



Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması

Investigation of Antibiotic Resistance Rates of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Clinical Samples

 Zehra Varış Karakaş,   Mustafa Behçet

Bolu Abant İzzet Baysal üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ORCID ID: Zehra Varış Karakaş: <https://orcid.org/0000-0002-9723-3112>, Mustafa Behçet: <https://orcid.org/0000-0002-5976-6983>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mustafa Behçet, e-posta / e-mail: drmustafabehcet@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 28-05-2023

Kabul Tarihi / Accepted: 06-06-2023

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2024

Varış-Karakaş Z., Behçet M. Investigation of Antibiotic Resistance Rates of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Clinical Samples. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024;8(1):83-90

Özet

- Amaç** Hastane ve toplum kökenli enfeksiyonların en önemli etkenleri arasında yer alan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) deri-yumuşak doku enfeksiyonları başta olmak üzere osteomyelit, septik artrit, endokardit, pnömoni ve bakteriyemiye neden olabilen ve antibiyotiğe direnç bakımından en inatçı patojenlerden biridir. Bu çalışmada klinik örneklerden *S. aureus* izolatlarının antibiyotik direnç profil lerinin belirlenerek ampirik tedavi ve antibiyotik kullanım politikalarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.
- Gereç ve Yöntem** *S. aureus* izolatlarının bakteri tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve otomatize yöntemler antibiyotik duyarlılık testi için ise yalnızca otomatize yöntemler kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.
- Bulgular** Toplam 513 *S. aureus* izolatının %34,1'i yara, %29,2'si kan, %15'i balgam ve %21,7'si diğer örneklerden elde edilmiş ve izolatların %25,5'i Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) olarak saptanmıştır. Metisilin direnci 2020 yılında 2018 yılına göre artmış, 2021 yılında ise 2020 yılına göre azalmıştır. MRSA izolatlarında 2020, 2021 yıllarında ko-trimoksazol ve 2021 yılında levofloksasin direncinin diğer yıllara göre azaldığı görülmüştür. MSSA ve MRSA'da linezolid, vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, daptomisine ve ek olarak MSSA'larda gentamisin'e karşı direnç gelişmediği saptanmıştır.
- Sonuç** Günümüzde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olan antibiyotik direncini kontrol altına almak için her hastanenin ampirik tedavide her hastanenin antibiyotik direnç profillerini belli aralıklarla takip etmesi, uygunuz antibiyotik kullanımının engellenmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması bu bakterilerin direnç oranlarının azalmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, *Staphylococcus aureus*, MSSA, MRSA.

Abstract

- Aim** *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is among the most important causes of hospital-acquired and community-acquired infections, can cause osteomyelitis, septic arthritis, endocarditis, pneumonia and bacteremia, skin-soft tissue infections, and especially it is one of the most persistent pathogens in terms of antibiotic resistance. This study aimed to contribute to empirical treatment and antibiotic use policies by determining the antibiotic resistance profiles of *S. aureus* isolates from clinical samples.
- Materials and Methods** Conventional and automated methods were used for bacterial identification of *S. aureus* isolates and only automated methods were used for antibiotic susceptibility testing. Antibiotic susceptibility tests were evaluated according to EUCAST criteria.
- Results** Of the total 513 *S. aureus* isolates, 34,1% were obtained from wounds, 29,2% from blood, 15% from sputum and 21,7% from other samples, and 25,5% of the isolates were found to be Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Methicillin resistance increased in 2020 compared to 2018 and decreased in 2021 compared to 2020. In MRSA isolates, co-trimoxazole resistance in 2020, 2021 and levofloxacin resistance in 2021 decreased compared to other years. Resistance to linezolid, vancomycin, teicoplanin, tigecycline, daptomycin in MSSA and MRSA and gentamicin in MSSA was not developed.
- Conclusion** In order to control antibiotic resistance, which is one of the most important public health problems today, monitoring the antibiotic resistance profiles of each hospital in empirical treatment at certain intervals, preventing inappropriate antibiotic use and complying with infection control measures will contribute to the decrease in the resistance rates of these bacteria.
- Keywords** Antibiotic resistance, *Staphylococcus aureus*, MSSA, MRSA.

