

# *Staphylococcus aureus*'un Onbeş Yılda Metisilin Direnç ve Antibiyogram Direnç Profilinin ve Görülme Sıklığının Değişimi

## *Change of the Frequency of Methicillin Resistance and Antibiogram Resistance Profile of Staphylococcus aureus within a Period of 15 Years*

Kamuran Şanlı\*<sup>©</sup>, Selen Zeliha Mart Kömürçü\*<sup>©</sup>, Nilgün Kansak\*\*<sup>©</sup>, Rıza Adaleti\*\*<sup>©</sup>

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**Atf/Cite as:** Şanlı K, Mart Kömürçü SZ, Kansak N, Adaleti R. *Staphylococcus aureus*'un onbeş yılda metisilin direnç ve antibiyogram direnç profilinin ve görülme sıklığının değişimi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(1):15-22.

### Öz

**Amaç:** Bu retrospektif çalışmanın amacı, 2004 ve 2019 yılları arasında toplum kaynaklı (TK) ve hastane kaynaklı (HK) metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* (MRSA, MSSA) suşlarının oran ve antimikrobiyal direnç profilinin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Araştırma kapsamında 2004 yılına ait 210 ve 2019 yılına ait 401 *Staphylococcus aureus* suşunda iki ayrı zaman dilimi araştırma verileri kullanılarak, toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı MRSA ve MSSA oranı ve antimikrobiyal direnç profilinin zaman içerisindeki değişimi incelendi.

**Bulgular:** 2004 yılında toplum kaynaklı MRSA (%32.4) ve MSSA (%67.6) oranları ile 2019 yıllarındaki toplum kaynaklı MRSA (%31.6) ve MSSA (%68.4) oranları arasında anlamlı değişim gözlenmezken, HK-MRSA'nın 2004 yılında %56.1, 2019 yılı için %30.7 oranında azaldığı, 2004 yılında %43.9 olan HK-MSSA oranının, 2019 yılında %69.3 ile arttığı görüldü. MRSA'larda vankomisin ve teikoplanine karşı direnç gelişmediği gözlenmiştir. Toplum kaynaklı MRSA'ların siprofloksasin, levofloksasin, klindamisin ve gentamisin direnci azalmıştır. Toplum kaynaklı MSSA'ların penisilin direnci artarken, gentamisin direnci azalmıştır. Hastane kaynaklı MRSA'larda, siprofloksasin, levofloksasin, eritromisin, klindamisin ve gentamisin direnci düşüş gösterirken, MSSA'larda da fusidik asit direnci artmış, siprofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazol ve eritromisin ve gentamisin direnci azalmıştır.

**Sonuç:** Hastane kaynaklı MRSA oranlarının on beş yıllık zaman diliminde azaldığı saptanmıştır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve MSSA'da vankomisin ve teikoplanin direnci belirlenmemiştir. Toplum kaynaklı MRSA ve HK-MRSA'nın siprofloksasin, levofloksasin, klindamisin, gentamisin direnci azalmıştır. Hastanemizde enfeksiyon kontrol ve kısıtlı antibiyogram bildiriminin metisiline dirençli *S. aureus* ve MSSA'nın oranı ve antimikrobiyal direnç profilinin yakından izlenmesi bu enfeksiyonların kontrolünün başarısı açısından son derece önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** *Staphylococcus aureus*, metisilin direnci, antibiyotik direnci

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this retrospective study was to evaluate the rate and antimicrobial resistance profile of community-acquired (CA) and hospital-acquired (HA) methicillin-resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* (MRSA, MSSA) strains between 2004 and 2019.

**Method:** Within the scope of the research, the rate of MRSA and MSSA and the change in antimicrobial resistance profile over time were investigated using two research data of 210 *Staphylococcus aureus* strains isolated in 2004, and 401 in 2019.

**Results:** While any significant change was not seen in the rates of CA-MRSA (32.4%) and CA-MSSA (67.6%) in 2004, and of CA-MRSA (31.6%) and CA-MSSA (68.4%) in 2019, the prevalence of HA-MRSA decreased by 56.1% in 2004 and 30.7% in 2019 and of HA-MSSA increased by 43.9% in 2004 and 69.3% in 2019. No resistance to vancomycin and teicoplanin was observed in MRSA strains. Resistance of CA-MRSA against ciprofloxacin, levofloxacin, clindamycin and gentamicin decreased. In CA-MSSA an increase of penicillin resistance as well as a decrease in gentamicin resistance was observed. In resistance of HA-MRSA against ciprofloxacin, levofloxacin, erythromycin, clindamycin, gentamicin decreased. HA-Resistance of MSSA against fusidic acid increased and against ciprofloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole and erythromycin resistance decreased.

