

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)
SUŞLARININ FARKLI ANTİSTAFİLOKOKAL AJANLARA
DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ VE
DUYARLILIKLARIN KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Elif Mukime SARICAOĞLU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fügen YÖRÜK

ANKARA

2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)
SUŞLARININ FARKLI ANTİSTAFİLOKOKAL AJANLARA
DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ VE
DUYARLILIKLARIN KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Elif Mukime SARICAOĞLU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fügen YÖRÜK

ANKARA

2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Elif Mukime SARICAOĞLU	Sınav tarihi: 27 / 06 / 2018
Anabilim/Bilim Dalı	: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Fügen YÖRÜK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Suşlarının Farklı Antistafilokokal Ajanlara Duyarlılıklarının Belirlenmesi ve Duyarlılıklarının Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisinin Araştırılması	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Osman MEMİKOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Fügen YÖRÜK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Özlem KURT AZAP
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve hazırlanması aşamasında her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fügen YÖRÜK'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitim hayatıma başladığım günden beri sonsuz tecrübelerini benimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU, Prof. Dr. İsmail BALIK, Prof. Dr. Alpay AZAP ve Doç. Dr. M. Serhat BİRENGEL'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bugüne kadar beraber çalışma şansı bulduğum klinik uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize, laboratuvar sorumlumuza ve sağlık personellerimize teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte yanımda olup destek ve sevgileri ile her anımı güzelleştiren başta hayat arkadaşım M. Cahit SARICAOĞLU olmak üzere tüm aileme ve canım arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler ederim....

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Stafilokoklar.....	3
2.2. <i>S. aureus</i> 'un Mikrobiyolojik Özellikleri ve Tanı	3
2.3. <i>S. aureus</i> Virülans Faktörler	4
2.3.1. Hücre Yüzey Bileşenleri.....	4
2.3.1.1. Kapsül	4
2.3.1.2. Peptidoglikan Tabaka.....	4
2.3.1.3. Teikoik Asit.....	5
2.3.1.4. Yüzey Adezinleri	5
2.3.1.5. Biyofilm	6
2.3.2. Enzimler	6
2.3.3. Toksinler.....	6
2.4. <i>S. aureus</i> İzolatlarında Antimikrobiyal Direnç	8
2.4.1. Metisilin Direnci.....	8
2.4.2. Glikopeptidlere Karşı Direnç	10
2.4.3. Protein Sentez İnhibitörlerine Direnç	15
2.4.3.1. Kinupristin-Dalfopristin Direnci.....	15
2.4.3.2. Oksazolidinon Direnci	16
2.4.4. Florokinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç.....	16
2.4.5. Daptomisin Direnci	17
2.4.6. Tigesiklin Direnci	18
2.5. <i>S. aureus</i> Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	20
2.6. <i>S. aureus</i> 'un Neden Olduğu Enfeksiyonlar	23

2.6.1. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	23
2.6.2. Bakteriyemi	24
2.6.3. İnfektif Endokardit	24
2.6.4. Pleuropulmoner Enfeksiyonlar	25
2.6.5. Osteoartikular Enfeksiyonlar	25
2.6.6. Toksine Bağlı Gelişen Enfeksiyonlar	26
2.6.7. Diğer Klinik Sendromlar	27
2.7. MRSA Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri	27
2.7.1. Vankomisin	27
2.7.2. Teikoplanin	28
2.7.3. Daptomisin	29
2.7.4. Oksazolidinon grubu antibiyotikler	30
2.7.5. Tigesiklin	31
2.7.6. MRSA Etkili Sefalosporinler	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. İzolatların Toplanması ve Saklanması	32
3.2. Mikrobiyolojik İşlemler	32
3.3. Verilerin Toplanması	33
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Mikrobiyolojik Değerlendirmeler	37
4.2. Klinik Değerlendirmeler	46
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	65
ÖZET	67
ABSTRACT	69
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AG	Aminoglikozid
agr	Accessory gene regulator (aksesuar gen düzenleyici)
ASA	American Society of Anesthesiology (Amerikan Anesteziyoloji Derneği)
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CAE	Cerrahi alan enfeksiyonu
CDC	Centers of Disease and Control (Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Kurumu)
CRP	C-reaktif peptid
DM	Diyabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNAaz	Deoksiribonükleaz
DYDE	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
EAA₂₄/MİK	Eğri altındaki alan (24 saatlik)/minimum inhibitör konsantrasyon
ECM	Ekstrasellüler matriks
ECDC	European Center for Disease and Control (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)
EUCAST	The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi)
FDA	Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
FQ	Florokinolon
HD	Hemodiyaliz
HT	Hipertansiyon
HIV	Human Immunodeficiency Virus (insan immün yetmezlik virüsü)
hVISA	Vankomisine heterojen orta duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>

