (0)
2020 (n=0)	*

2021 (n=0)	*
2022 (n=0)	*
Toplam (n=214)	5 (2,3)

*çalışılmamıştır

Kinupristin-dalfopristin direncinde yıllar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kinupristin-dalfopristin direnç oranının örnek türüne göre dağılımı tablo 4.48'de yer almaktadır.

Tablo 4.48. MRSA izolatlarında örnek türüne göre kinupristin-dalfopristin direnç oranı

Örnek türü	dirençli (n)	duyarlı (n)	direnç yüzdesi (%)	toplam(n)
Kan	2	52	3,7	54
Abse	0	31	0	31
Yara	1	32	3	33
İdrar	0	19	0	19
Doku	0	11	0	11
Balgam	0	17	0	17
Trakeal aspirat	1	22	4,3	23
Eklem sıvısı	0	16	0	16
Kateter	1	2	33,3	3
Diğer	0	7	0	7
Toplam	5	209	2,3	214

Kinupristin-dalfopristin için sadece 5 örnekte direnç saptanmıştır. Bu örnekler kan, yara, trakeal aspirat ve kateter örneğidir. Bu 4 örnek türü dışındaki örneklerde direnç saptanmamıştır. Ancak örnek türleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarında kinupristin-dalfopristin MİK değerlerinden hesaplanan geometrik ortalama, MİK50, MİK90 ve MİK aralığı değerlerinin yıllara göre dağılımı tablo 4.49'da, örnek türlerine göre dağılımı tablo 4.50'de, MİK değerlerinin dağılımı ise grafik 4.17'de yer almaktadır.

Tablo 4.49. MRSA izolatlarında kinupristin-dalfopristin antibiyotikinin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

Yıl	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
2014 (n=18)	≤ 0,5	1	1	≤ 0,5-1
2015 (n=45)	≤ 0,5	≤0,5	1	≤ 0,5->2

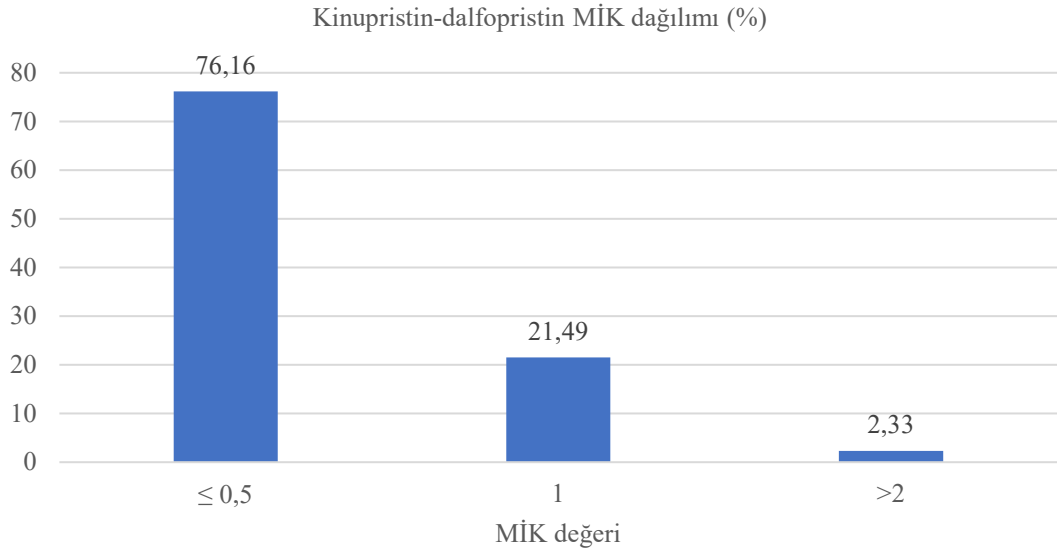
2016 (n=35)	≤ 0,5	≤0,5	1	≤ 0,5->2
2017 (n=55)	≤ 0,5	≤0,5	1	≤ 0,5->2
2018 (n=55)	≤ 0,5	≤0,5	1	≤ 0,5->2
2019 (n=6)	≤ 0,5	≤0,5	≤0,5	≤ 0,5-≤ 0,5
2020 (n=0)	*	*	*	*
2021 (n=0)	*	*	*	*
2022 (n=0)	*	*	*	*
Toplam (n=214)	≤ 0,5	≤0,5	1	≤ 0,5->2

*çalışılmamıştır

Tablo 4.50. MRSA izolatlarında kinupristin-dalfopristin antibiyotiğinin MİK değerlerinin örneklere göre dağılımı

Kinupristin- Dalfopristin	Geometrik ortalama (µg/ml)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kan (n=54)	≤ 0,5	≤ 0,5	1	≤ 0,5->2
Püy-yara (n=33)	≤ 0,5	≤ 0,5	1	≤ 0,5->2
Abse (n=31)	≤ 0,5	≤ 0,5	1	≤ 0,5- 1
İdrar (n=19)	≤ 0,5	≤ 0,5	1	≤ 0,5- 1
Trakeal aspirat (n=23)	≤ 0,5	≤ 0,5	1	≤ 0,5->2
Doku (n=11)	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5- 1
Balgam (n=17)	≤ 0,5	≤ 0,5	1	≤ 0,5- 1
Eklem sıvısı (n=16)	≤ 0,5	≤ 0,5	1	≤ 0,5- 1
Kateter (n=3)	≤ 0,5	1	>2	≤ 0,5->2
Diğer (n=7)	≤ 0,5	≤ 0,5	1	≤ 0,5- 1

Çalışmamızda kinupristin-dalfopristinin geometrik ortalama, MİK50 ve MİK90 değerlerinde yıllara ve klinik örnek türüne göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).



Grafik 4.17. Kinupristin-dalfopristin MİK değerlerinin dağılımı

Bu izolatların MİK değerlerinin dağılımının yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde 2014 yılında MİK değeri $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolat sayısının diğer yıllara göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Kinupristin-dalfopristin MİK değerlerinin dağılımının örnek türüne göre yapılan karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

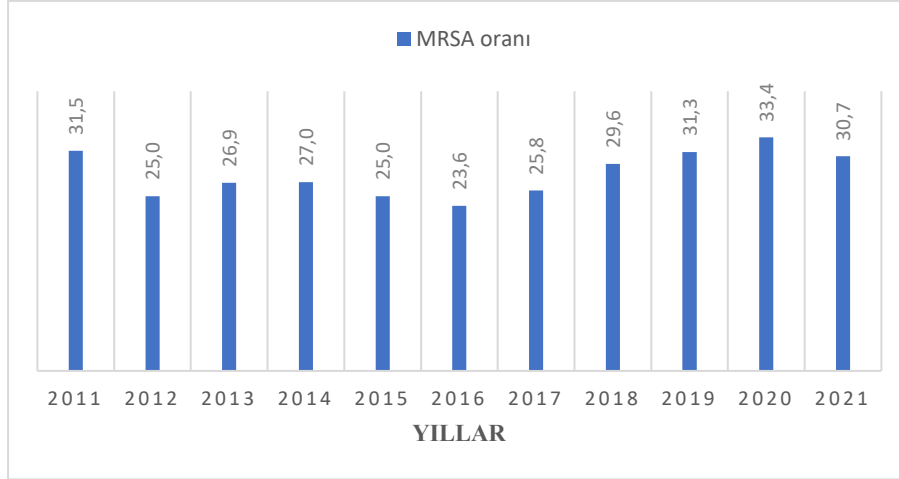
5. TARTIŞMA

Antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin önemli bir sorun haline geldiği günümüzde dirençli *S. aureus* enfeksiyonları hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilmektedir. İlk olarak β -laktamaz enzimini kazanan *S. aureus* ardından SCCmec elemanlarının edinilmesiyle beta laktamaz enzimine dirençli penisilin türevlerine karşı artan oranlarda direnç geliştirmiştir. Metisiline dirençli *S. aureus* olarak adlandırılan bu izolatlar başlangıçta hastanelerde endemik bir patojen olarak ortaya çıkmış, zamanla toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonları da görülmeye başlanmıştır. Metisiline duyarlı suşların neden olduğu enfeksiyonlara göre MRSA ile gelişen enfeksiyonlar daha yüksek mortaliteye neden olmaktadır. Ayrıca MRSA, hastanede yatış süresinin uzamasına ve dolayısıyla sağlık bakım giderlerinin artmasına da neden olmaktadır. Metisilin dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarındaki en ciddi sorun çoklu antibiyotik direncidir (85, 86).

Ulusal ve uluslararası sürveyans çalışmalarının verileri MRSA oranının ülkeler, bölgeler, hastaneler ve hatta aynı hastanede servisler arasında büyük farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur (86).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)) tarafından yürütülen Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (EARSS)'nin verilerine göre 2021 yılında 44 ülkenin verilerini içeren raporda 11 ülkede (%25) MRSA oranı %5 in altında ve Türkiye'nin de dahil olduğu 13 ülkede ise %25 veya üzerindedir. Aynı raporda 2017-2021 dönemini kapsayan Avrupa Birliği ve Avrupa Ekonomik Alanı ülkeleri için MRSA oranı %18,4'ten %15,8'e düşüş göstermiştir (87). Çin'de 2022 yılında yapılan ulusal bir çalışmada Chen ve ark MRSA oranını %40,16 olarak tespit etmiştir (88). Güney Amerika, Kuzey Amerika ve Asya'da ise MRSA'nın %50 ve üzeri oranlara ulaştığı bildirilmektedir (23, 89).