**Conclusion:** It was found that the rate of HA-MRSA decreased during the given period of 15 years. Vancomycin or teicoplanin resistance was not observed in MRSA and MSSA. While against ciprofloxacin, levofloxacin, clindamycin, gentamicin decreased in both CA-MRSA and HA-MRSA. A closer follow-up of the prevalence and antimicrobial resistance profiles of these strains is of utmost importance for the successful control of the infections caused by MRSA and MSSA.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, methicillin resistance, antibiotic resistance

**Alındığı tarih / Received:**  
04.08.2020 / 04.August.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**  
12.10.2020 / 12.October.2020

**Yayın tarihi / Publication date:**  
31.03.2021 / 31.March.2021

### ORCID Kayıtları

K. Şanlı 0000-0003-0814-5637  
S.Z. Mart Kömürçü 0000-0001-7500-0783  
N. Kansak 0000-0002-1117-3906  
R. Adaleti 0000-0001-9576-6794

✉ dr.kamuransanli@gmail.com

## GİRİŞ

Antimikrobiyal ilaçların gereksiz ve yanlış kullanılması kazanılmış antimikrobiyal direnç ile (genellikle mutasyon veya direnç geni alımı ile) sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda standart tedaviler etkisiz hâle gelmekte ve diğer insanlara yayılabilen tedaviye dirençli enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır<sup>(1)</sup>. *Staphylococcus aureus* toplumun %20-40'ında nazal florada bulunan, hem toplumda hem de hastane kaynaklı ortaya çıkan enfeksiyonların önemli bir nedenidir ve dirençli olduğu antimikrobiyal ajanların sayısı giderek artmaktadır<sup>(2,3)</sup>. *S. aureus* değişik antibiyotiklere karşı farklı yollardan dirençli hâle gelebilir. Genetik olarak çok yönlü olmaları, bu direncin alt yapısının oluşumunda önemli rol oynar. Antibiyotik çağındaki adaptasyonunun bir sonucu olarak, *S. aureus* evrim geçirerek, tedavide kullanılan birçok antibiyotiğe direnç kazanmıştır. *S. aureus*'un penisilin direnci, penisilin kullanılmaya başladıktan bir yıl sonra (1942) ortaya çıkmıştır ve 1950'lerde büyük hastanelerde *S. aureus* suşlarının yarısı veya daha fazlası penisiline dirençli hâle gelmiştir<sup>(4)</sup>. Günümüzde dünya genelinde klinik *S. aureus* suşları % 90-95'i penisiline dirençlidir<sup>(5)</sup>. Penisiline ek olarak, *S. aureus* eritromisin, streptomisin ve tetrasiklinler gibi başka antibiyotiklere karşı da direnç geliştirebilmiştir. Bu süreçte, metisilin, penisilin direncinin üstesinden gelmek için 1959'da tanıtılmıştır. Ancak, iki yıl sonra metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ortaya çıkmış ve metisilin direncinin mekanizması 1981'de tanımlanmıştır<sup>(6)</sup>. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), *mec A* geni taşıyan stafilokokal kaset kromozom *mec (SCC mec)* kazanımı yoluyla metisiline duyarlı *S. aureus*'tan (MSSA) evrilir. *mec* tüm beta-laktam antibiyotiklere direnç kazandıran penisilin bağlayıcı proteini (PBP2a) kodlayan bir genidir<sup>(4)</sup>. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2008 yılından sonra, *mecA* genine bağlı metisilin direncini saptamada tarama testi olarak sefoksitin disk difüzyon testininin kullanılmasını önermektedir<sup>(7)</sup>.

MRSA enfeksiyonu, dünyanın birçok ülkesinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. MRSA toplum ve hastane

kaynaklı enfeksiyonların önemli nedenlerinden biri haline gelmiştir. Bakteriyemi, pnömoni, menenjit, endokardit, cilt ve yumuşak doku, cerrahi alan, idrar yolu, kemik ve eklem enfeksiyonları ve toksik şok sendromu dâhil olmak üzere çok çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır<sup>(8)</sup>. MRSA geleneksel olarak sağlık bakımı ile ilişkili, hastane kaynaklı (HK-MRSA) ve toplum kaynaklı (TK-MRSA) olarak sınıflandırılmaktadır<sup>(9)</sup>. Hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonlarında genellikle, yakın zamanda hastaneye yatış, diyaliz, cerrahi, uzun süreli sağlık kuruluşunda kalma ve komorbidite öyküsünün enfeksiyonların ortaya çıkmasına zemin hazırladığı bildirilmektedir. Toplum kaynaklı MRSA salgınları, bakım merkezleri, azınlık nüfusları ve kontakt spor yapan sporcular dâhil olmak üzere damar içi uyuşturucu kullananlar, askeri personel ve hapishanelerde yaşayan bireylerde meydana gelebilmektedir<sup>(10)</sup>. Metisiline dirençli *S. aureus* sıklığı son yıllarda değişim göstermektedir.