IDSA	Infectious Disease Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
IV	İntravenöz
İAE	İntraabdominal enfeksiyon
İE	İnfektif endokardit
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KKV	Küçük koloni varyantı
MH	Mueller Hinton Agar
MHC	Major Histocompatibility Complex (Majör doku uygunluk kompleksi)
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MLS_B	Makrolid-Linkozamid-Streptogramin _B
MLST	Multilokus Sekans Tiplendirme
MSSA	Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i>
MRSA	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSCRAMM	Microbial surface component reacting with adherence matrix Molecules
NAGA	N-asetilglukozamin
NAMA	N-asetilmuramik asit
OM	Osteomyelit
Q/D	Kinupristin-Dalfopristin
RNA	Ribonükleik asit
PAP-AUC	Population analysis profile-area under the curve (Popülasyon analiz profili-eğri altında kalan alan)
PBP	Penisilin Bağlayan Peptid
PBP2a	Penisilin Bağlayan Peptid 2a
PFGE	Pulsed-Field Jel Elektroforezi
PG	Peptidoglikan
PVL	Panton-Valentine Lökosidini
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
rRNA	Ribozomal RNA

SAB	<i>Staphylococcus aureus</i> bakteriyemisi
SCCmec	Staphylococcal cassette chromosome-mec
SHİ-MRSA	Sağlık hizmeti ilişkili metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
SHİ-HB	Sağlık hizmeti ilişkili hastane başlangıçlı
SHİ-TB	Sağlık hizmeti ilişkili toplum başlangıçlı
SHSD	Staflolokoksik haşlanmış deri sendromuna
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SMD	Sıvı mikrodilüsyon
TA	Teikoik asit
TEE	Transesophageal ekokardiyografi
TK-MRSA	Toplum kökenli metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
TSST-1	Toksik şok sendromu toksini-1
tRNA	Transfer RNA
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
UHESA	Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
VISA	Vankomisine orta duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	Vankomisine dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
µg	mikrogram
µg/ml	mikrogram/mililitre
mg/L	miligram/litre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	<i>S. aureus</i> izolatlarında tarihsel antibiyotik direnç gelişimi	8
Şekil 4.1.	MRSA izolatlarında teikoplanin MİK dağılımı	38
Şekil 4.2.	MRSA izolatlarında vankomisin MİK dağılımı.....	38
Şekil 4.3.	MRSA izolatlarında linezolid MİK dağılımı	39
Şekil 4.4.	MRSA izolatlarında tigesiklin MİK dağılımı.....	39
Şekil 4.5.	MRSA izolatlarında daptomisin MİK dağılımı.....	40
Şekil 4.6.	2014-2017 yılları arasında, MRSA izolatlarının teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin için MİK değerlerinin geometrik ortalamalarındaki değişim	41
Şekil 4.7.	2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında teikoplanin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	43
Şekil 4.8.	2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında vankomisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	43
Şekil 4.9.	2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında tigesiklin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	44
Şekil 4.10.	2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında daptomisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	45
Şekil 4.11.	2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında linezolid MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	CLSI ve EUCAST rehberlerine göre <i>S. aureus</i> izolatlarında metisilin duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan eşik değerler.....	10
Tablo 2.2.	CLSI ve EUCAST rehberlerine göre <i>S. aureus</i> izolatlarında glikopeptid duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan eşik değerler.....	15
Tablo 2.3.	CLSI ve EUCAST rehberlerine göre <i>S. aureus</i> izolatlarında Q/D, linezolid, FQ, daptomisin ve tigesiklin duyarlılıklarının belirlenmesinde kullanılan eşik değerler	20
Tablo 4.1.	MRSA izole edilen materyallerin gönderilmiş olduğu bölümlere göre dağılımı	36
Tablo 4.2.	MRSA izolatlarında teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin MİK değerlerinin geometrik ortalamaları, MİK ₅₀ , MİK ₉₀ değerleri, MİK aralık değerleri ve duyarlılık oranları.....	37
Tablo 4.3.	MRSA izolatlarında çeşitli antibiyotiklerin MİK değerleri arasındaki ilişki.....	42
Tablo 4.4.	Yüksek glikopeptid MİK değerini predikte eden risk faktörleri.....	47
Tablo 4.5.	MRSA izolatlarında glikopeptid MİK değeri yüksekliğini predikte eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	48
Tablo 4.6.	MRSA enfeksiyonu olan hastalara ait demografik özellikler	49
Tablo 4.7.	MRSA enfeksiyonu olan hastaların klinik-laboratuvar bulguları ve tedavi rejimleri	51
Tablo 4.8.	MRSA enfeksiyonu olan hastalarda tedavi başarısızlığını predikte eden faktörler	52
Tablo 4.9.	MRSA enfeksiyonu olan hastalarda mortalite ile ilişkili risk faktörleri	52
Tablo 4.10.	MRSA enfeksiyonlarında glikopeptid ve glikopeptid dışı tedavilerin klinik sonuçlarının değerlendirilmesi.....	53
Tablo 4.11.	MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik rejimi, enfeksiyon alanı ve tedavi başarısızlığı arasındaki ilişki	54
Tablo 4.12.	MRSA enfeksiyonu glikopeptid ile tedavi edilen hastalarda tedavi başarısızlığını predikte eden risk faktörleri.....	55
Tablo 4.13.	Glikopeptid MİK değerine göre MRSA izolatlarının tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotiklerin kullanımının klinik sonuçlara etkisi	56