Ülkemizde 2017-2021 döneminde MRSA trendinde artışın olduğu görülmüştür. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi'nin (UAMDSS) 55 laboratuvarın katılımıyla gerçekleştirdiği sürveyans verilerine göre invaziv *S.aureus* izolatlarında (kan ve beyin omurilik sıvısı) MRSA oranları grafik 5.1'de yer almaktadır (90)



Grafik 5.1. UAMDSS verilerine göre Türkiye’de MRSA oranı (%)

Ülkemizde 2017-2019 yıllarını kapsayan bir çalışmada üriner sistem, solunum, yara, abse, doku, kateter ve dış kulak yolu örneklerinde toplam 765 *S. aureus* izole edilmiş ve MRSA oranı %21,9 saptanmıştır (91). Altı yıllık bir dönemde 2015-2020 yıllarını kapsayan bir çalışmada kan kültüründe MRSA oranı %28,2 bulunmuştur (92). Son yıllarda ülkemizden farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda kan kültüründe MRSA oranının %12,2-62,1 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 5.1). Bizim dokuz yılı irdelediğimiz araştırmamızda 3206 farklı klinik örnekteki MRSA oranı %16,12 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda dokuz yılda kan kültüründen izole edilen MRSA sayısı 140 olup *S. aureus* izolatları içerisindeki oranı %22,36 olarak saptanmıştır. Hastanemiz MRSA oranının yıllara göre değişimi incelendiğinde 2016 yılında anlamlı bir düşüş (%9,25) 2022 yılında ise anlamlı bir artış (%23,3) dikkati çekmiştir (Tablo 4.1 ve Grafik 4.2). Son yılda saptanan bu artış, dirençli enfeksiyonların yükselme eğilimine girmesi açısından endişe verici olmakla birlikte yine de UAMDSS verilerindeki yüzdelerden daha düşüktür. Dolayısıyla ülkemizdeki ortalamalar ve farklı merkezlere göre daha düşük bir MRSA oranına sahip olduğumuz söylenebilir. Bu sonuç çalışmamızda sadece invaziv enfeksiyonlardaki örneklerin değil laboratuvarımızda incelenen tüm örneklerin araştırılmış olmasıyla ilişkili olabilir. Ancak kan kültüründen izole edilen MRSA oranı değerlendirildiğinde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 5.1. Farklı çalışmalardan izole edilen MRSA oranı

Kaynak	Örnek	<i>S. aureus</i> (n)	MRSA (%)
Şafak ve Kılınç (93) 2016	Kan kültürü	782	62,1
Şirin ve ark. (94) 2017	Kan kültürü	41	12,2
Şay Coşkun (95) 2018	Kan kültürü	85	37,6
Küçük ve ark (96) 2019	Kan kültürü	194	55,1
Öksüz ve Aktaş (97) 2020	Kan kültürü	94	38,3
Kula-Atik ve ark. (92) 2021	Kan kültürü	39	28,2
Sığ ve ark. (91) 2022	Üriner sistem, solunum sistemi, yara, abse, doku, kateter, dış kulak yolu örnekleri	765	21,9

Araştırmamızın son yılındaki MRSA oranının artışı; temas izolasyonu, el hijyen uyumu gibi enfeksiyon kontrolü konusunda eğitimlerin artırılması gerektiğini göstermektedir. Sağlık hizmeti ile ilişkili MRSA enfeksiyonlarının oranının düşürülmesi için kısıtlı antibiyogram sonuçlarına göre ampirik tedavinin uygulanmasının MRSA oranının düşürülmesine olumlu katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Kangül ve ark.'nın 2018-2020 zaman aralığı içerisinde 322 MRSA izolatını en sık kan örneklerinden (%32) ve klinikte (%58) yatan hastalardan izole etmişlerdir (98). Duran ve ark.'nın 2016-2019 yıllarını kapsayan çalışmalarında, 595 *S. aureus* değerlendirilmiş, MRSA oranı %28,9 saptanmış ve izolatlar en sık kan örneklerinden izole edilmiştir (99). Çıkman ve ark. 100 MRSA izolatını %43'lük oranla en sık kandan izole etmişlerdir (100). Bazı çalışmalarda ise MRSA izolatları yara ve trakeal aspirat örneklerinde daha sık izole edilmiştir (101-103). Çalışmamızda MRSA en sık kan örneklerinden ikinci sıklıkta ise yara örneklerinden izole edilmiştir. Örneklerden MRSA izole edilen yara örnekleri en sık girişimsel işlem uygulanabilen ve endokrin servis hastalarından laboratuvarımıza gönderilmiştir. Bulgularımız daha önceki literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Yoğun bakım birimlerinde MRSA enfeksiyonları giderek artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır ve önemli bir sorun haline gelmiştir (104). Yoğun bakım hastalarında uzun süreli hastane yatışı, genel durum bozukluğu, çeşitli girişimsel müdahaleler uygulanması, uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanılması gibi nedenlerle dirençli bakterilerin görülme sıklığı artmaktadır (105). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda yoğun bakımlarda izole edilen MRSA oranlarının %40-72 arasında değiştiği görülmektedir (98, 103, 106-110).

Arabacı ve ark. MRSA izolatlarının %75'ini yatan ve en sık yoğun bakım ünitesinde (%40) yatan hastalardan izole etmişlerdir (108). Benzer şekilde Nazik ve ark. ile Şen var ark. da kendi çalışmalarında yoğun bakım ünitelerindeki MRSA oranlarının kliniklerden anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (111, 112). Hastanemiz yoğun bakımlarında izole edilen MRSA oranı bu çalışmalara göre nispeten daha düşük oranda (%22,2) bulunmuştur. Hastanemizde yoğun bakım yatak sayısı 94 olup hastane yatak kapasitesinin %15,9'unu oluşturduğu ve MRSA izolatlarının yatak kapasiteleri dikkate alındığında yoğun bakımlarda servis hastalarına göre daha sıklıkla izole edildiği saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Kula-Atik ve ark.'nın çalışmasında da servis ve yoğun bakım ünitesi kıyaslandığında MRSA oranı servis hastalarında daha sık izole edilmiştir (113). Literatür bilgileriyle uyumlu olarak çalışmamızda MRSA yatan hastalarda, ayaktan hastalara göre daha yüksek oranda tanımlanmış ve girişimsel işlem yapılan servislerdeki yatan hastalarda daha sıklıkla MRSA izole edilmiştir (99, 108). Çalışmamızda tüm birimler ve yatan hastalar ayrı değerlendirildiğinde anestezi yoğun bakım ünitesi en sık MRSA izole edilen birimdir (Tablo 4.3). Yoğun bakım üniteleri içerisinde de yatak sayısı en fazla olan anestezi yoğun bakım ünitesidir. Bunun nedenleri yoğun bakımda takip edilen hastaların genellikle birden çok hastalığının olması, bağışıklık sisteminin zayıf olması, uzun süreli hastane yatışına sahip olması, hastalarda çoklu ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yoğun bakımda sık sık girişimsel işlemlerin uygulanması ve uygulanan invaziv girişimlerin çeşitliliği olarak yorumlanmıştır. Turgut ve ark. nozokomiyal MRSA enfeksiyonlarının epidemiyolojisini araştırdıkları çalışmalarında MRSA'ya bağlı enfeksiyonların en sık anestezi yoğun bakım ünitesinde (%11,4) geliştiğini bildirmişlerdir (114). Bulgularımız daha önceki literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda MRSA izole edilen 517 hasta 0-92 yaş aralığında saptanmış ve yaş ortalaması 50,4 bulunmuştur. Hastaların yaş ortalaması benzer çalışmalara yakın oranda (%53,2) saptanmıştır (107). Çalışmamızdaki 517 hastanın %60,3'ünü erkek ve %39,7'sini kadın hastaların oluşturduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Arabacı ve ark. MRSA izolatlarının %43'ünü kadın, %57'sini erkek hastalardan izole etmişlerdir (108).

5.1. Vankomisin Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda olduğu gibi MRSA' ya karşı ülkemizde yapılan çok sayıda çalışmada da vankomisin direncine rastlanmamıştır (99, 101-103, 107-111, 115, 116). Dinç ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada bir MRSA izolatında vankomisin direnci bildirilmiştir (106). Ülkemizden bu çalışma dışında vankomisin direnci bildirilmemiştir. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) 2021-2023 verilerini kapsayan ve 2023'te yayımlanan raporda ülkemizde MRSA izolatlarında vankomisin direnci bildirilmemiştir (87).

Yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA izolatlarında vankomisin MİK₅₀, MİK₉₀ değerleri tablo 5.2'de yer almaktadır.

Tablo 5.2. MRSA izolatlarında yapılan çeşitli çalışmalardaki vankomisin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri

Kaynak	MİK ₅₀ µg/ml	MİK ₉₀ µg/ml
Zencir ve ark.(107)	0.75	1.5
Arabacı ve ark.(108)	1.5	2
Çelikbilek ve ark.(110)	1	1.5
Yenişehir ve ark.(116)	1	1.5
Hoşbul ve ark.(117)	1.5	2
Bayındır Bilman ve Çiçek(118)	0.25	0.5
Çıkman ve ark.(100)	1.5	2
Aktaş ve ark.(84)	1	1
Sancak ve ark. (119)	1	2
López Díaz ve ark.(120)	1	2
Vanegas Múnera ve ark. (121)	1	1.5

Çalışmamızda vankomisin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri; sırasıyla 1.0 ve 2 µg/ml olarak çok merkezli çalışmalarla benzer olarak bulunmuştur. Vankomisin MİK değerlerinin 2015 ve 2018 yılları arasında daha yüksek olduğu ve 2020 yılında daha

düşük olduğu saptanmıştır. Bu, son yıllarda vankomisin tedavide MİK değeri sonuçlarına göre tercih edilmesiyle ilişkili olabilir.

Vankomisin MRSA enfeksiyonlarında sık kullanımıyla birlikte; VISA, hVISA ve VRSA suşlarının ortaya çıktığı bildirilmektedir. Birçok ülkede değişen oranlarda bu suşlar bildirilmeye devam edilmiştir. Bizim çalışmamızda "olası VISA" olarak bir izolat belirlenmemiştir. "Olası" olarak adlandırılmasının sebebi, VISA tespitinde E-testin güvenilir bir yöntem olmaması, sonuçların mutlaka mikrodilüsyon ve popülasyon analizi profili ile doğrulanmasının gerekliliğidir ki, çalışmamızda bu yöntemler uygulanmamıştır (122).

Iyer ve ark. 50 MRSA izolatı ile yaptıkları çalışmada bir izolatta hVISA, Pitz ve ark. 147 MRSA izolatından 2 izolatta (%1,2) hVISA, Yunanistan'da Souli ve ark. 175 izolattan 6 izolatta (%3,4) hVISA tespit etmişlerdir (123-125). Liu ve ark. 14 çalışmayı inceledikleri derlemede 7920 *S.aureus* izolatında hVISA oranının %1.67 olduğunu bildirmişlerdir (126).