GİRİŞ

Hastane ve toplum kökenli enfeksiyonların en önemli etkenleri arasında yer alan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) deri-yumuşak doku enfeksiyonları başta olmak üzere osteomyelit, septik artrit, endokardit, pnömoni ve bakteriyemiye neden olabilmektedir. Metisilin dirençli *S. aureus*'un (MRSA) enfeksiyonları hastaların hastanede yatış süresinin uzamasına yol açmakla birlikte yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.¹

S. aureus, spektrumunda bulunan hemen tüm antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirmiştir. Penisilin sıklanımının ardından kısa sürede penisilin direnci; metisilin kullanımından bir yıl sonra da metisiline karşı direnç saptanmıştır. MRSA izolatlarının çoklu ilaç direncinden dolayı tedavide yol açtıkları sorunlar giderek artmaktadır.² MRSA suşları yeni sefalosporinlerden seftohiprol ve seftarolin dışında diğer beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli olmanın yanı sıra; makrolidler, linkozamidler, kinolonlar ve aminoglikozidlere de direnç gösterebilmektedir. Bu direnç gelişiminden dolayı MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin, teikoplanin, linezolid, daptomisin gibi antimikrobiyaller kullanılmaktadır.³

Antibiyotik direnç oranları coğrafi bölgelere ve hastaneden hastaneye değişiklik gösterebilmektedir. Günümüzde önemli sağlık sorunlarından biri olan antibiyotik direncini kontrol altına alabilmek için ampirik tedavide her hastanenin antibiyotik direnç profillerini belli aralıklarla takip etmesi oldukça önemlidir.

Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatlarının bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıkları saptanarak ampirik tedavide klinisyenlere yardımcı olunması ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Haziran 2018-Haziran 2021 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına farklı klin-

iklerden gönderilen ve çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotik direnç profilleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Kan ve steril sıvı örnekleri kan kültürü şişelerine alınarak laboratuvara gönderilmiş ve BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatik kan kültürü sisteminde inkübe edilmiştir. Bakteriyel üreme sinyali veren kan kültürü şişeleri ve laboratuvara gönderilen diğer tüm klinik örnekler %5 koyun kanlı ve eozin metilen mavisini (EMB) agara (RTA, Türkiye) ekilerek 35,5 °C'de 24-48 saat süreyle inkübe edilmiştir. Bakteri tanımlamada konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra VITEK® 2 Compact sisteminde (bioMérieux, Fransa) GP tanımlama kartları, antibiyotik duyarlılıkları için ise AST 641 kartları kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi Standartlarına (EUCAST) göre değerlendirilmiştir.⁴ İstatistiksel analizler için ortalama değerler, yüzde oranları ve oranların homojenliği testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada 0-95 yaş aralığındaki toplam 513 hastanın yaş ortalaması 55,4 olarak saptanmıştır. İzolatların %74,5'i MSSA, %25,5'i MRSA olarak saptanmıştır. 131 MRSA izolatının %39,7'si kadın, %60,3'ü erkek; 382 MSSA izolatının %40,3'ü kadın, %59,7'si erkek hastalardan izole edilmiştir.

Çalışmamızda *S. aureus* izolatlarının %34,1'i yara, %29,2'si kan, %15'i balgam, %9,4'ü idrar, %5,3'ü abse ve %7'si diğer örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1).

Örnek türü	MSSA n (%)	MRSA n (%)	Toplam n (%)
	n (%)	n (%)	n (%)
Yara	135 (35,3)	40 (30,5)	175 (34,1)
Kan	111 (29,1)	39 (29,8)	150 (29,2)
Balgam	55 (14,4)	22 (16,8)	77 (15,0)
İdrar	29 (7,6)	19 (14,5)	48 (9,4)
Abse	22 (5,8)	5 (3,8)	27 (5,3)
Konjunktiva sürüntüsü	6 (1,6)	3 (2,3)	9 (1,8)
Katater	8 (2,1)	0 (0)	8 (1,6)
Plevra sıvısı	3 (0,8)	1 (0,8)	4 (0,8)
Boğaz	2 (0,5)	1 (0,8)	3 (0,6)
Eklem sıvısı	11 (2,9)	1 (0,8)	12 (2,3)
Toplam	382 (74,5)	131 (25,5)	513 (100)

MRSA izolatlarının %38,2'si yatan hastalardan, %35,1'i ayaktan hastalardan ve %26,7'si yoğun bakımlardan izole edilmiştir.