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)) verilerine göre 2000-2018 yılları arasındaki MRSA oranları incelendiğinde bazı ülkelerde ciddi düşüşler, bazılarında sabit bir trend bazılarında ise artış olduğu izlenmektedir<sup>(11)</sup>. Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı MRSA ve MSSA'nın oranları ve antimikrobiyal direnç profilinin zaman içerisindeki değişimini Türkiye'de değerlendiren sınırlı sayıda araştırma vardır.

Bu çalışmanın amacı, 2004 ve 2019 yıllarında toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı MRSA ve MSSA oranı ve antimikrobiyal direnç profilinin değerlendirilerek 15 yıllık süreçte değişimin ortaya konmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma kapsamında 2004 ve 2019 yılında yapılan iki araştırma verileri kullanılarak, toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı MRSA ve MSSA oranı ve antimikrobiyal direnç profilinin zaman içerisindeki değişimi incelendi.

Antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesinde, 2004 yılında yapılan çalışmada çeşitli kliniklerden gönderilen materyallerden üretilen 210 *S. aureus* suşu incelemeye alınmıştır. Suşların identifikasyonunda Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testinde bir gece inkübe edilmiş saf kültürlerden alınan 0.5 McFarland bulanıklık standartlarında direkt koloni süspansiyonları hazırlanarak Mueller Hinton agar (Oxoid, Birleşik Krallık) besiyerine ekim yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı (CLSI) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer yöntemiyle disk difüzyon çalışılarak yorumlanmıştır. Fusidik asid direnci Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin belirlediği kriterlere göre değerlendirilmiştir. Oksasilin (1µg; Oxoid, Birleşik Krallık) zon çapı ≤10 mm ise metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), zon çapı ≥13 mm ise metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olarak değerlendirilmiştir<sup>(12)</sup>. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

2019 yılında yapılan çalışmada ise çeşitli kliniklerden gönderilen materyallerden üretilen 401 *S. aureus* suşunun tanımlanması konvansiyonel yöntemler ve Matris aracılı lazer dezorpsiyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry - MALDI TOF, bioMérieux, Fransa), antimikrobiyal duyarlılık testleri (Vitek-2, bioMérieux, Fransa) otomatize sistem ile yapılmıştır. Buradan elde edilen veriler Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)) kriterlerine göre değerlendirilmiştir<sup>(12)</sup>. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.

Hastane enfeksiyonları hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburculuğu takiben ilk 10 gün içinde gelişir. Ancak enfeksiyonun tipine göre bu tanımda bazı değişiklikler olabilir. Örneğin, cerrahi bir girişimi takiben ilk 30 gün içinde cerrahi yara bölgesinde gelişen enfeksiyonlar hastane enfeksiyonu olarak kabul edilir<sup>(13)</sup>. Çalışmamızda hastane kaynaklı *S. aureus* tanımı, hastaneye yatışından 48 saat sonra laboratuvarımıza gönderilen örneklerden üretilen

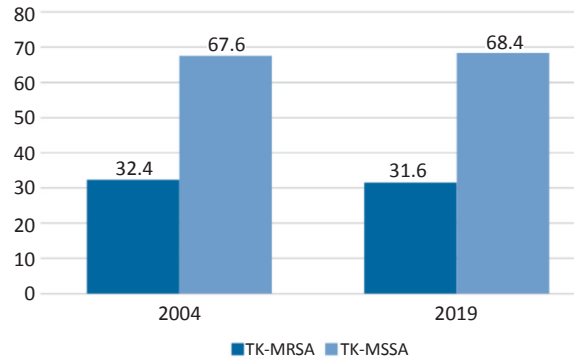
suşlar için kullanılmıştır.

Çalışmada *S. aureus* MRSA ve MSSA tanımları toplum kaynaklı (TK) ve hastane kaynaklı (HK) olarak farklı gruplarda sınıflandırılmıştır. Her bir grubun 2004 ve 2019 yılına ait görülme sıklığı ve antimikrobiyal direnç oranları karşılaştırılmıştır.

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS (Ver 15.0) istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde kullanılmıştır. Yıllar arasındaki oranı ve direnç değişiminin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmada, 2004 ve 2019 yılları arasında toplum kaynaklı MRSA ve MSSA oranlarının anlamlı derecede değişim göstermediği gözlemlendi. Toplum kaynaklı MRSA suşlarının, 2004 ve 2019 yılları arasındaki değişimi Tablo 1 ve Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. TK-MRSA ve MSSA'ların zaman içerisindeki dağılımı.