Ülkemizde ilk hVISA suşu Gülay ve ark. tarafından 1998 yılında bildirilmiştir (127). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında hVISA sıklığının %0.9-21.3, VISA sıklığının %0-2 arasında değişmektedir (83, 84, 100, 119, 128-133). Vankomisin MRSA enfeksiyonları tedavisinde oldukça yaygın kullanılması ve rutin antimikrobiyal duyarlılık testleriyle hVISA/VISA'nın saptanamaması ülkemizde belirli aralıklarla azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılmasını gerekli kılmaktadır (83). Vankomisin tedavisi sırasında VISA suşlarının ortaya çıkabildiği unutulmamalıdır. Vankomisin MİK değerleri yüksek suşlarla enfekte hastaların tedavi başarılarının düşük olduğu ve mortalitenin yükseldiği bilinmektedir (116). Korten V, birçok ülkede MRSA enfeksiyonlarında vankomisin MİK değerindeki artışın ülkemizde de tespit edilmeye başlandığını ve MRSA izolatlarının %40'ında vankomisin MİK değerinin 1 µg/ml'nin üzerinde olduğunu belirtmiştir (134). Van hal ve ark. özellikle kan izolatlarında vankomisin MİK değeri $\geq 1,5$ µg/ml ise mortalite ve tedavi başarısızlığının daha yüksek saptandığını bildirmişlerdir (135).

Mirza ve ark.'nın çalışmasında 10 yıllık süreçte çocuk hasta grubundan izole edilen 94 MRSA için vankomisin MİK değerlerinde yıllar içinde bir artış olmadığı ve mikrodilüsyon ile gradiyent test yöntemi izolatların tümü vankomisine duyarlı

bulunmuş. Popölasyon analiz profili yöntemi ile 20 (%21) hVISA izolatı saptanmış olup hVISA izolatlarının %75'inde vankomisin MİK değeri 2 µg/ml olarak tespit edilmiş, vankomisin MİK değeri 2 µg/ ml olan izolatların ise %53.6'sını hVISA olarak saptamışlardır (136). Güneş ve ark'nın hastanemizde yaptığı çalışmalarında 60 MRSA izolatında hVISA oranı popölasyon analizi profili ile %3,33 saptanmıştır (137).

Ölkemizdeki hastanelerde vankomisin kullanımı yaygın olduğu için VISA/hVISA izolatlarının saptanması klinikte uygulanacak tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle vankomisin tedavisine yanıt vermeyen veya tedavinin başlangıcında düzelme gösterirken ve tedavi devam ederken aniden kötüleşen hastalarda, VISA ve h-VISA olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden özellikle belli hasta gruplarında MİK değerlerinin belirlenerek klinisyene bildirilmesi tedavinin yönlendirmesi açısından önem taşımaktadır. Otomatize sistemlerdeki değerlendirme sonuçlarında *S. aureus* için vankomisin MİK ≤ 2 µg/ml şeklinde sonuç vermesi izolatın vankomisine duyarlı olduğu gösterir, ancak hVISA izolatları çoğunlukla MİK değeri 1 µg/ml ve 2 µg/ml olan izolatlar arasından çıkmaktadır (119). Çalışmamızda vankomisin MİK değeri 1 ve 2 µg/ml olan MRSA izolat sayısı 203 (%49)'tür. Ayrıca MRSA izolatlarımızın %10,6'sında (n=44) vankomisin MİK değerinin 2 µg/ml olduğu tespit edilmiştir. Rutin yöntemlerle hVISA/VISA'nın saptanamaması nedeniyle birçok merkezde VISA ve hVISA oranı tam olarak bilinmemektedir. Vankomisin MİK değerlerinin takibinin ve vankomisine karşı azalmış duyarlılık oranlarının bilinmesinin MRSA izolatlarında vankomisin direnç oranının artmaması için gereken önlemlerin alınabilmesi açısından oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

5.2. Teikoplanin Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Teikoplanin, vankomisine benzer etki spektrumu, etki mekanizması ve düşük yan etkilere sahip olmasıyla vankomisine alternatif olarak kullanılan bir glikopeptid antibiyotiktir (107). Ölkemize ait birçok çalışmada MRSA izolatlarında teikoplanin direncine rastlanmamıştır (107, 109, 111, 115). Nazik ve ark. kan kültürlerinden izole ettikleri 37 MRSA izolatından 2015 yılından 1, 2016 yılından 2 ve 2017 yılından 1

izolatta olmak üzere %7,8 teikoplanin direnci tespit etmişlerdir (111). Teikoplanin için 2014, 2015 ve 2016 yıllarında düşük MİK değerine sahip olan izolat sayısı sonraki yıllara göre daha az saptanmıştır. Bu, son yıllarda teikoplaninin tedavide uygun endikasyonda ve MİK değeri sonuçlarına göre tercih edilmesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda 2 MRSA izolatında Arıcı ve Aksaray'ın çalışmasına benzer şekilde otomatize sistem ve gradiyent test ile teikoplanin MİK değeri 4 µg/ml tespit edilmiştir (103). İki MRSA izolatı da Nazik ve ark.'nın çalışmasındaki gibi kan kültürlerinden izole edilmiştir (111). Bu izolatlar doğrulanmak üzere referans laboratuvara yönlendirilmiştir.

Çalışmamızda MRSA için teikoplanin MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 1 ve $\leq 0,5$ µg/ml saptanmıştır. Saptanan değerler Yenişehirli ve arkadaşları, Çelikkalek ve arkadaşları, Hoşbul ve arkadaşları ve Çıkman ve arkadaşları'nın çalışmalarından düşük bulunmuştur (100, 110, 116, 117). Bu değerler hastanemizde teikoplaninin vankomisine göre daha az kullanılmasına bağlı olabileceğiyle ilişkilendirilmiştir.

Chang ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada kan kültüründe MRSA izole edilen, teikoplanin tedavisi alan veya 72 saatten az vankomisin tedavisi ve ardından en az 3 gün boyunca teikoplanin tedavisi alan hastalar değerlendirilmiştir. Yüksek teikoplanin MİK değeri ($>1,5$ µg/ml)'ne sahip MRSA kaynaklı bakteriyemi ve pnömonilerde tedavi başarısızlığı ve mortalite oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Sonuçta MRSA bakteriyemilerinde tedavide vankomisine benzer şekilde teikoplanin kullanımında; teikoplanin MİK değerlerinin 1,5 µg/ml ve üzerinde olmasının, klinik tedavi başarısını olumsuz etkileyen bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (138). Benzer şekilde Chen ve ark. MRSA pnömonisi olan ve teikoplanin ile tedavi edilen hastalarda yaptıkları çalışmada yüksek teikoplanin MİK değeri ($\geq 2,0$ µg/ml)'nin MRSA pnömonisi tedavi başarısı için öngörülebilir bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (139). Teikoplanin duyarlılığının yakından takip edilmesi ve MİK düzeylerinin izlenmesi gerektiğinin tedavi başarısı için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

5.3. Linezolid Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Linezolid, MRSA kaynaklı özellikle cilt ve yumuşak doku, pnömoni enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid grubuna alternatif olarak kullanılabilecek bir antibiyotiktir (115). Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen geniş çaplı bir sürveyans çalışmasında MRSA izolatlarında %0.1 oranında linezolid direnci tespit edilmiştir (140). Shariati ve ark. 25 farklı ülke verilerini değerlendirdiği bir çalışmada ise MRSA izolatlarında aynı şekilde %0,1 linezolid direnci bildirmiştir (141). Her ne kadar günümüzde yurtdışındaki bazı çalışmalarda linezolid dirençli MRSA izolatları gösterilmişse de bizim çalışmamızda olduğu gibi ülkemizde yapılan çok sayıda çalışmada MRSA izolatlarında linezolid direncine rastlanmamıştır (99, 101-103, 108, 110, 111, 115, 116). Bu izolatların MİK değerlerinin dağılımının yıllar içerisindeki değişimi incelendiğinde 2017 yılında düşük MİK değerlerine sahip izolatların sayısı diğer yıllara göre daha yüksek, 2019 yılında ise daha düşük olarak saptanmıştır. Linezolid henüz direnç saptanmamış olmakla birlikte 2019 yılındaki düşük MİK değerine sahip izolatların az olması bu antibiyotiğin kullanımında direnç gelişimi açısından dikkatli olunması gerektiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda linezolid için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 1 ve 2 µg/ml olarak saptanmıştır. Bu değerler Çelikbilek ve arkadaşları, Çıkman ve arkadaşları ve Cesur ve arkadaşları'nın çalışmalarına göre daha yüksek bulunmuştur (100, 110 142). Linezolid özellikle oral kullanımı sayesinde hastaneden erken taburculuk ve bu sayede maliyet etkinliğine olumlu katkı yapmasıyla hastane ve toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (6, 61). Linezolid klinik kullanıma ilk kez 2000 yılında girmiş ve bir yıl gibi oldukça kısa bir süre sonra ABD' de diyaliz ilişkili peritonit nedeni ile tedavisinde 1 aydır linezolid kullanılmakta olan bir hastada ilk linezolid dirençli MRSA izolatı tanımlanmıştır (5). Linezolid direnci genellikle yabancı cisim varlığında, derin organ tutulumu bulunan enfeksiyonlarda ve özellikle uzun süreli linezolid tedavisi kullanılan olgularda saptanmaktadır (12). Ülkemizde 2005 yılından beri kullanımda olan linezolid henüz direnç gelişme de uzun süreli kullanımlarda ve klinik yanıtsızlık durumlarında direnç durumunun yakından takibinin yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

5.4. Daptomisin Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Daptomisin; önceleri vankomisin MİK değeri yüksek olan ve tedaviye yanıtı MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif bir antibiyotik olarak kullanılmakta iken, günümüzde bakteriyemi, endokardit gibi kritik MRSA enfeksiyonlarının başlangıç tedavisinde ilk tercih olarak kullanılabilir (71).