Metisilin direnci 2020 yılında 2018 yılına göre artmış, 2021 yılında ise 2020 yılına göre azalmıştır (Tablo 2).

	2018 n (%)	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Toplam n (%)	p
Metisilin direnci	23/121 (19)	41/152 (27)	54/161 (33,5)	13/79 (16,5)	131/513 (25,5)	p<0,05

MSSA ve MRSA'da linezolid, vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, daptomisine ve ek olarak MSSA'larda gentamisin'e karşı direnç saptanmamıştır. MSSA'larda penisiline %79,9 ve eritromisine %13,0, MRSA'larda eritromisine %44,4 ve tetrasikline %39,2 direnç oranı saptanmıştır (Tablo 3,4).

Antibiyotikler	2018 n (%)	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Toplam n (%)	p
Linezolid	0/97 (0)	0/111 (0)	0/107 (0)	0/66 (0)	0/381 (0)	N/A
Vankomisin	0/93 (0)	0/109 (0)	0/105 (0)	0/65 (0)	0/372 (0)	N/A
Tigesiklin	0/61 (0)	0/111 (0)	0/106 (0)	0/66 (0)	0/344 (0)	N/A
Teikoplanin	0/58 (0)	0/110 (0)	0/106 (0)	0/66 (0)	0/340 (0)	N/A
Gentamisin	0/97 (0)	0/111 (0)	0/106 (0)	0/66 (0)	0/380 (0)	N/A
Daptomisin	0/97 (0)	0/106 (0)	0/105 (0)	0/66 (0)	0/374 (0)	N/A
Ko-trimok-sazol	4/98 (4,1)	3/111 (2,7)	3/106 (2,8)	2/66 (3,0)	12/381 (3,1)	p>0,05
Levoflok-sasin	1/94 (1,1)	4/91 (4,4)	6/105 (5,7)	4/64 (6,3)	15/354 (4,2)	p>0,05
Klindamisin	6/92 (6,5)	5/97 (5,2)	7/100 (7)	1/60 (1,7)	19/349 (5,4)	p>0,05
Tetrasiklin	7/95 (7,4)	9/110 (8,2)	16/107 (15)	6/66 (9,1)	38/378 (10,1)	p>0,05
Siprofloksasin	1/93 (1,1)	10/110 (9,1)	7/107 (6,5)	4/66 (6,1)	22/376 (5,9)	p>0,05
Eritromisin	9/91 (9,9)	16/110 (14,5)	14/103 (14)	9/66 (13,6)	48/370 (13,0)	p>0,05
Penisilin	50/62 (80,6)	87/111 (78,4)	82/105 (78,1)	56/66 (84,8)	275/344 (79,9)	p>0,05

N/A: Direnç gelişimi gözlenmediğinden istatistiksel değerdendirilmeye alınmadı

Antibiyotikler	2018 n (%)	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Toplam n (%)	P
Linezolid	0/23 (0)	0/40 (0)	0/54 (0)	0/13 (0)	0/130 (0)	N/A
Vankomisin	0/23 (0)	0/41 (0)	0/54 (0)	0/11 (0)	0/129 (0)	N/A
Tigesiklin	0/15 (0)	0/41 (0)	0/54 (0)	0/13 (0)	0/123 (0)	N/A
Teikoplanin	0/14 (0)	0/37 (0)	0/50 (0)	0/12 (0)	0/113 (0)	N/A
Daptomisin	0/23 (0)	0/38 (0)	0/54 (0)	0/13 (0)	0/128 (0)	N/A
Gentamisin	3/20 (15)	3/41 (7,3)	3/54 (5,6)	0/13 (0)	9/128 (7,0)	P>0,05
Ko-trimok- sazol	5/20 (25)	10/41 (24,4)	1/51 (2,0)	0/13 (0)	16/125 (12,8)	P<0,05
Klindamisin	2/19 (10,5)	5/29 (17,2)	4/32 (12,5)	2/7 (28,6)	13/87 (14,9)	P>0,05
Siprofloks- sasin	9/22 (40,9)	7/41 (17)	10/54 (18,5)	1/13 (7,7)	27/131 (20,6)	P>0,05
Levofloks- sasin	9/22 (40,9)	6/37 (16,2)	12/52 (23,1)	0/13 (0)	27/111 (24,3)	P<0,05
Tetrasikline	8/20 (40)	17/40 (42,5)	21/53 (39,6)	3/12 (25)	49/125 (39,2)	P>0,05
Eritromisin	4/20 (20)	18/40 (45)	29/54 (53,7)	5/12 (41,7)	56/126 (44,4)	P>0,05