1. GİRİŞ

Staphylococcus türleri doğal floramızın bir elemanıdır. *Staphylococcus aureus* ise sıklıkla hastane ve toplum kaynaklı fatal enfeksiyonlara neden olabilen ve en virülan türdür (1). *S. aureus* enfeksiyonları; artmış mortalite, uzamış hastanede kalış süresi ve artmış sağlık bakım hizmeti harcamaları ile ilişkili bulunmuştur (2).

S. aureus 'un en önemli özelliği tedavisinde kullanılan neredeyse tüm antibiyotiklere direnç kazanmış olmasıdır. 1942 yılında *S. aureus* izolatında ilk kez penisilin direnci tanımlanmıştır. 1960'lerde ise penisilin dirençli *S. aureus* suşları ile gelişen enfeksiyonlarda geniş kullanım alanı bulan metisiline, kullanımından yalnızca 1 yıl sonra direnç gelişmiştir ve ilk metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşu 1961 yılında bildirilmiştir (3). Hastanelerde ve toplumda MRSA suşlarının horizontal yayılımı ve giderek artan prevelansı, tüm dünyada ciddi enfeksiyonların tedavisinde önemli bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır (4).

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde, 1970'lerde vankomisin ve 1980'lerden itibaren de bir diğer glikopeptid olan teikoplanin geniş kullanım alanı bulmuştur (5). MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin oldukça sık kullanılmasına rağmen, son zamanlarda fazla sayıda tedavi başarısızlıkları rapor edilmeye başlanmıştır. 1995 yılında Japonya'da ülke çapında yapılan bir araştırmada; MRSA pnömonisi olan ve vankomisin kullanan hastaların %22'sinde klinik başarısızlık ve %35,8'inde ise bakteriyel eradikasyonun sağlanamadığı görülmüştür (3). 1996 yılında ise Hiramatsu ve arkadaşları tarafından akciğer kanseri nedeni ile opere edilen, postoperatif dönemde takibi sırasında pnömoni gelişen bir hastada vankomisine yanıtı düşük olan Mu3 MRSA suşu izole edilmiştir. Bu suşun vankomisin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri, E-test yöntemi ile duyarlı aralıkta bulunmasına rağmen popülasyon analizi profili yöntemi ile değerlendirildiğinde, heterojen vankomisin direnci tespit edilmiştir. Bunun üzerine Mu3 MRSA suşu, vankomisine heterojen orta duyarlı *S. aureus* (hVISA) olarak etiketlenmiştir (1).

Vankomisine duyarlı bulunan klinik MRSA suşları, vankomisin MİK değeri ve aktivitelerine göre oldukça heterojen olabilirler. MRSA bakteriyemilerinde yüksek vankomisin MİK düzeyi ve vankomisin ile tedavi başarısızlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (6). Soriano ve arkadaşları tarafından

yapılan bir çalışmada; vankomisin MİK değeri 1 µg/ml'nin üzerinde olan MRSA suşlarına bağlı gelişen bakteriyemilerde mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur (7). Özellikle bakteri yükü yüksek olan enfeksiyonlarında (örneğin infektif endokardit, osteomyelit, derin yerleşimli abse, protez enfeksiyonları vb.) vankomisin tedavi başarısızlığı ile hVISA varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (5). Benzer şekilde teikoplanin ile tedavi edilen MRSA bakteriyemilerinde teikoplanin MİK değerlerinin 1,5 µg/ml ve üzerinde olmasının, klinik sonucu olumsuz etkileyen bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8). MİK değeri yüksek olan izolatlardaki tedavi başarısızlıkları nedeni ile, son rehberlerde *S. aureus* izolatlarında vankomisin duyarlılığı eşik değerleri düşürülmüştür (9). Zamanla MRSA suşlarının glikopeptid duyarlılıklarındaki azalma ve standart metodlar ile belirlenmesindeki zorluklar bu enfeksiyonların tedavisini daha zor hale getirmiştir (10).