Cesur ve ark. daptomisin dirençli ilk MRSA izolatını 2012 yılında bildirmiştir (142). Hastanemizde ise ilk daptomisine dirençli MRSA izolatı yılında saptanmıştır. Çalışmamızda MRSA izolatlarının %2'si daptomisine dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda daptomisin için en yüksek direnç oranı eklem sıvısında en düşük direnç oranı ise kanda saptanmıştır. Ancak direnç oranı açısından örnek türleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum dirençli izolat sayısının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda daptomisin direnci %0,3, %0,4, %2, %2,3 ve %3 olarak saptanmıştır (99, 108, 112, 116, 119). Bazı çalışmalarda ise MRSA izolatlarında daptomisin direncine rastlanmamıştır (98, 101). Shariati ve ark. 25 ülke verileriyle yaptıkları bir metaanalizde %0,1 oranında daptomisin direnci bildirmişlerdir (141). Flamm ve ark. ABD'de yaptıkları çalışmada %0,1 oranında daptomisin direnci bildirmişlerdir (140).

Çalışmamızda daptomisin için MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 0,5 ve 1 bulunmuştur. Sancak ve ark. kandan izole edilen 299 MRSA izolatında gradiyent test yöntemi ile daptomisin duyarlılığını değerlendirdikleri çalışmalarında MİK50 ve MİK90 değerlerini çalışmamızdaki gibi sırasıyla 0.5 ve 1 olarak saptamışlardır (143).

Hastanemizde daptomisin dirençli ilk MRSA izolatı yakın zamanda tanımlandığı ve sonraki yıllarda da direnç görülmeye devam edildiği için daptomisin MİK değerleri yakından izlenmelidir.

5.5. Trimetoprim-sülfametoksazol Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Trimetoprim-sülfametoksazol MRSA kaynaklı komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve osteomyelitin kombinasyon tedavisinde yer almaktadır (63).

Çalışmamızda MRSA izolatlarında trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranı %18 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizdeki farklı çalışmalarda bu oranın %4-74 arasında değiştiği bildirilmiştir (101, 103, 109, 144). Kocagöz ve ark. 139 MRSA izolatında sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle trimetoprim sülfametoksazolün MİK50 ve MİK90 değerlerini sırasıyla 1 µg/ml ve 8 µg/ml olarak saptamışlardır (145). Bizim çalışmamızda MRSA izolatlarında trimetoprim sülfametoksazol MİK50 ve MİK90 değerleri ise sırasıyla $\leq 0,5/9,5$ ve $\leq 1/19$ µg/ml olarak saptanmıştır.

Çalışmalardan elde edilen verilere göre trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranlarında çalışılan bölgeye göre farklılıklar olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızın son yılı olan 2022 yılındaki trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranında anlamlı artış nedeniyle TMP-SMX kullanımı için duyarlılık sonuçlarına göre karar verilmesi ve direnç durumunun dikkatle izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5.6. Eritromisin/Klindamisin Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Makrolid ve linkozamid grubu antibiyotikler MRSA kaynaklı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde ve penisilin alerjisi olan hastalarda kullanılmaktadır (146).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda MRSA suşlarında eritromisin ve klindamisinin direnç oranının sırasıyla %40-85 ve %11-64 arasında değiştiği görülmektedir (101, 112, 147, 148). Çalışmamızda da ülkemiz verileriyle uyumlu olarak MRSA suşlarında eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla %49,5 ve %16,4 bulunmuştur. Çalışmamızda eritromisin için eklem sıvısındaki direnç oranı doku, balgam ve trakeal aspirattaki direnç oranlarıyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu durum doku, balgam ve trakeal aspirat örneklerinin çoğunlukla invaziv enfeksiyonu olan hastalardan alınan örnekler olmasıyla ve MRSA kaynaklı invaziv enfeksiyonlardaki izolatların çoklu antibiyotik direncine sahip olmasıyla ilişkilendirilebilir (149).

Klindamisin içinse balgama göre doku ve idrardaki direnç oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu durum klindamisinin özellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında solunum sistemi enfeksiyonlarına göre kullanım sıklığının fazla olmasından kaynaklanmış olabilir. Ataman'ın çalışmasında MRSA izolatlarında

mikrodilüsyon yöntemiyle eritromisinin ve klindamisinin MİK50 değerleri sırasıyla 0.5 µg/ml ve 0.125 µg/ml, MİK90 değerleri ise sırasıyla 16 µg/ml ve 0.25 µg/ml olarak saptanmıştır (150). Bizim çalışmamızda MRSA izolatlarında eritromisin ve klindamisin MİK50 değerleri sırasıyla 1 µg/ml ve $\leq 0,25$ µg/ml, MİK90 değerleri ise sırasıyla >2 µg/ml ve 0,5 µg/ml olarak saptanmıştır.

Sesli-Çetin ve ark.'nın hastanemizde yaptıkları çalışmalarında MRSA izolatlarında iMLSB direnci %25,42 olarak saptanmış ve bizim çalışmamızda ise %13,34 olarak tespit edilmiştir. İndüklenebilir MLSB direncindeki azalma antibiyotik kullanımında azalma olmasıyla ilişkili olabilir (151).

Genel olarak bakıldığında yüksek direnç oranı nedeniyle eritromisinin MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen antibiyotikler arasında yer alamayacağı sonucuna varılmıştır. Klindamisin direnç oranının da merkezler arasında oldukça değişken olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Hastanemizde de MRSA izolatlarında klindamisin direncinin dokuz yıl içerisinde dalgalı seyir gösterdiği tespit edilmiştir. Klindamisin doğru endikasyonda seçilen örnek türüne göre MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde antimikrobiyal duyarlılık testi sonucuna göre etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilir. Ancak kullanımı sırasında direnç gelişiminin yakından takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5.7. Gentamisin Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda MRSA izolatlarında gentamisin direnç oranı %27,3 saptanmıştır. Gentamisin direnci ile ilgili diğer çalışmalarda, MRSA izolatlarında gentamisin direnç oranı %25, %31,2, %45,5 ve %84 olarak saptanmıştır (101, 144, 147, 152). Çalışmamızda gentamisin için dokudaki direnç oranı eklem sıvısı, yara ve balgama göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu durum MRSA kaynaklı doku enfeksiyonlarında sistemik tedaviye gentamisinin topikal formuyla destek verilmesi amacıyla kullanım sıklığına bağlı ortaya çıkmış olabilir (153, 154).

Çalışmamızdaki dokuz yıllık süreçte MRSA izolatlarında gentamisin direnç oranında dalgalı bir seyir izlenmiştir. Özellikle 2022 yılında direnç oranının belirgin düşüşünde gentamisinin MRSA izolatlarında ilk seçenek antibiyotikler arasında tercih edilmemesinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Kocagöz ve ark. 139 MRSA izolatında sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle gentamisin MİK50 ve MİK90 değerlerini sırasıyla 128 µg/ml ve 256 µg/ml olarak saptamışlardır (145). Bizim çalışmamızda MRSA izolatlarında gentamisin MİK50 ve MİK90 değerleri ise sırasıyla ≤ 1 µg/ml ve > 4 µg/ml olarak saptanmıştır. Gentamisin MİK50 ve MİK 90 değerlerini düşük olarak saptamış olmamız çalışmamızın önemli bir bulgusudur ve son yıllardaki direnç oranlarının da daha düşük olması ile gentamisinin MRSA enfeksiyonlarında kullanılabileceğine dair umut vermektedir.

5.8. Tetrasiklin Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda MRSA izolatlarında tetrasiklin direnç oranı %46,8 olarak tespit edilmiştir. Çıkman ve ark. MRSA izolatlarında tetrasiklin direnç oranını %68, Yüksekaya ve ark. ise %59 olarak tespit etmişlerdir (100, 109). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda ise Nascimento ve ark. %68,8, Liu ve ark. %49 olarak tetrasiklin direnci bildirmişlerdir (155, 156). Bu izolatların MİK değerleri 2014, 2015 ve 2016 yıllarında daha düşük saptanırken 2017, 2020 ve 2021 yıllarında ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Tetrasiklin direncinin MRSA izolatlarında arttığı bulgusunu desteklemektedir.

Çıkman ve ark. 100 MRSA izolatında MİK50 ve MİK90 değerlerini sırasıyla 32 µg/ml ve 64 µg/ml olarak saptamışlardır (100). Bizim çalışmamızda MRSA izolatlarında tetrasiklin MİK50 ve MİK90 değerleri ise sırasıyla $\leq 0,5$ µg/ml ve >2 µg/ml olarak saptanmıştır.

Çalışmamızdaki MRSA izolatlarında tetrasiklin direnç oranının 2020 ve 2021 yıllarında önceki yıllara kıyasla düşük olduğu saptanmıştır. Bu düşüşe bahsedilen yıllarda tetrasiklinin MRSA enfeksiyonları tedavisinde yaygın kullanılmamasının neden olduğunu düşünmekteyiz. Ancak 2017, 2020 ve 2021 yıllarında MİK değerlerinin daha yüksek saptanması nedeniyle yine de direnç oranı yüksek olarak değerlendirilmiştir.

5.10. Tigesiklin Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Tigesiklin MRSA gibi çoklu ilaç direnci gösteren bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan yeni antimikrobiyalardan biridir.

Çalışmamızda MRSA izolatlarında tigesikline %1 oranında direnç saptanmıştır. Son yıllarda direnç saptanmayan çalışmalar (99, 156, 157) olmakla birlikte bazı çalışmalarda tigesikline direnç bildirilmeye başlanmıştır. Öksüz ve ark. MRSA izolatlarında tigesiklin direncini %2, Cesur ve ark. %3, Çıkman ve ark. ise %11 olarak bildirmişlerdir (100, 142, 157). Çıkman ve ark.'nın çalışmasındaki %11'lik tigesiklin direnç oranı; tigesiklinin artık daha yaygın kullanılıyor olmasıyla veya MHA'daki mangan miktarının tigesiklin duyarlılığının azalmasına neden olmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (100). Shariati ve ark. 25 ülke verilerini değerlendirdikleri bir metaanaliz çalışmasında %0,1 oranında tigesiklin direnci bildirmişlerdir (141). Çalışmamızda tigesiklin için sadece iki örnekte direnç saptanmıştır. Bu örneklerin biri yara diğeri kan örneğidir. Bu iki örnek türü dışındaki örneklerde direnç saptanmamıştır. Ancak örnek türleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum dirençli izolat sayısının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda tigesiklin için MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla $\leq 0,25$ µg/ml ve 0,5 µg/ml bulunmuştur. Doğanekin ve ark. çeşitli klinik örneklerden izole edilen 50 MRSA izolatında sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile tigesiklin duyarlılığını değerlendirdikleri çalışmalarında MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 0,125 µg/ml ve 0,5µg/ml olarak saptanmıştır (159).