N/A: Direnç gelişimi gözlenmediğinden istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

MRSA izolatlarında 2020 ve 2021 yıllarında ko-trimok-sazol direnci (p=0,001) ve 2021 yılında ise levofloksasin direnci azalmış olarak saptanmıştır (p=0,028). MRSA ve MSSA izolatlarında çalışmadaki diğer antibiyotiklerdeki direnç oranlarında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Stafilokok enfeksiyonları ülkemizde ve dünyada gittikçe artan sıklıkta görülmekte değişik organ ve sistemleri tutarak ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadır.⁵

S. aureus izole edilen klinik örnekler literatürde farklı oranlarda bildirilmiştir. *S. aureus* suşları ülkemizde yapılan birçok çalışmada (%30,4-56), çalışmamızda (%34,1) olduğu gibi en sık yara yeri örneklerinden izole edilirken ikinci sıklıkta izole edilen kan örnekleri (%29,2) ise bazı

çalışmalarda en sık (%51,8-52,9) olarak saptanmıştır.^{3,6-8} Stafilokok enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda gittikçe artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalara invaziv girişimlerin (endotrakeal tüp, sant-ral venöz ve üriner kateterlerin kullanımı gibi) yapılması, uzamış yatış süresi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve genel durum bozukluğu gibi nedenlerle dirençli bakterilerde artış görülmektedir.⁹

Bakteriyel bulaşıcı hastalıkların tedavisinde antibiyotik direnç gelişimi Dünya Sağlık Örgütü tarafından en büyük tehditlerden biri olarak görülmektedir. Dünya genelinde hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık yarısını çok il-aca dirençli patojenler oluşturmaktadır. Nozokomial kaynaklı enfeksiyonlara neden olan MRSA izolatları antibiyotiğe direnç bakımından en inatçı etkenlerden biridir.¹⁰

Metisilin direnciyle ilgili ülkemizde birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda saptadığımız %25,5 oranındaki metisilin direnci bu çalışmalarda saptanan metisilin direnç oranları (%17,9-76,5) aralığındadır.^{6,11} Son zamanlarda invazif MRSA enfeksiyon sıklığında düşüş gözlenmekte ve bu durum bazı çalışmalarda bildirilmiştir. EARS-Net' in 2022 verilerine göre Avrupa birliği ülkelerinde kan dolaşımı enfeksiyonlarında görülen MRSA sıklığında 2022 yılında 2019 yılına göre tahmini olarak %12,2 oranında bir azalma olduğu rapor edilmiştir.¹²

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda yoğun bakımlarda izole edilen MRSA oranları %40-72 arasında değişmektedir.^{13,14} Çalışmamızda bu çalışmalara kıyasla hastanemiz yoğun bakımlarında izole edilen MRSA oranı nispeten daha düşük oranda (%26,7) bulunmuştur. Ayrıca metisilin direnci 2020 yılında 2018 yılına göre artmış, 2021 yılında ise 2020 yılına göre azaldığı saptanmış olup son yıllarda MRSA oranlarının azaldığını bildiren çalışmaları desteklemektedir.