*Staphylococcus aureus* suşlarının kaynak aldığı hasta profiline göre incelendiğinde ise hastane kaynaklı MRSA oranının %56.1'den %30.7'e düştüğü, MSSA oranının %43.9'dan %69.3'e yükseldiği ve bu değişimlerin anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Hastane kaynaklı MRSA ve MSSA suşlarının 2004 ve 2019 yılları arasındaki değişimi Tablo 2 ve Şekil 2'de verilmiştir.

**Tablo 1. Toplum kaynaklı MRSA ve MSSA suşlarının, 2004 ve 2019 yılları arasındaki değişimi.**

	TK-MRSA n (%)	TK-MSSA n (%)	Toplam n (%)	p
2004	12 (32.4)	25 (67.6)	37 (100.0)	0.93
2019	31 (31.6)	67 (68.4)	98 (100.0)	

**Tablo 2. Hastane kaynaklı MRSA ve MSSA suşlarının, 2004 ve 2019 yılları arasında değişimi.**

	HK-MRSA n (%)	HK-MSSA n (%)	Toplam n (%)	p
2004	97 (56.1)	76 (43.9)	173 (100.0)	
2019	93 (30.7)	210 (69.3)	303 (100.0)	<0.001

**Tablo 3. Toplum kaynaklı MRSA'ların 2004 ve 2019 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarının değişim profili.**

	TK-MRSA-2004 n (%)	TK-MRSA-2019 n (%)	p
Oksasilin/sefoksitin	12 (100.0)	31 (100.0)	*NS
Fusidik asit	1 (8.3)	5 (16.6)	0.51
Siprofloksasin	5 (41.6)	4 (12.9)	0.04
Levofloksasin	5 (41.6)	2 (6.4)	<0.01
Vankomisin	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
Teikoplanin	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
TMP/SXT*	2 (16.6)	2 (6.4)	0.30
Mupirosin	1 (8.3)	0 (0.0)	0.10
Penisilin	12 (100.0)	31 (100.0)	NS
Eritromisin	7 (58.3)	16 (51.3)	0.69
Klindamisin	5 (41.6)	3 (9.6)	0.02
Gentamisin	7 (58.3)	3 (9.6)	0.001
Toplam	12 (100.0)	31 (100.0)	

\*NS: p değeri 1'e yakın (0.93)

\*TMP/SXT: trimetoprim/sülfametaksazol

Toplum kaynaklı MRSA'ların fusidik asit, trimetoprim/sülfametoksazol, mupirosin, penisilin, eritromisin, direncinde incelenen zaman aralığında anlamlı bir değişim olmadığı gözlenirken, vankomisin ve teikoplanine karşı direnç gelişmediği gözlemlendi. On beş yıllık süreçte siprofloksasin, levofloksasin, klindamisin ve gentamisin direncinde anlamlı derecede azalma [sırası ile  $p < (0.04), (0.01), (0.02), (0.001)$ ] olduğu saptandı. Toplum kaynaklı MRSA'ların on beş yıllık süreçte antibiyotik direnç oranlarının değişim profili Tablo 3'te verilmiştir.

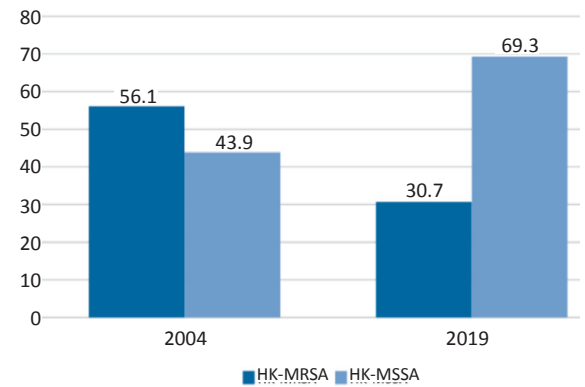
Toplum kaynaklı MSSA'ların on beş yıllık zaman diliminde, fusidik asit, siprofloksasin, levofloksasin, tri-

**Tablo 4. Toplum kaynaklı MSSA'ların 2004 ve 2019 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarının değişim profili.**

	TK-MSSA-2004 n (%)	TK-MRSA-2019 n (%)	p
Fusidik asit	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
Siprofloksasin	4 (16.0)	4 (6.0)	0.13
Levofloksasin	1 (4.0)	2 (2.9)	0.81
Vankomisin	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
Teikoplanin	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
TMP/SXT*	1 (4.0)	1 (1.4)	0.46
Mupirosin	1 (4.0)	0 (0.0)	0.10
Penisilin	14 (56.0)	52 (77.6)	0.04
Eritromisin	5 (20.0)	8 (11.9)	0.32
Klindamisin	2 (8.0)	7 (10.4)	0.72
Gentamisin	5 (20.0)	1 (1.4)	0.001
Toplam	25 (100.0)	67 (100.0)	

\*NS: p değeri 1'e yakın (0.93)

\*TMP/SXT: trimetoprim/sülfametaksazol

**Şekil 2. HK-MRSA ve MSSA'ların yıllar içinde dağılımı.**

metoprim/sülfometoksazol, mupirosin, eritromisin, klindamisinine karşı gösterdiği dirençte anlamlı değişim olmadığı gözlemlendi. Toplum kaynaklı MSSA'ların penisilin direnci 2004 yılında %56 iken 2019 yılında %77.6 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir artış ( $p < 0.04$ ) olduğu saptanmıştır. Gentamisin direncinin 2004 yılı için %20, 2019 yılı için ise %1.4 ile anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). Toplum kaynaklı MSSA'ların 2004 ve 2019 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarının değişim profili Tablo 4'te verilmiştir.