Hastanemizdeki düşük direnç oranı ve düşük MİK değerleri saptanmış olması nedeniyle tigesiklinin MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek alternatif bir antibiyotik olduğu düşünülmüştür.

5.11. Rifampisin Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda MRSA izolatlarında rifampisin direnci %31,3 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda MRSA izolatlarında rifampisin direnç oranları %5 ile %90 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (100, 109, 144, 159). Çalışmamızda rifampisin için doku ve trakeal aspirat örneklerindeki direnç oranı

abseye göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum doku ve trakeal aspirat örneklerinden izole edilen MRSA kaynaklı invaziv enfeksiyonlarda antibiyoterapiye rifampisin eklenmesiyle rifampisin kullanımının artmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda 2014, 2015 ve 2016 yıllarında rifampisin direnç oranı anlamlı derecede yüksek iken ilerleyen yıllarda dalgalı bir seyir gözlenmiş ve 2022 yılında anlamlı düzeyde bir düşüş saptanmıştır. Rifampisindeki direnç oranında gözlenen düşüşün, rifampisinin diğer antibiyotiklere göre nispeten daha az tercih edilmesine ve akılcı antibiyotik yaklaşımının verimli kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çıkman ve ark. 100 MRSA izolatında rifampisinin MİK50 ve MİK90 değerlerini 32 µg/ml olarak saptamışlardır (100). Bizim çalışmamızda MRSA izolatlarında rifampisin MİK50 ve MİK90 değerleri ise sırasıyla $\leq 0,25$ µg/ml ve > 1 µg/ml olarak saptanmıştır.

5.12. Fusidik Asit Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Fusidik asit, özellikle MRSA kaynaklı özellikle deri, yumuşak doku, kemik ve eklem enfeksiyonlarında kullanılan, tedavide oral kullanım şekliyle kolaylık sağlayarak glikopeptidlere alternatif olabilen bir antibiyotiktir (103).

Çalışmamızda MRSA izolatlarında fusidik asit direnci %16,9 tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda MRSA izolatlarında fusidik asit direncini Arıcı ve ark. %11, Coşkun ve ark. %23,8, Özel ve ark. ise %25 olarak bildirmişlerdir (103, 115, 101). Harrington ve ark.'nın ABD'de yaptığı ve 2015 yılında yayımlanan çalışmasında 403 MRSA izolatında fusidik asit direnç oranı %1 olarak tespit edilmiştir (161). Çalışmamızda MRSA izolatlarında fusidik asit direnç oranının ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür. Çalışmamızda fusidik asit için kateter örneğindeki direnç oranının trakeal aspirattaki direnç oranına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum fusidik asitin deri enfeksiyonlarında kullanımına bağlı olarak kateterde kolonize olan MRSA izolatlarının daha dirençli olmasından kaynaklanmış olabilir. Fusidik asit direnç oranının 2016 yılında anlamlı derecede düşük olduğu ve 2021 yılına kadar dalgalı bir seyir gösterdiği görülmektedir. Fusidik asit direnç oranının 2021 yılında ise anlamlı

derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 2021 yılında düşük MİK değerine sahip izolatlar diğer yıllara göre az sayıda saptanmıştır. Bu nedenle özellikle glikopeptid direncinin önüne geçebilmek için MRSA enfeksiyonları tedavisinde önemli bir alternatif olarak kullanılan fusidik asidin özenli kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Azap ve ark. 244 MRSA izolatı ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında fusidik asitin MİK50 ve MİK90 değerlerini $\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır (162). Bizim çalışmamızda ise MRSA izolatlarında fusidik asit MİK50 ve MİK90 değerleri $\leq 0,1 \mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır.

5.13. Kinupristin-Dalfopristin Direnç Oranı ve MİK Değerlerinin Yıllara ve Örnek Türüne Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda MRSA izolatlarında kinupristin/dalfopristin direnci %2,3 olarak saptanmıştır. Cesur ve ark. yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım birimlerinden izole ettikleri MRSA izolatlarında kinupristin/dalfopristin direncini % 5, Şen ve ark. çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 781 MRSA izolatında kinupristin dalfopristin direnç oranını %0.9 bildirmişlerdir (112, 142). Literatürde ülkemizde klinik kullanımı olmayan kinupristin/dalfopristin direncine rastlanmayan çalışmalar da mevcuttur (100, 113, 115, 116). Çalışmamızda kinupristin-dalfopristin için kan, yara, trakeal aspirat ve kateter olmak üzere 4 örnekte direnç saptanmıştır. Bu 4 örnek türü dışındaki örneklerde direnç saptanmamıştır. Ancak örnek türleri arasında direnç oranı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır, bu durum izolat sayısının az olması kaynaklı olabilir. Çıkman ve ark. 100 MRSA izolatında kinupristin-dalfopristinin MİK50 ve MİK90 değerlerini sırasıyla $0.19 \mu\text{g/ml}$ ve $0.38 \mu\text{g/ml}$ olarak saptamışlardır (100). Bizim çalışmamızda MRSA izolatlarında kinupristin-dalfopristinin MİK50 ve MİK90 değerleri ise sırasıyla $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ve $1 \mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır. Kinupristin-dalfopristin MİK değerlerinin 2014 yılında diğer yıllara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Halen ülkemizde klinik kullanımı olmayan kinupristin-dalfopristin MİK değerlerinde değişiklik olup olmadığının yapılacak çalışmalarla izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kinupristin/dalfopristininin ülkemizde hala klinik kullanımının olmaması, MLSB direnci riski taşıması gibi sınırlamaları yüzünden MRSA enfeksiyonlarının

tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilmemesine rağmen MRSA'ya karşı bakterisid etkinlik göstermesiyle kinupristin/dalfopristininin önemli bir alternatif ajan olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın son yılındaki MRSA oranı artışı nedeniyle temas izolasyonu, el hijyen uyumu gibi bulaşı önlemeye yönelik yoğun enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasına ve kontrollü antibiyotik kullanımına özen gösterilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Vankomisin ile teikoplanin MİK değeri duyarlılık sınırı içerisinde olsa da MİK değeri 1 µg/ml, 1,5 µg/ml, 2 µg/ml sahip MRSA izolatlarının oluşturduğu enfeksiyonlardaki tedavi başarısızlığı nedeniyle MİK düzeyleri yakından izlenmelidir.

Ülkemizde 2005 yılından beri kullanımda olan linezolide karşı henüz direnç gelişme de uzun süreli kullanımlarda ve klinik yanıtızsızlık durumlarında direnç durumu yakından takip edilmelidir.

Hastanemizde daptomisin ve tigesiklin dirençli ilk MRSA izolatları yakın zamanda tanımlandığı ve sonraki yıllarda da direnç görülmeye devam edildiği için daptomisin ve tigesiklin MİK değerleri yakından izlenmelidir.

Yüksek direnç oranı nedeniyle eritromisinin MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmemesi gerektiği düşünülmektedir.

Fusidik asite karşı 2021 ve trimetoprim-sülfametoksazole karşı 2022 yılındaki direnç oranında anlamlı artış nedeniyle tedavide fusidik asit ve trimetoprim-sülfametoksazol kullanımına duyarlılık sonuçlarına göre karar verilmesi ve direnç durumunun takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Klindamisin, gentamisin, rifampisin ve tetrasiklin direnç oranı dokuz yıl içerisinde dalgalı bir seyir göstermiştir. Özellikle 2022 yılında klindamisin, gentamisin ve rifampisin direnç oranı belirgin azalma göstermiştir. Bu azalış MRSA izolatlarında bu antibiyotiklerin ilk seçenek ajanlar arasında tercih edilmemesinden ve akılcı antibiyotik yaklaşımının verimli kullanılmasından kaynaklanmış olabilir.

Tetrasiklin direnç oranının 2020 ve 2021 yılında anlamlı derecede düşük olması bahsedilen yıllarda tetrasiklinin MRSA enfeksiyonları tedavisinde tercih edilmemesinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamız ülkemizde MRSA izolatlarında direnç oranı ve antibiyotiklerin MİK değerlerini hem yıllara göre hem de klinik örnek türüne göre karşılaştırıldığı ilk

çalışmadır. Çalışmamızdan elde edilen veriler ile ampirik olarak başlanması planlanan antibiyotik tedavisini yönlendirmede önemli olan hastanemize ait direnç paternleri ortaya konulmuştur. Örnek türüne göre MRSA direnç oranlarının ilk defa değerlendirildiği çalışmamızda saptadığımız farklılıkların öneminin ileri çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.



ÖZET

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Sıklığının ve Çeşitli Antibiyotiklere Direncinin Yıllar İçindeki Değişiminin İncelenmesi

Yüksek morbidite, mortaliteye sahip olan MRSA enfeksiyonları güncel tedavi seçeneklerinin sınırlı olmasıyla önemini korumaktadır. Antimikrobiyal direnç sorununun yaygınlaşmasıyla MRSA'ya etkin yeni antibiyotik arayışı devam etmektedir.

Çalışmamızda hastanemizde Ocak 2014 ve Aralık 2022 yılları arasında izole edilen MRSA izolatlarının dağılımının ve antibiyotik direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır. Toplam 517 MRSA izolatının tanımlanması, metisilin direnci ve antibiyotik duyarlılığı konvansiyonel yöntemlerle ve Phoenix™ otomatize sistemiyle belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST önerilerine göre değerlendirilmiştir.