Stafilokoklar, ilk antibiyotik olan penisiline başlangıçta duyarlıken beta-laktamaz üretimiyle bu antibiyotiğe

karşı hızla direnç geliştirmiştir. Ülkemizde MSSA'larda penisilin direnç oranlarıyla ilgili yapılan bir çalışmada 2010-2015 yıllarında kliniklerde takip edilen hastaların klinik örneklerinden izole edilen toplam 21478 stafilkok izolatında penisilin direnci çalışmamızla (%79,9) benzer oranda %80,1 bulunmuştur.¹⁵

Ülkemizde MSSA'larda tetrasiklin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda; çalışmamızla (%5,8) uyumlu olarak Tanrıverdi ve ark.¹⁶ %6, Sen ve ark.¹⁵ %7,3 direnç bildirmişlerdir. Bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda oranlar değişkenlik göstermektedir. Duran ve ark.³ tetrasiklin direnci saptamaz iken yapılan bazı çalışmalarda ise direnç oranları %10,5-26 olarak bildirilmiştir.^{6,17,18} MRSA'larda tetrasiklin direnci ile ilgili çalışmalar incelendiğinde çalışmamızda saptadığımız %39,2'lik direnç oranı; Özel ve ark.⁶ (%33,3), Duran ve ark.³ (%33,7) ve Tanrıverdi ve ark.¹⁶ (%38,2)'nın saptadığı direnç oranlarıyla benzer olmakla birlikte yapılan bazı çalışmalarda ise yüksek tetrasiklin direnci (%54,3- 88,2) bildirilmiştir.^{15,19}

Ülkemizde MSSA'larda eritromisin direnci ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda direnç oranları çalışmamızla (%13) benzer oranlarda (%8-17) saptanmıştır.^{14,16,17} MRSA'larda ise eritromisin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda yüksek direnç oranları (%45,1-70) bildirilmiştir.^{1,16,17} Kangül ve ark.²⁰ Diyarbakır'da yaptıkları bir çalışmada eritromisine karşı 2018, 2019, 2020 yıllarında sırasıyla %35, %55, %39 direnç saptamışlardır. Çalışmamızda 2018, 2019, 2020, 2021 yıllarında eritromisin direnci sırasıyla %20, %45, %53,7, ve %41,7 ve ortalama %45,5 oranında bu çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Çalışmamızda 2018 yılında diğer yıllara kıyasla daha az görülen eritromisin direncinde (%20) istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p=0,08).

Metisilin direnci nedeniyle MRSA kaynaklı invaziv enfeksiyonların tedavisinde vankomisin de sıklıkla kullanılmakta ve bu kullanım sonucunda da vankomisine orta düzeyde duyarlı ve dirençli *S. aureus* suşlarının ortaya çıktığı bildirilmektedir.¹ Çalışmamızda olduğu gibi *S. aureus*'a

karşı ülkemizde yapılan birçok çalışmada da glikopeptit direncine rastlanmamıştır.^{1,3,6,7,11,14,16-18} Yine Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 ve Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) 2019 verilerinde ülkemizde MRSA izolatlarında vankomisin direnci bildirilmemiştir.^{21,22} Bu verilere göre glikopeptitler halen *S. aureus* enfeksiyonlarına karşı etkinliğini korumaktadır.

Linezolid, özellikle MRSA kaynaklı deri-yumuşak doku, toplum ve hastane kökenli pnömoni enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisine direncin artmasını engellemek amacıyla kullanılabilir bir antibiyotiktir.⁷ Bu çalışmada olduğu gibi ülkemizde yapılan çok sayıda çalışmada da *S. aureus* izolatlarında linezolid direncine rastlanmamıştır.^{1,3,6,7,14,16,17,18} Shariati ve ark.²³ nın 25 farklı ülke verilerini değerlendirdiği bir çalışmada linezolid direncini %0,1 bildirmişlerdir.

Daptomisin, hem üreme fazındaki, hem de durağan fazdaki gram pozitif bakterilere etkili siklik bir lipopeptiddir.¹⁴ Ülkemizde yapılan çalışmalarda MSSA'larda daptomisin direncine rastlanmamıştır.^{3,14,17} Ancak MRSA izolatlarında MSSA izolatlarında olduğu gibi bazı çalışmalarda daptomisin direncine rastlanmaz iken^{6,24}, Arabacı ve ark.¹⁴ %3, Sen ve ark.¹⁵ %0,3, Duran ve ark.³ %2,3 oranında daptomisin direnci bildirmişlerdir.