Çalışmada, on beş yıllık zaman diliminde hastane kaynaklı MRSA'ların fusidik asit, trimetoprim/sülfa-

**Tablo 5. Hastane kaynaklı MRSA'ların 2004 ve 2019 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarının değişim profili.**

	HK-MRSA 2004 n (%)	HK-MRSA 2019 n (%)	p
Oksasilin/sefoksitin	97 (100.0)	93 (100.0)	NS*
Fusidik asid	8 (8.2)	8 (8.6)	0.93
Siprofloksasin	85 (87.6)	14 (15.0)	<0.001
Levofloksasin	77 (79.3)	13 (13.9)	<0.001
Vankomisin	0 (0.0)	0 (0.0)	NS*
Teikoplanin	0 (0.0)	0 (0.0)	NS*
TMP/SXT*	16 (16.4)	10 (10.7)	0.25
Mupirosin	3 (3.0)	3 (3.2)	0.96
Penisilin	97 (100.0)	93 (100.0)	NS*
Eritromisin	71 (73.1)	46 (49.4)	0.001
Klindamisin	74 (76.2)	44 (47.3)	<0.001
Gentamisin	84 (86.5)	7 (7.5)	<0.001
Toplam	97 (100.0)	93 (100.0)	

\*NS: p değeri 1'e yakın (0.93)

\*TMP/SXT: trimetoprim/sülfametaksazol

metoksazol, mupirosin ve penisilin direncinde anlamlı bir değişim gözlenmezken, vankomisin ve teikoplanine karşı dirençli olgu saptanmamıştır. Bu süreçte 2004 ve 2019 yılı için direnç oranları sırayla; siprofloksasin %87.6'dan %15'e, levofloksasin %79.3'ten %13.9'a, eritromisin %73.1'den %49.4'e, klindamisin %76.2'den %47.3'e ve gentamisin %86.5'ten %7.5'e anlamlı düşüş olduğu ( $p \leq 0.001$ ) saptandı. Hastane kaynaklı MRSA'ların 2004 ve 2019 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarının değişim profili Tablo 5'te verilmiştir.

Hastane kaynaklı MSSA için 2004 ve 2019 yılları arasında levofloksasin, mupirosin, penisilin, klindamisin direncinde anlamlı bir değişim gözlenmezken vankomisin ve teikoplanine direnç gelişmediği gözlemlendi. Buna ek olarak 2004 ve 2019 yılları arasında sırasıyla; siprofloksasin %23.6-%3.3, trimetoprim/sülfametoksazol %7.8-%0.5, eritromisin %21.0-%10.0 direncinde anlamlı düzeyde düşüş, [sırası ile  $p < (0.001)$ , (0.001), (0.01)] fusidik asidde ise artış görüldü ( $p < 0.001$ ). Hastane kaynaklı MSSA için on beş yıllık zaman diliminde antibiyotik direnç oranlarının değişim profili Tablo 6'da verilmektedir.

## TARTIŞMA

MRSA enfeksiyonlarının, çoklu ilaç direnci ve enfeksi-

**Tablo 6. Hastane kaynaklı MSSA'ların 2004 ve 2019 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarının değişim profili.**

	HK-MRSA 2004 n (%)	HK-MRSA 2019 n (%)	p
Fusidik asid	2 (2.6)	7 (3.3)	<0.001
Siprofloksasin	18 (23.6)	7 (3.3)	<0.001
Levofloksasin	12 (15.7)	3 (1.4)	0.29
Vankomisin	0 (0.0)	0 (0.0)	NS*
Teikoplanin	0 (0.0)	0 (0.0)	NS*
TMP/SXT	6 (7.8)	1 (0.5)	<0.001
Mupirosin	0 (0.0)	1 (0.5)	0.55
Penisilin	49 (66.7)	159 (75.7)	0.06
Eritromisin	16 (21.0)	21 (10.0)	0.01
Klindamisin	10 (13.1)	19 (9.04)	0.31
Gentamisin	17 (22.5)	0 (0.0)	<0.001
Toplam	76 (100.0)	210 (100.0)	

\*NS: p değeri 1'e yakın (0.93)