Dokuz yılda *S. aureus* izolatları içerisinde MRSA oranı %16,12 olarak saptanmıştır. MRSA oranında 2016'da düşüş 2022'de artış görülmüştür. En sık kandan ve anestezi yoğun bakım biriminden MRSA izole edilmiştir. Vankomisine ve linezolide dirençli MRSA izolatı saptanmamıştır. Vankomisin MİK değerleri 2015 ve 2018 yılları arasında daha yüksek, 2020'de daha düşük saptanmıştır. Linezolid MİK değerleri 2017'de daha düşük, 2019'da daha yüksek saptanmıştır. Klindamisin, gentamisin, tetrasiklin ve rifampisin direnç oranında azalma ile trimetoprim-sülfametoksazol ve fusidik asit direnç oranında artış saptanmıştır. MİK değerleri teikoplanin ve rifampisinde 2014, 2015, 2016'da, tetrasiklinde 2017, 2020, 2021'de, fusidik asitte 2021'de, kinupristin-dalfopristinde 2014'te daha yüksek, trimetoprim-sülfametoksazol ve gentamisinde 2022'de daha düşük saptanmıştır. Eritromisinde doku, balgam ve trakeal aspirattaki direnç oranının eklem sıvısındaki, klindamisinde doku ve idrardaki direnç oranının balgamdaki, gentamisinde dokudaki direnç oranının eklem sıvısı, yara ve balgamdaki, rifampisinde doku ve trakeal aspirattaki direnç oranının absedeki, fusidik asitte kateterdeki direnç oranının trakeal aspirattaki direnç oranına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Antibiyotiklerin çoğunun direnç oranında dalgalı bir seyir görülmüştür. MRSA enfeksiyonlarının başarılı ampirik tedavisi için antibiyotiklerin MİK değerleri direnç gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Çalışmamız ülkemizde MRSA izolatlarında direnç oranı ve antibiyotiklerin MİK değerlerinin hem yıllara hem örnek türüne göre karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Verilerimizle ampirik antibiyotik tedavisini yönlendirmede önemli olan hastanemizin direnç paternleri ortaya konulmuştur. Örnek türüne göre MRSA direnç oranlarının ilk defa değerlendirildiği çalışmamızda saptadığımız farklılıkların öneminin ileri çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, MRSA, Minimum inhibitör konsantrasyon, örnek türü, sürveyans

SUMMARY

Evaluation of the Frequency and Change of Antimicrobial Resistance Over Years of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Clinical Isolates at Suleyman Demirel University Hospital

The importance of MRSA infections with high morbidity and mortality persists due to current widespread antimicrobial resistance and limited treatment options.

We aimed to evaluate the distribution and antibiotic resistance rates of 517 MRSA isolated in our hospital between 2014 and 2022. Methicillin resistance and antibiotic susceptibility were determined using conventional methods and Phoenix™ automated system. Antibiotic susceptibilities were evaluated according to the EUCAST recommendations.

The rate of MRSA among *S. aureus* isolates was determined as 16.12%. Over nine years There was a decrease in 2016 and an increase in 2022 in MRSA rates. MRSA was most frequently isolated from blood samples and in anesthesia intensive care unit. Vancomycin MIC values were higher between 2015 and 2018 and lower in 2020. Linezolid MIC values were lower in 2017 and higher in 2019. There was a decrease in resistance rates for clindamycin, gentamicin, tetracycline, and rifampicin, while an increase was observed in resistance rates for trimethoprim-sulfamethoxazole and fusidic acid. MIC values were higher for teicoplanin and rifampin in 2014, 2015, and 2016, for tetracycline in 2017, 2020, and 2021, for fusidic acid in 2021, and for quinupristin-dalfopristin in 2014. MIC values were lower for trimethoprim-sulfamethoxazole and gentamicin in 2022. Resistance rates were significantly higher in tissue, sputum, and tracheal aspirate compared to synovial fluid for erythromycin, in tissue and urine compared to sputum for clindamycin, in tissue compared to synovial fluid, wound, and sputum for gentamicin, in tissue and tracheal aspirate compared to abscess for rifampicin, and in catheter compared to tracheal aspirate for fusidic acid.

The MIC values of antibiotics should be closely monitored for successful empirical treatment of MRSA infections. The resistance pattern of our hospital, have been revealed with our data. Our study is the first study that compare resistance rates and MIC values of antibiotics in MRSA isolates over the years and sample types together in our country. Further studies are needed to investigate the significance of the differences we observed in MRSA resistance rates according to sample type.

Keywords: Antimicrobial resistance, MRSA, Minimum inhibitory concentration, sample type, surveillance

KAYNAKLAR

1. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev. 2015 Jul;28(3):603-61. doi: 10.1128/CMR.00134-14. PMID: 26016486; PMCID: PMC4451395.
2. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. New. Eng. J. Med. (1998) (20):520-531.
3. Stefani, Stefania, and Antonio Goglio. "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: related infections and antibiotic resistance." *International Journal of Infectious Diseases* 14 (2010): S19-S22.
4. Jevons MP. "Celbenin" - resistant Staphylococci. Br Med J. 1961 Jan 14;1(5219):124-5. PMCID: PMC1952888.
5. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G. Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus. The Lancet. 2001; 358(9277):207-208.
6. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2005; 40(7): 1058-60.
7. Karahocagil MK, Yaman G, Göktaş U ve ark. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi. Van Tıp Derg 2011; 18:27-32.
8. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Tıbbi Mikrobiyoloji*, 7. baskı, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2016, s.174-187
9. Usluer G. Staphylococcus aureus'un Neden Olduğu İnfeksiyonlar. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editörs. Önemli Ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. p. 41-58
10. Que YA. Staphylococcus aureus. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia (PA): Elsevier Inc.; 2015: 2237-2269.
11. Bannerman TL, Peacock SJ. (Çeviri R.Gümral): Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci, In: *Manual of Clinical Microbiology*. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA Eds. 9. Baskı (cilt1), Atlas kitapçılık, Ankara, 2009, s. 390-411
12. Sancak B. Staphylococcus aureus ve antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 565-576
13. Sancak B. MRSA Direnç Mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de epidemiyolojisi. ANKEM Derg, 2012, 26(Ek 2):38-47.
14. Hanaki H, Hososaka Y, Yanagisawa C, et al. Occurrence of vancomycin-intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. J Infect Chemother 2007; 13(2): 118-21.
15. Chang S, Sievert DM, Hageman JC et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene, N Engl J Med 2003;348(14):1342-7.
16. Tarai B, Das P, Kumar D. Recurrent challenges for clinicians: emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin resistance, and current treatment options. *J Lab Physicians*. 2013; 5(2): 71-8.
17. Yavuz Ş, Kocagöz S, Göktaş P, Ünal S. Hastane enfeksiyonu etkeni olan metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının "Arbitrarily Primed-Polymerase Chain Reaction (AP-PCR)" yöntemi ile epidemiyolojik incelenmesi. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2001; 6(4): 231 - 239.
18. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. Crit Care. 2017;21(1):211-21. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1801-3>
19. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2018;32(2):45-52. <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.045>
20. Matouskova I, Janout V. Current knowledge of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2008; 152: 191-202.
21. Faria NA, Oliveira DC, Westh H, Monnet DL, Larsen AR, Skov R, de Lencastre H. Epidemiology of emerging methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Denmark: a nationwide study in a country with low prevalence of MRSA infection. J Clin Microbiol. 2005 Apr;43(4):1836-42. doi: 10.1128/JCM.43.4.1836-1842.2005. PMID: 15815005; PMCID: PMC1081382.
22. Bayındır Y. Toplum Kökenli Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İnfeksiyonları. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editörs. Önemli ve sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. p. 81-110

23. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(4): 273-82.
24. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2000;38(3):1008–15
25. Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PloS Med* 2010; 7(1):e1000215.
26. Sancak B. *Staphylococcus aureus*'ta metisilin ve vankomisin direnci. *Hacettepe Tıp Derg* 2007;38:127-34
27. Ünal S., Yazgan Aksoy D. *Staphylococcus aureus*: Direnç Mekanizmaları. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editörs. *Önemli Ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. p. 20-40
28. Z. Wu, F. Li, D. liu, H. Xue, X. Zhao Novel type XII Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* harboring a new Cassette Chromosome Recombinase, CcrC2 *Antimicrob Agents Chemother*, 59 (12) (2015), pp. 7597-7601
29. François P, Renzi G, Pittet D. A novel multiplex real-time PCR assay for rapid typing of major staphylococcal cassette chromosome *mec* elements. *J Clin Microbiol.* 2004; 42, 3309-3312
30. Ariza-Miguel J, Hernández M, Fernández-Natal I, Rodríguez-Lázaro D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring *mecC* in livestock in Spain. *J Clin Microbiol* 2014; 52(11): 4067-9.
31. Hiramatsu K, Katayama Y, Matsuo M, Sasaki T, Morimoto Y, Sekiguchi A, Baba T. Multi-drug-resistant *Staphylococcus aureus* and future chemotherapy. *J Infect Chemother.* 2014; 20(10): 593-601
32. Becker K, Ballhausen B, Köck R, Kriegeskorte A. Methicillin resistance in *Staphylococcus* isolates: the “*mec* alphabet” with specific consideration of *mecC*, a *mec* homolog associated with zoonotic *S.aureus* lineages. *Int J Med Microbiol* 2014; 304(7): 794-804.
33. M.M. Hryniewicz, K. Garbacz Borderline oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA)—a more common problem than expected? *J Med Microbiol*, 66 (2017), pp. 1367-1373
34. Mathew AA, Thomas M, Appalaraju B, Jayalakshmi J. Evaluation and comparison of tests to detect methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53:79–82.
35. Peacock SJ. *Staphylococcus*. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th Ed. Hodder Arnold, London, United Kingdom, 2005,p. 771-832.
36. Dokuzoğuz B. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'a Bağlı Hastane İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editörs. *Önemli ve sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. p. 59-80
37. Wertheim HFL, Meles DC, van MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*, 2005; 5(12): 751-62
38. Cohen PR, Kurzrock R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: an emerging clinical problem. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:277-80.
39. Aydın K. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'un Neden Olduğu İnfeksiyonlar ve Klinik Önemi. In: Ünal S, editör. *Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008. p. 16-21
40. Ünal S. Stafilokoklarda metisilin ve enterokoklarda vankomisin direncinin belirlenmesi, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):166-70.
41. Gülmez D. Antimikrobiyal direnci belirlemede fenotipik yöntemler veya klasik yöntemler. *Ankem Derg.* 2014; 28(2): 221-8.
42. Bilgehan H. Klinik mikrobiyolojik tanı. 3. baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi. 2002;425-54;649-712.
43. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, et al. Çeviri eds. Dürdal-Us A, Başustaoglu A. Koneman Renkli Atlas ve Tanısal Mikrobiyoloji. 7. baskı. Hipokrat Kitabevi, 2017:1099-1127
44. EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama kılavuzu. Versiyon 2.0, 2017.
45. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 13.0, valid from 2023-01-01
46. CLSI M100-ED33:2023 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd Edition