Çalışmamızla uyumlu olarak MSSA ve MRSA'larda tigesiklin direnciyle ilgili yapılan bazı çalışmalarda dirence rastlanmazken^{6,14} MRSA'larda %2-9 oranında direnç bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır.^{14,25}

Ülkemizde MSSA'larda gentamisin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda çalışmamızla uyumlu olarak bazı çalışmalarda gentamisin direncine rastlanmazken¹⁶; %10'un üzerinde direnç bildirilen çalışmalar da vardır. Arabacı ve ark.¹⁴ %13, Şanlı ve ark.²⁶ %21,7 oranında direnç bildirmişlerdir. MRSA'larda gentamisin direnciyle ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda (%9-96) çok farklı oranlar bildirilm-

İştir.^{1,3,6,14-17,19,20,26}. Çalışmamızda saptadığımız gentamisin direnci (%7) bu çalışmalardan daha az orandadır. 2004-2019 yıllarında yapılan bir çalışmada MRSA'larda gentamisin için 2004 yılında saptanan %58,3 direnç oranı 2019 yılında %9,6 olarak bildirilmiş ve direncin zaman içerisinde azaldığı bildirilmiştir.²⁷ Çalışmamızda saptadığımız %7 gentamisin direnci bu çalışmayı desteklemekte ve çalışmamızdaki bu düşük oranın saptanmasında kısıtlı antibiyotik bildirimiminin de etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda MSSA'larda ko-trimoksazole karşı %2-9,9 arasında değişen farklı direnç oranları saptanmıştır.^{14,27} Çalışmamızdaki direnç oranı (%3,1) bu aralıkta yer almaktadır. MRSA'larda ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ko-trimoksazole karşı %6-33,3 arasında değişen farklı direnç oranları saptanmıştır.^{6,28} Çalışmamızda 2018, 2019, 2020, ve 2021 yıllarında direnç oranları sırasıyla %25, %24,4, %2 ve %0 ve ortalama %12,8 oranında bulunmuştur. Ko-trimoksazole direnci MRSA'larda 2020 ve 2021 yıllarında, 2018 ve 2019 yıllarına göre azalmış olarak saptanmıştır (p=0,001). Benzer bir çalışmada Doğan ve ark.²⁹ 2001-2002 yıllarında %41,2, 2011-2012 yıllarında %18,5 direnç saptamışlar ve bu on yıllık dönemde direnç oranının düştüğünü belirtmişlerdir.

Kinolonlar geniş antibakteriyel spektrumları, gastrointestinal sistemden iyi emilimi ve iyi doku dağılımı nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahiptir.¹⁴ Bu sınıfta yer alan siprofloksasin için MSSA'larda çalışmamızda saptadığımız %5,9'luk direnç oranı ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda benzer oranlarda (%3-11) bildirilmiştir.^{1,3,6,14,16,17,28}

MRSA'larda ülkemizde siprofloksasin direnciyle ilgili yapılan çalışmalarda %16,7-92,2 aralığında oldukça farklı oranlarda saptanmıştır.^{6,19}

Diğer bir florokinolon sınıfında yer alan levofloksasin direnciyle ilgili yapılan çalışmalarda MSSA'larda %4-9 arasında direnç oranları bildirilmiş ve çalışmamızda saptadığımız %4,2'lik direnç oranıyla uyumlu görün-

mektedir.^{14,15,26} MRSA'larda levofloksasin için ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda %50' den daha fazla direnç oranları bildirilmiştir.^{14,15,17} Bu çalışmaların aksine Tanrıverdi ve ark.¹⁶ Malatya' da (%26,3) çalışmamızla benzer (%24,3) oranda direnç saptamışlardır. Kangül ve ark.²⁰ 2018,2019,2020 yıllarında sırasıyla %18, %13, %7 direnç bildirmiş ve levofloksasin direncini 2020 yılında 2018 yılına göre azaldığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde 2018, 2019, 2020 ve 2021 yıllarında sırasıyla %40,9, 16,2, 23,1 ve 0 oranlarında bulunmuş ve levofloksasin direnci MRSA'larda 2021 yılında, 2018, 2019 ve 2020 yıllarına göre azalmış olarak saptanmıştır (p=0,028). İzolat sayısının 2021 yılında diğer yıllara göre sayısının azlığı da bu düşük oranın görülmesinde etkili olmuş olabileceği de gözönünde bulundurulmalıdır.