\*TMP/SXT: trimetoprim/sülfametaksazol

yondan sonra hastalığın hızlı ilerlemesi nedeniyle tüm dünyada yüksek mortaliteye neden olduğu bilinmektedir<sup>(14)</sup>. MRSA izolatlarının, genellikle tedavi seçeneklerini sınırlandıran diğer antibiyotik sınıflarına (farklı mekanizmalar yoluyla) direnç geliştirdiği ve bunun tedavilerde zorluk oluşturduğu bilinmektedir<sup>(15)</sup>. Bu çalışmada hastane ve toplum kaynaklı MRSA ve MSSA oranları ve antimikrobiyal direncinin on beş yıllık bir zaman dilimindeki değişimini değerlendirmeye aldık. Hastanemizde farklı zamanlarda antibiyotik direnç verilerinin incelenmesi ile hem uygun antibiyotik seçimine, hem de kısıtlı antimikrobiyal raporlanmasının antibiyotik direnç gelişimini önlemeye katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

*Staphylococcus aureus*'ta antimikrobiyal direnç oranlarının hastaneden hastaneye ve değişik coğrafi bölgelere göre değiştiği bilinmektedir. MRSA epidemiyolojisi son yıllarda önemli değişiklikler göstermiştir. Birçok araştırma sonucuna göre, son dönemde MRSA oranının azaldığı<sup>(12)</sup> bildirilirken farklı sonuçlar bildirilen araştırmalar da vardır. Avustralya'nın doğu sahlinde, 1988-1994 yılları arasında MRSA oranının sabit kaldığı bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. On iki çalışmanın dâhil edildiği bir sistematik derlemede, Nijerya'da MRSA sıklığının %18.3'ten (2009), %42.3'e (2013) yükseldiği belirtilmiştir<sup>(8)</sup>. Kanada'da 2007-2016 yılları arasındaki MRSA izolatlarını değerlendiren bir araştırmaya

göre, toplum kaynaklı MRSA sıklığının anlamlı ölçüde arttığı, hastane kaynaklı MRSA sıklığının anlamlı ölçüde azaldığı (%26.1'dan %16.9'a) bildirilmiştir<sup>(10)</sup>. Nikolaras ve ark.'nın<sup>(17)</sup> araştırmasında, MRSA oranının anlamlı ölçüde azaldığı (2000-2015) belirtilmiştir. Başka bir çalışmada, 2005-2014 yılları arasında toplum kaynaklı MRSA'larda anlamlı ölçüde azalma olduğu, ancak hastane kaynaklı MRSA oranında anlamlı bir değişimin gözlenmediği bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Çetinkol ve ark.'nın<sup>(19)</sup> araştırmasında MRSA sıklığının 2008 yılından 2012 yılına kadar %35.1'den %18.5'e anlamlı derecede azaldığı belirtilmiştir. Hacettepe Üniversitesi'nde çocuk hastaları kan kültürlerinde üretilen ve 2000-2011 yılları arasında değerlendirilen çalışmaya göre, MRSA sıklığının %46.7'den %0'a kadar azaldığı rapor edilmiştir<sup>(20)</sup>. Avrupa Antimikrobiyal Direnç Süreveyans Sistemi (EARSS)'nin 2003 yılı Türkiye verilerinde MRSA oranı %43 olup, Ulusal Antimikrobiyal Direnç Süreveyans Sistemi (UAMDS) verilerine göre ise 2011'de %32, 2016'da %24 olarak bildirilmiştir ve bu sonuçlara bakılarak MRSA oranının azaldığı görülmektedir<sup>(21,22)</sup>. Bu çalışmada, toplum kaynaklı MRSA ve MSSA sıklığında anlamlı bir değişim gözlenmezken, hastane kaynaklı MRSA oranının anlamlı ölçüde azaldığı, MSSA oranının ise anlamlı derecede artış gösterdiği saptanmıştır. Bulduğumuz sonuç Türkiye için yayınlanan diğer verilerle uyumludur. MRSA oranındaki azalmada temas izolasyonu, el hijyen uyumu, MRSA enfeksiyonu geçiren hastaların erken dönemde tanımlanması ve tedavisi gibi kontrol önlemlerinin artırılması ve sağlık hizmeti kalitesinin zaman içerisinde daha da iyileşmesi ile birlikte hastanemiz de 2014 yılından itibaren uygulamaya başladığımız kısıtlı antimikrobiyal raporlama sisteminin olumlu katkı yaptığı kanısındayız. MRSA oranındaki azalma cesaret verici olsa da bu oranlar hala bazı ülkelerin güncel MRSA oranına göre yüksektir.