47. EUCAST. Staphylococcus. Uzman Kuralları. Versiyon 3.2 Haziran 2019.
48. Özen NS, Dağlar D, Özhak Baysan B, et al. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının saptanmasında MRSA ID kromojenik besiyerinin değerlendirilmesi. ANKEM 2011; 25(1):31-4.
49. Junkins AD, Lockhart SR, Heilmann KP, et al. BD Phoenix and Vitek 2 detection of *mecA*-mediated resistance in *Staphylococcus aureus* with cefoxitin. J Clin Microbiol 2009; 47(9): 2879- 82.
50. Bilgehan, H., Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 12. baskı, 2008, Barış Yayınları, İzmir, 227-251, 153-188.
51. Wolk DM, Picton E, Johnson D et al. Multicenter evaluation of the CepheidXpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) test as a rapid screening method for detection of MRSA in nares, J Clin Microbiol 2009;47(3):758-64.
52. Stegger M, Andersen PS, Kearns A, et al. Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring either *mecA* or the new *mecA* homologue *mecA*(LGA251). Clin Microbiol Infect. 2012;18(4):395-400.
53. Gülay, Z. Çoklu Dirençli Hastane İnfeksiyonu Etkenlerinin Kontrolünde Hızlı Tanı Testleri. Ankem Dergisi, 2009, 23(Ek 2): 193-200.
54. Arman D. Vankomisin ve Diğer Glikopeptid Antibiyotikler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. NobelTıp Kitabevleri, İstanbul; 2002: 252-257
55. Aygün G. Antibiyotikler II. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No: 31. 2002; 39-54
56. Öncül O. Vankomisin Ve Teikoplanin Hikayesi. Ankem Derg 2010; 24(Ek 2): 101-109
57. İnan D. MRSA İnfeksiyonlarında Geleneksel Tedavi Seçenekleri. In: Ulusoy S. editör. Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* (MRSA): Güncelleme. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009. p. 53-77
58. Hobbs JK, Miller K, O'Neill AJ, Chopra I: Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*, J Antimicrob Chemother 2008;62(5):1003-8.
59. 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.
60. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. Expert Opin Pharmacother. 2010; 11(4): 615-25.
61. Usluer G. Linezolid. ANKEM Derg 2010;24:114-118.
62. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. Lancet Infect Dis 2004; 4: 528-31.
63. Yao JDC, Moellering RC Jr (Çeviri İ.Köksal): Antibakteriyel ajanlar, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9.baskı" kitabının çevirisi Klinik Mikrobiyoloji, 2009, Cilt 1'de s.1077- 113, Atlas Kitapçılık, Ankara
64. Sivapalasingam S, Steigbigel NH: Macrolides, clindamycin, and ketolides, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 6.baskı" kitabında s.396- 417, Elsevier Inc, New York (2005).
65. Kılıç SS. Linkozamidler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds.). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara.Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003; 345-357.
66. Peterson LR: A review of tigecycline - the first glycylcycline, Int J Antimicrob Agents 2008; 32(Suppl 4):S215-22.
67. Dündar, V. ve Dündar, D.Ö. Stafilokok İnfeksiyonları. İçinde: Topçu, A.W., Söyletir, G., Doğanay, M. (Eds), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.(3rd ed).2008. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2065-2076.
68. Yu F, Liu Y, Lu C, Jinnan LV, Qi X, Ding Y et al. Dissemination of fusidic acid resistance among *Staphylococcus aureus* clinical isolates. BMC Microbiol. 2015;15:210.
69. Özyavuz Alp Ş., Ünal S. *Staphylococcus Aureus*: Direnç Mekanizmaları. In: Ulusoy S. editör. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA): Güncelleme. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. p. 31-51
70. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against staphylococci with reduced susceptibility to linezolid, daptomycin, or vancomycin from US hospitals, 2008 to 2011. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013;57(7):3178-81.
71. Holmes NE, Tong SY, Davis JS, Hal SJ. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;36(1):17-30
72. Sipahi OR. Glikopeptid Dirençli-Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İnfeksiyonları. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editörs. Önemli ve sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. p. 111-132

73. Rong SL, Leonard SN. Heterogeneous vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a review of epidemiology, diagnosis, and clinical significance. *Ann Pharmacother* 2010; 44(5): 844-50.
74. Garcia MS, Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistance *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. *JAMA* 2010; 303(22): 2260-4.
75. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM: Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*, *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(4):280-7.
76. Rice LB., Bonomo RA. (Çeviri D. Gür): Antibakteriyel İlaçlara Direnç Mekanizmaları "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9.baskı" kitabının çevirisi Klinik Mikrobiyoloji, 2009, Cilt 1'de s.1114-45, Atlas Kitapçılık, Ankara
77. Zhong P, Shortridge VD. The role of efflux in macrolide resistance. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2000;3(6):325-9,2000.
78. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS microbiology reviews*. 2017;41(3):430-49.
79. Çalık N., Akova M. Tigesiklin. *Ankem Derg*. 2007.21:29-33.
80. Orhan Z. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklerin Genotipik Direnç Mekanizmaları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2021;30(3):177-84.
81. McLaws FB, Larsen AR., Skov RL, Chopra I, and O'Neill AJ, Distribution of Fusidic Acid Resistance Determinants in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(3):1173-76.
82. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları. Cilt 2. Mikrobiyolojik Tanımlama/Bakteriyoloji. 2014
83. Mirza HC, Sancak B, Gür D. The prevalence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and heterogeneous *visA* among methicillin-resistant strains isolated from pediatric population in a Turkish university hospital. *Microb Drug Resist* 2015; 21(5): 537-44. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0048>
84. Aktaş E. Klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarında vankomisine karşı azalmış duyarlılığın araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(2): 339-41.
85. Chambers, H. F. & Deleo, F. R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 629–641 (2009).
86. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution and epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00020-18.
87. Internet. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans> laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Raporlar/ECDC-WHO-AMR-report_2023-2021.pdf
88. Chen Y, Sun L, Ba X, et al. Epidemiology, evolution and cryptic susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in China: a whole-genome-based survey. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(1):85-92. doi:10.1016/j.cmi.2021.05.024
89. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18033. Published 2018 May 31. doi:10.1038/nrdp.2018.33
90. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara. <http://uamdss.thsk.gov.tr>
91. Sığ AK., Çetin Duran A., Kula Atik T., Özen N., Irmak O., Yazar M. Distribution of clinical *Staphylococcus aureus* isolates and antibiotic resistance profile: Three-year data. *Journal of Contemporary Medicine*, 2022; 12(6), 984-988.
92. Kula-Atik T, Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Vardar-Ünlü G. Identification of bacteria isolated from blood cultures and investigation of antimicrobial resistance rates. *ANKEM Derg* 2021;35(2):53-62.
93. Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klinik Derg*. 2016;29(2):60-4. <https://doi.org/10.5152/kd.2016.15>
94. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(4):269-78. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.94899>
95. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2018;32(2):45-52. <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.045>
96. Küçük B, Arıcan G, Gülderen D, Uğurlu H, Tülay Yalçınkaya K, Aral M. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Sakarya Tıp Derg*. 2019;9(3):485-91. <https://doi.org/10.31832/smj.595034>
97. Öksüz L, Aktaş Z. Bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin kümülatif antibiyogram sonuçları. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 2020;3(2):35-44. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-732729>

98. 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.
99. Duran H, Çeken N, Kula Atik T. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(3):233-8
100. Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, et al. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik direnci ve azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması: Çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bül.* 2015; 49(2): 240-8.
101. Özel Y, Büyükgöçmen KB, Yavuz MT. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması. *ANKEM Derg* 2017;31(2):41-47 doi: 10.5222/ankem.2017.041
102. Tanriverdi ES, Duman Y, Tekerekoğlu MS. Bir Üniversite Hastanesi'nde 2018-2019 Yıllarında İzole Edilen *Staphylococcus Aureus* İzolatlarının İncelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi.* 2020;25(4):184-8.
103. Arıcı N. ve Aksaray S., Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Metisilin Direncinin Belirlenmesi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. *ANKEM Derg* 2019;33(2):70-76 doi: 10.5222/ankem.2019.1922
104. Azarkan A. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*'un hızlı test (moleküler yöntem) ile araştırılması [Uzmanlık tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
105. Çıkman A, Gündem NS, Karakeçili F, Korkmaz E, Çıkman Ö. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Dergisi.* 2012;26(3):131-6.
106. Dinç F, Dinç FT, Akca B, Sınırtaş A, Özakin C. Kandan izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarının CLSI ve EUCAST kriterlerine göre vankomisin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin in vitro duyarlılık sonuçları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011;41(3):120-6.
107. Zencir M, Ari A, Yılmaz N, Avcı M, Çalik Ş, Coşkun SA, Et Al. Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılığı, Hastaların Klinik Özellikleri Ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. *Ankem Dergisi.* 2016;30(1):18-23.
108. Arabacı Ç, Uzun B. [Evaluation of the susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains to various antibiotics]. *Klinik Derg.* 2021; 34(1): 69-74. Turkish
109. Yüksekaya Ş, Opuş A, Güvenç Hİ, Kaya M, Akkaya O, Güzelant A, Et Al. 2009-2013 Yılları Arasında Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde Kan Kültüründen İzole Edilen *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Antimikrobiyal Ajanlara Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *Ankem Dergisi.* 2017;31(1):1-6.
110. Çelikkale N, Özdem B, Gürel FÇ, Güvenman S, Güner HR, Açıkgöz Z. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):512-8.
111. Nazik S, Cingöz E, Şahin AR, Güler S. Meticillin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures change in over years. *Kocaeli Medical Journal.* 2018;7(1):32-6.
112. Şen P, Demirdal T, Özdemir R, Nemli SA, Baran N, Er H, et al. Antimicrobial resistance in *Staphylococci*: A 6-year-evaluation. *Medeniyyet Medical Journal.* 2017;32(4):205-11.
113. Kula-Atik T, Uzun B. [Evaluation of resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures to methicillin and other antimicrobial agents]. *Klinik Derg.* 2020; 33(2): 132-6. Turkish.
114. Turgut H., Saçar S., Sungurtekin H., Toprak S., Asan A., Tefçi F., Tekin K. Nozokomiyal Metisilin Dirençli *Staphylococcus Aureus* (MRSA) İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. *Nobel Med* 2005; 1(3):07-10
115. Coşkun MV, Alper Y, Uyanık MH, Yazgı H. Sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains to fusidic acid and other non-β-lactam antibiotics. *Klinik Derg.* 2019;32(1):52-6.
116. Yenişehirli G, Yenişehirli A, Bulut Y, Bulut N. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2015;29(1):21-5.
117. Hoşbul T, Bektöre B, Yalçın B, Selek B, Özyurt M. Yatan hastalardan izole edilen MRSA suşlarında vankomisin, teikoplanin ve linezolid antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerinin E-test yöntemi ile araştırılması. *Flora.* 2012; 17(2): 68-74.
118. Bayındır Bilman F, Çiçek B. Kan kültürlerinden izole edilmiş metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafillokok suşlarının seftarolin, linezolid ve vankomisin in vitro duyarlılığının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2019; 49(1): 35-40.