Ülkemizde MSSA'larda klindamisin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda direnç oranları %1,4-17 arasında saptanmış olup çalışmamızla (%5,4) uyumlu bulunmuştur.^{1,15} Yine ülkemizde MRSA'larda klindamisin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda ise yüksek direnç oranlarına (%34,9-55,4) rastlanmıştır.^{3,17} Çalışmamızda ise klindamisin direnci daha düşük oranda (%14,9) saptanmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatlarında MSSA (%74,5) oranı MRSA (%25,5)' lardan daha sık saptanmıştır. Daha kapsamlı çalışmalar gerektirmekle birlikte 2021 yılı sonuçları son yıllarda MRSA oranlarının düşme eğiliminde olduğunu bildiren çalışmalarını desteklemektedir.

2018-2021 yıllarında MSSA ve MRSA'da linezolid, vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, daptomisine ve ek olarak MSSA'larda gentamisin'e karşı direnç gelişmediği saptanmıştır.

Bu antibiyotiklerin yanısıra MSSA ve MRSA suşlarında; ko-trimoksazol (%3,1-12,8) klindamisin (%5,4-14,9) ve siprofloksasine (%5,9-20,6), MSSA suşlarında; levofloksa-

sin (4,2), tetrasiklin (%10,1) ve eritromisine (%13), MRSA suşlarında ise; gentamisin (%7)' e karşı düşük direnç oranları saptanmıştır.

MRSA suşlarında, ko-trimoksazol direnci 2020-2021 yıllarında azalmış olarak saptanmıştır. 2018-2021 yıllarında MRSA suşlarında levofloksasin direnci 2021 yılında azalmış olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılığı tek merkezli bir çalışma olması ve verilerin sadece bir üniversite hastanesinin yaklaşımını yansıtmasıdır. Antibiyotik direnç oranları ülkelere, coğrafik bölgelere ve hastaneden hastaneye değişiklik gösterebilmesi nedeniyle, günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biri antibiyotik direncini kontrol altına alabilmek için ampirik tedavide her hastanenin antibiyotik direnç profillerini belli aralıklarla takip etmesi, uygunsuz antibiyotik kullanımının engellenmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması bu bakterilerin direnç oranlarının azalmasına katkı sağlayacaktır.

Teşekkür

İstatistiksel analiz için katkılarından dolayı Prof. Dr. Seyit Ali Kayış ve tez aşamasında katkı sunan Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederiz.

Etik Onay

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda onay alınmıştır (2021/210).
Bu çalışma yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Yazar Katkıları

Konsept: Z.VK., M.B. Dizayn: Z.VK., M.B. Veri Toplama ve İşleme: Z.VK. Analiz ve Yorumlama: Z.VK., M.B. Literatür Tarama: Z.VK. Makale Yazımı: Z.VK., M.B.

Çıkar Çatışması

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek
Beyan edilecek mali destek yoktur.