MRSA en önemli nozokomiyal patojenlerden biridir ve dünya çapında halk sağlığı için ciddi bir tehdittir. MRSA'nın neden olduğundan sonra birçok ciddi enfeksiyonun tedavisinde en önemli sorunlardan biri de MRSA'nın çoklu ilaç direnci özelliğidir<sup>(23)</sup>.

Avustralya'da yapılan 1988-1994 yılları arasındaki antimikrobiyal direnci araştıran bir çalışmaya göre, MRSA suşlarında, esas olarak siprofloksasin ve rifampisine karşı dirençler ortaya çıktığı bildirilmiştir. MSSA'da ise tetrasiklin direnç seviyesinde düşüş olduğu denenenmiş olan diğer antibiyotiklerin anlamlı bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. Fransa'da, 1993-2007 arasındaki vakaları inceleyen 38 hastanenin dâhil edildiği bir çalışmada, gentamisin, eritromisin, rifampisin direncinin anlamlı derecede arttığı, florokinolonlar ve fusidik asit direncinin değişmediği bildirilmiştir<sup>(24)</sup>. Nikolaras ve ark.'nın<sup>(17)</sup> çalışmasında, 2000-2015 yılları arasında MRSA izolatlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid, daptomisin ve kinupristin/dalfopristine direnç gözlenmediği bildirilmiştir. Diğer yandan rifampisin, trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin, tetrasiklin ve fusidik aside karşı direnç oranlarında önemli düşüş görüldüğü bildirilmiştir<sup>(17)</sup>. Başka bir çalışmada toplum kaynaklı MRSA'larda klindamisin (2009-2014), trimetoprim-sülfametoksazol direncinin arttığı, hastane kaynaklı MRSA'larda klindamisin ve trimetoprim-sülfametoksazol direncinde anlamlı bir değişim görülmediği bildirilmiştir. Hastane kaynaklı MSSA ve toplum kaynaklı MSSA'ların klindamisin direncinde anlamlı bir değişim olmadığı (2009-2014), trimetoprim-sülfametoksazol direncinde ise anlamlı derecede artış görüldüğü bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Walter ve ark.'nın<sup>(25)</sup> 2010-2015 yılları arasındaki hastane kaynaklı MRSA izolatlarını değerlendirdikleri çalışmada, tobramisin, siprofloksasin, moksifloksasin, klindamisin ve eritromisin direncinin belirgin bir şekilde azaldığı, ancak tetrasiklin ve gentamisine karşı direncin arttığı bildirilmiştir. Buna ek olarak MRSA'nın linezolid, teikoplanin, tigesiklin ve vankomisine direnç göstermediği rapor edilmiştir<sup>(24)</sup>. Nichol ve ark.'nın<sup>(10)</sup> 2007-2016 yılları arasındaki MRSA antimikrobiyal direncini değerlendirdikleri çalışmada, klaritromisin, klindamisin, trimetoprim/sülfametoksazol ve florokinolonlara karşı direncin zamanla anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir ( $p < 0.0001$ ).

Bu çalışmada, genel olarak diğer araştırmalara benzer şekilde MRSA ve MSSA'da vankomisin ve teikop-

lanin direnci gözlenmezken, TK- MRSA'nın siprofloksasin, levofloksasin, klindamisin, gentamisin direnci ve HK-MRSA'nın siprofloksasin, levofloksasin, eritromisin, klindamisin, gentamisin direncinde anlamlı azalma gözlemlendi.

Toplum kaynaklı MSSA'nın gentamisin direncinin anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği ancak, penisilin direncinin anlamlı düzeyde yükseldiği bulundu. Hastane kaynaklı MSSA'nın, siprofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazol, eritromisin, gentamisin direncinde anlamlı derecede düşüş, fusidik asitde ise anlamlı derecede yükselme gözlemlendi. Araştırmaların sonuçlarına genel olarak bakıldığında, MRSA'da antimikrobiyallere karşı direnç paterni yıllar içerisinde değişmektedir. Bulgularımız son yıllarda yapılan araştırmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. MRSA'da vankomisine karşı hala direnç yoktur ve çeşitli antibiyotiklere karşı direnci de değişen oranlarda azalmaktadır.

Bu araştırmanın bir kısıtlılığı retrospektif olarak planlanmasıdır. İkinci bir kısıtlılık, tüm olguların tek bir kurumdan olması ve toplumu tam olarak yansıtmamasıdır. Diğer bir kısıtlılık 2004-2019 yılları arasındaki profil değerlendirilirken yalnızca 2004 ve 2019 verileri kullanılmıştır. Arada kalan 14 yıla (2005-2018) ait verilerle yapılacak bir araştırma zaman içerisindeki değişimin daha net ortaya koyulmasını sağlayabilirdi.