119. Sancak B, Yağcı S, Gür D, Gülay Z, Ögünç D, Söyletir G, et al. Vancomycin and daptomycin minimum inhibitory concentration distribution and occurrence of heteroresistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates in Turkey. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 583. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-583>
120. López Díaz MC, Ríos E, Rodríguez-Avial I, Simaluiza RJ, Picazo JJ, Culebras E. In-vitro activity of several antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates expressing aminoglycoside-modifying enzymes: potency of plazomicin alone and in combination with other agents. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(2):191-196. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.01.039
121. Vanegas Múnera JM, Ocampo Ríos AM, Urrego DM, Jiménez Quiceno JN. In vitro susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from skin and soft tissue infections to vancomycin, daptomycin, linezolid and tedizolid. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(5):493-499. doi:10.1016/j.bjid.2017.03.010
122. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(1): 99- 139.
123. Iyer RN, Hittinahalli V. Modified PAP method to detect heteroresistance to vancomycin among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol* 2008; 26(2): 176-9. [https://doi.org/10.1016/S0255-0857\(21\)01939-3](https://doi.org/10.1016/S0255-0857(21)01939-3)
124. Pitz AM, Yu F, Hermsen ED, Rupp ME, Fey PD, Olsen KM. Vancomycin susceptibility trends and prevalence of heterogeneous vancomycinintermediate *Staphylococcus aureus* in clinical methicillin-resistant *S. aureus* isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(1): 269-74.
125. Souli M, Karaikos I, Galani L, Maraki S, Perivolioti E, Argyropoulou A, et al. Nationwide surveillance of resistance rates of *Staphylococcus aureus* clinical isolates from Greek hospitals, 2012-2013. *Infectious Diseases*. 2016; 48(4): 287-92
126. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: Epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(10): 3040-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3040-3045.2003>
127. Gülay Z, Atay T, Yuluğ N. *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması. *ANKEM Derg* 1998; 12:101.
128. Kuşçu F, Öztürk D, Gürbüz Y, Tütüncü E, Şencan İ, Gül S. Metisiline dirençli stafilokoklarda azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(2): 248-57.
129. Tunç EK, Kuzucu Ç, Otlu B. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisine karşı azalmış duyarlılığın araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2017; 47(1): 39-46.
130. Özmen Çapın BB, Tekeli A, Karahan ZC. Evaluation of the presence and characterization of vancomycinintermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate level resistance among bloodstream isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Drug Resist* 2020; 26(3): 238-44. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0178>
131. Avcıoğlu F, Öztürk CE, Şahin İ, Öksüz Ş, Kızıllırmak A, Akar N. Metisiline dirençli stafilokoklarda azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması. *DU Health Sci Inst* 2020; 10(1): 81-6. <https://doi.org/10.33631/duzcesbed.578228>
132. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoglu S, Haşcelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(3): 519-23. <https://doi.org/10.1093/jac/dki272>
133. Torun MM, Bahar H, Demirci M, Altaş K, Bağdatlı Y, Kocazeybek B, et al. Two heterogeneously vancomycinintermediate clinical isolates of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Turkish university hospital: Brief report of a surveillance study. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(2): 508-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.001>
134. Korten V., Çok İlaça Dirençli Gram Pozitif Bakteriler (MRSA ve VRE): Tedavi Ve Kontrol. *ANKEM Derg*. 2013; 27(Ek 2):57-62
135. S. J. van Hal, T. P. Lodise, D. L. Paterson, The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 54, Issue 6, 15 March 2012, Pages 755–771,
136. Mirza HC. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2001-2011 yılları arasında çocuk hasta grubundan izole edilen MRSA suşlarından vankomisine orta düzeyde duyarlı *S. aureus* (VISA) ve heterojen VISA sıklığının araştırılması. 2.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongre Kitabı, Antalya, 2013.

137. Güneş H., Sesli-Çetin E., Kaya S., Cicioğlu-Aridoğan B. Investigation of reduced glycopeptid susceptibility among methicillin resistant staphylococci. *African Journal of Microbiology Research* Vol. 6(2), pp. 453-459, 16 January, 2012 Available online at <http://www.academicjournals.org/AJMR> DOI: 10.5897/AJMR11.1445
138. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, et al. Influence of teicoplanin MICs on treatment outcomes among patients with teicoplanin-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a hospital-based retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):736-741.
139. Chen KY, Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, Chia JH, Wu TL, Huang CT, Lee MH. Relationship of teicoplanin MICs to treatment failure in teicoplanin-treated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*. 2013 Jun;46(3):210-6
140. Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Ross JE, Jones RN. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(4):2273-80. <https://doi.org/10.1128/AAC.02803-15>
141. Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, van Belkum A, Mirzaii M, Khoramrooz SS, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance Infection Control*. 2020;9(1):1-20.
142. Cesur S, Irmak H, Simşek H, et al. Evaluation of antibiotic susceptibilities and VISA-VRSA rates among MRSA strains isolated from hospitalized patients in intensive care units of hospitals in seven provinces of Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(3): 352-8.
143. Sancak B, Yağcı S, Mirza HC, Hasçelik G. Evaluation of vancomycin and daptomycin MIC trends for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates over an 11 year period. *J Antimicrob Chemother* 2013;June: 2689-2691.
144. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg*. 2012; 26(4): 171-5
145. Kocagöz S., Çetinkaya Y., Uzun Ö., Akova M., Hasçelik G., Ünal S. Hastane Enfeksiyonlarından İzole Edilmiş Stafilokok ve Enterokok Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere İn vitro Duyarlılıkları Flora 1997;4:284-287
146. Yıldız Ö, Çoban AY, Şener AG, et al. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 12 Hospitals in Turkey, *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014;13:44.
147. Calık Z, Karamese M, Acar O. Prevalence and antimicrobial-resistance of *Staphylococcus aureus* Isolated from blood culture in university hospital, Turkey. *Glob J Infect Dis Clin Res*. 2015;1(1):10-3.
148. Doğan M, Feyzioğlu B, Baykan M. On yıllık dönemde *S.aureus* suşlarının antibiyotik direnç durumundaki değişim. *Abant Med J*. 2014;3(3):237-41. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2014.74946>
149. 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>
150. Ataman A. Antimikrobiyal Peptidlerin Çeşitli Enfeksiyon Etkenlerine Karşı İn Vitro Antibakteriyel Aktivitelerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.2016
151. Sesli-Çetin E., Güneş H., Aynalı A., Kaya S., Arıdoğan C., Demirci M. Makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci gözlenen klinik stafilokok izolatlarında fusidik asidin in-vitro aktivitesinin değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi*. 2008; 22(2): 59 - 63.
152. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, et al. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotik direnci. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015;6(Suppl 6):859-63.
153. Mohan, M., Shetty, D., Shetty, T. ve Banerjee, S. (2015). Gentamicin: Myths and Truths. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 05(02), 004-007. doi:10.1055/s-0040-1703879
154. Friberg O, Svedjeholm R, Kallman J, Soderquist B: Incidence, microbiological findings, and clinical presentation of sternal wound infections after cardiac surgery with and without local gentamicin prophylaxis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(2):91-7.
155. Nascimento TC, Diniz CG, Silva VL, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from an intensive care unit in Minas Gerais, Brazil, over a six-year period. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(1):55-59. doi:10.1016/j.bjid.2017.10.004
156. Liu Y, Xu Z, Yang Z, Sun J, Ma L. Characterization of community-associated *Staphylococcus aureus* from skin and soft-tissue infections: a multicenter study in China. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5(12):e127. Published 2016 Dec 21. doi:10.1038/emi.2016.128

157. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan elde edilen Metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. Haseki Tıp Bülteni. 2017; 55(1): 52-5
158. Oksuz L, Gurler N. Susceptibility of clinical methicillin-resistant Staphylococci isolates to new antibiotics. J Infect Dev Ctries 2013; 7(11): 825-31.
159. Doğantekin E., Doğantekin A. Gürel A. Klinik Örneklerden Soyutlanan Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus Suşlarına Tigesiklinin İn-Vitro Etkinliği Fırat Tıp Derg/Firat Med J 2013; 18(3): 168-170
160. Cirit, O.S., Müderris, T., Uzala Mızraklı, A., Vurupalmaz, Y. ve Barış, A. Yara Kültürlerinden İzole Edilen Aerop Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2014; 44(4):149-157, 2014 doi:10.5222/TMCD.2014.149
161. Harrington, A.T., Black, J.A. ve Clarridge, J.E. In Vitro Activity of Retapamulin and Antimicrobial Susceptibility Patterns in a Longitudinal Collection of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates from a Veterans Affairs Medical Center. Antimicrob Agents Chemother, 2015; 60(3), 1298- 303.
162. Azap A, Hander A, Özkan S ve ark. Fusidik asidin Staphylococcus aureus suşlarına karşı in-vitro etkinliği. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2005; 58(1): 39-41.