References

1. Aksaray S, Arıcı N. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg. 2019;33(2):70-76. doi:10.5222/ankem.2019.1922.
2. Sevgican E, Sınırtaş M, Özakin C, ve ark. *Staphylococcus türlerinde metisilin direncinin farklı yöntemlerle saptanması*. İnfeksiyon Dergisi. 2009;23(2):63-68.
3. Duran H, Çeken N, Atik TK. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç oranları. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2021;51(3):233-238. doi:10.5222/TMCD.2021.72687.
4. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 11.0, valid from 2021-01-01. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf. Erişim tarihi: 25 Eylül 2022.
5. Şanlı K, Kömürçü SZM, Kansak N, ve ark. *Staphylococcus aureus*' un onbeş yılda metisilin direnç ve antibiyogram direnç profilinin ve görülme sıklığının değişimi. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2021;51(1):15-22. doi:10.5222/TMCD.2021.04706.
6. Özel Y, Büyükcengiz 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.
7. Coşkun M, Uslu H, Uyanık M, ve ark. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında in vitro sefarolin etkinliğinin araştırılması. Ankem Derg. 2017;31(1):14-22. doi:10.5222/ankem.2017.014.
8. Telli M, Okulu Y, Pat Y. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç oranındaki değişim: Metisiline direnç azalıyor mu? Ankem Derg. 2018;32(3):103-108. doi: 10.5222/ankem.2018.1816.
9. Çıkman A, Gündem NS, Karakeçili F, ve ark. Yoğun bakım Ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2012;26(3):131-6. doi:10.5222/ankem.2012.131.
10. Orhan Z. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin genotipik direnç mekanizmaları. akted. Eylül 2021;30(3):177-184. doi:10.17827/akted.889472.
11. Namırduru M, Karaoğlan İ. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olan *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençleri. Van Tıp Derg. 2003;10(3):72-75.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
13. Dinç F, Dinç FT, Akca B, ve ark. Kandan izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarının CLSI ve EUCAST kriterlerine göre vankomisin, tigeciklin, linezolid ve daptomisin in vitro duyarlılık sonuçları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2011;41(3):120-126. doi:10.5222/TMCD.2011.120.
14. Arabacı Ç, Uzun B. *Staphylococcus aureus* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Klimik Derg. 2021;34(1):69-71. doi:10.36519/kd.2021.12.
15. Sen P, Demirdal T, Özdemir R, et al. Antimicrobial resistance in staphylococci: A 6-year-evaluation. Medeniyyet Med J. 2017; 32(4):205-211. doi: 10.5222/MMJ.2017.205.
16. Tanrıverdi ES, Duman Y, Tekerekoğlu MS. Bir üniversite hastanesi'nde 2018-2019 yıllarında izole edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarının incelenmesi. Fırat Tıp Dergisi. 2020;25(4):184-188.
17. Kula-Atik T, Uzun B. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisiline ve diğer antimikrobiyal ajanlara direnç durumlarının değerlendirilmesi. Klimik Derg. 2020;33(2):132-136. doi: 10.5152/kd.2020.28.
18. Yükselkaya Ş, Opuş A, Güvenç Hİ, ve ark. 2009-2013 Yılları arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Ankem Derg. 2017;31(1):1-6. doi:10.5222/ankem.2017.001.
19. 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;16(1):13-44. doi:10.1186/s12941-014-0044-2.
20. Kangül H, Atmaca S, Uzuner N, ve ark. 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 doi: 10.5222/ankem.2021.038.
21. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual Report 2019 https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Raporlar/CAESAR_Annual_Report_2019.pdf. Erişim tarihi:1 Ocak 2024.
22. Ulusal antimikrobiyal direnç sürveyans sistemi 2016 yıllık raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Raporlar/UAM-DSS_2016_Rapor.pdf. Erişim tarihi: 1 Ocak 2024.
23. Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, 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. Antimicrob Resist Infect Control. 2020 Apr 22;9(1):56. doi:10.1186/s13756-020-00714-9.
24. Hancı H, Uyanık MH, Bilici D, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafillokok suşlarında daptomisin etkinliğinin araştırılması. ANKEM Derg. 2013;27(2):64-69. doi:10.5222/ankem.2013.064.
25. Oksuz L, Gurler N. Susceptibility of clinical methicillin-resistant staphylococci isolates to new antibiotics. J Infect Dev Ctries. 2013;7(11):825-831. doi:10.3855/jidc.3867.
26. Şanlı K. Hastane kökenli ve toplum kaynaklı ID *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiyalere duyarlılıkları. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi. 2020;12(2):188-193.
27. Haznedaroğlu T, Öncül O, Hoşbul T, ve ark. Yatan hastalardan soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci: Üç yıllık trend. TAF Prev Med Bull. 2010; 9(6):585-590.
28. Yaman G, Çıkman A, Berktaş M, et al. The MLSB, fusidic acid and various antibiotic resistance rates of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates. ANKEM Derg. 2010;24(3):130-135.
29. Doğan M, Feyzioğlu B, Baykan M. On yıllık dönemde *S. aureus* suşlarının antibiyotik direnç durumundaki değişim. Abant Med J. 2014;3(3):237-241. doi:10.5505/abantmedj.2014.74946.