Sonuç olarak, MRSA oranının ve ilaç dirençlerinin zaman içerisinde azalsa da, enfeksiyon etkeni olarak saptanmaya devam ettiği görülmektedir. MRSA oranını daha da azaltmak adına kontrol önlemlerinin artırılması önem taşımaktadır. Tedavi sırasında ilaç direncinin artmasını engellemek amacıyla hastanemizde antibiyotik kullanım politikalarına uyumun oldukça başarılı sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Eski patojenlerin yeni antimikrobiyal ajan sınıflarına direnç kazanma kabiliyetinin fazlalığı nedeniyle, antimikrobiyal duyarlılık paternleriyle ilgili ortaya çıkan direnç eğilimlerinin anlaşılması için verilerin sürekli olarak takip edilmesi son derece önemlidir.

**Etik Kurul Onayı:** İstanbul S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2020.07.134).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

**Hasta Onamı:**

**Ethics Committee Approval:** İstanbul S.B.Ü. It was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital (2020.07.134).

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest between the authors.

**Funding:** No funding or support was used in this study.

**Informed Consent:**

## KAYNAKLAR

1. de Kraker ME, Davey GP, Grundmann H, on behalf of the study Grup. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. Plos Med. 2011;8(10): e1001104 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001104>
2. Lee AS, de Lancastre H, Garau J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18033 <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
3. Chen CJ, Huang YC. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. Clin Microbiol Infect. 2014;20(7):605-23. <https://doi.org/10.1111 / 1469-0691.12705>
4. Rodríguez-Noriega E, Seas C. The changing pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America: implications for clinical practice in the region. Braz J Infect Dis. 2010;14(Suppl 2):S87-96. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000800004>
5. Sakoulas G, Moellering RC Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Clin Infect Dis. 2008;46(Suppl 5):S360-7. <https://doi.org/10.1086/533592>
6. Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. Clin Infect Dis. 2014;58(Suppl 1):S10-9. <https://doi.org/10.1093/cid/cit613>
7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial

- Susceptibility Testing. Twenty-Second Informational Supplement. M100-S22, Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA:2012.
8. Abubakar U, Sulaiman SAS. Prevalence, trend and antimicrobial susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Nigeria: a systematic review. *J Infect Public Health*. 2018;11(6):763-70. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.05.013>
  9. Kaplan SL, Edwards MS, Torchia MM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children: Epidemiology and clinical spectrum. *UpToDate* (14/05/2017). <https://www.uptodate.com/contents/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-infections-in-children-epidemiology-and-clinical-spectrum> (Erişim: Ağustos 2019).
  10. Nichol KA, Adam HJ, Golding GR, et al. Characterization of MRSA in Canada from 2007 to 2016. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(Suppl 4):iv55-63. <https://doi.org/10.1093/jarc/dkz288>
  11. Prevention, E.C.F.D. and Control, Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), Stockholm, November 2017:52-54.
  12. Hombach M, Bloemberg GV, Böttger EC. Effects of clinical breakpoint changes in CLSI guidelines 2010/2011 and EUCAST guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):622-32. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr524>
  13. Aşçıoğlu S. Hastane enfeksiyonları. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2007;64(Ek ER-1):ER1-3.
  14. Nithya V, Rathinam S, Siva Ganesa Karthikeyan R, Lalitha P. A ten year study of prevalence, antimicrobial susceptibility pattern, and genotypic characterization of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* causing ocular infections in a tertiary eye care hospital in South India. *Infect Genet Evol*. 2019;69:203-10. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.01.031>
  15. Rolain JM, Abat C, Brouqui P, Raoult D. Worldwide decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: do we understand something? *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(6):515-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.017>
  16. Walter J, Noll I, Feig M, et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2271-6>
  17. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, et al. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med*. 2010 Mar 22;170(6):552-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.32>
  18. Turnidge JD, Nimmo GR, Francis G. Evolution of resistance in *Staphylococcus aureus* in Australian teaching hospitals. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR). *Med J Aust*. 1996;164(2):68-71.
  19. Nikolaras, G.P. Claudia P. Vicetti Miguell D , Asuncion Mejiasl D Amy Leber , Pablo J. Sanchez, Changes in the rates and population structure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from bloodstream infections: A single-centre experience (2000–2015). *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2019. 17:117-122.
  20. Vicetti Miguel CP, Mejias A, Leber A, Sanchez PJ. A decade of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*: A single center experience. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212029>
  21. Çetinkol Y, Çakır FÖ, Enginyurt Ö. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direncin yıllara göre değişimi. *ANKEM Derg*. 2013;27(1):38-42.
  22. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. *J Pediatr Inf*. 2012;6(3):79-83.
  23. U.A.D.S., Yıllık Rapor, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara,(2011). 2011:32.
  24. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2016 Yıllık Raporu. 2016.
  25. Saikia L, Nath R, Choudhury B, Sarkar M. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Assam. *Indian J Crit Care Med*. 2009;13(3):156-8. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.58542>