Son 10 yılda kullanıma giren daptomisin, linezolid, tigesiklin ile MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir (11). Bu yeni ilaçlara karşı direnç geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte linezolid ve daptomisin direnç oranlarının düşük olduğu vurgulanmaktadır (12). Fakat vankomisin MİK değeri yüksek olan *S. aureus* suşlarının, daptomisin MİK düzeylerinin de artış eğiliminde olduğu, ayrıca daptomisin kullanım hikayesi olmamasına rağmen vankomisin kullanımına bağlı daptomisine duyarlı olmayan suşların seçilebildiği gözlemlenmiştir (13,14). Yapılan farklı çalışmalarda; vankomisin MİK değerleri ile teikoplanin ve daptomisin MİK değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, linezolid ile bu ilişki gösterilememiştir (15).

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitesi ve servislerde yatarak tedavi görmekte olan 18 yaş ve üzeri hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilmiş MRSA suşlarının vankomisin, teikoplanin, daptomisin, tigesiklin ve linezolid duyarlılıkları E-test yöntemi ile tespit edilen MİK değerlerine göre belirlenmiş ve duyarlılıkların klinik sonuçlar üzerine olan etkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stafilokoklar

Stafilokoklar; ilk kez 1880 yılında İskoçyalı cerrah Alexander Ogston tarafından, cerrahi sonrası diz eklemine abse gelişen bir hastanın drenaj materyalinde tanımlanmıştır (16). *Micrococcaceae* ailesinde yer alan *Staphylococcus* cinsi bakteriler hareketsiz, sporsuz, katalaz pozitif, 0.5-1.5 µm çapında gram pozitif koklardır. Bakterilerin çoğalırken üç boyutta da bölünebilmeleri ve bölünmeden sonra tam ayrılmanın olmaması nedeni ile mikroskopik görünümüleri üzüm salkımı şeklindedir (17). *Staphylococcus* cinsi içinde yer alan 36 türün 16'sı insanda bulunmaktadır; predispozan bir immunsupresif durum ya da implante yabancı cisim varlığı olmadan bunların yalnızca birkaçı patojeniktir. İnsanlar için en virülen olanları *S. aureus* ve *S. lugdunensis*'tir (18).

Fırsatçı bir patojen olan *S. aureus*; sağlıklı insanlarda cilt ya da mukozada kolonize olabilir. Yüzeysel cilt enfeksiyonlarından (follikülit, fronkül vb.) yaşamı tehdit eden ciddi hastalıklara (osteomyelit, pnömoni, abse vb.) kadar oldukça geniş spektrumda birçok hastalığa neden olabilir. Farklı çevre ortamlarına adaptasyon sağlayabilme ve hayatta kalabilme kapasitesinin yansıması; oluşturduğu hastalıkların heterojenitesi ve antibiyotiklere direnç geliştirme yeteneğinde görülmektedir (18).

2.2. *S. aureus*'un Mikrobiyolojik Özellikleri ve Tanı

Kanlı agarda ve basit besiyerlerinde kolayca üreyebilen *S. aureus*'un kolonileri düz, konveks şekilli ve genellikle krem ya da altın sarısı rengindedir (17). Fakültatif anaerop olan *S. aureus* kanlı agarda beta hemoliz oluşturabilir ve bu hemoliz uzamış inkübasyonlarda daha belirgin hale gelebilir (19). Besiyerlerinde 18-24 saatte belirgin üreme saptanmakla birlikte, inkübasyon süresinin 48-72 saate uzatılması küçük koloni varyantlarının (KKV) atlanmaması açısından faydalı olabilir (17,18). KKV; yavaş metabolizmaları nedeni ile yavaş üreme paterni gösteren, en sık aminoglikozid tedavisi sırasında seçilen, beta-laktam, glikopeptid gibi antibiyotiklere tolerant ya da dirençli olabilen kolonilerdir. Bu varyantlar; konak hücre içerisinde hücreyi parçalamadan yaşayabilme özellikleri sayesinde persistan, rekürren ve dirençli enfeksiyonlara neden olabilirler (18).

Bir bakterinin *Staphylococcus* cinsi içinde sınıflandırılabilmesi için; katalaz enzimi pozitif, 200 µg/ml lizositafine ve 100 µg furazolidona duyarlı olması, anaerob ortamda glukozdan ve 0,4 µg/ml eritromisin varlığında gliserolden asit oluşturabilmesi, oksidaz negatif ve basitrasine dirençli olması gerekmektedir (19). *S. aureus*'un tür düzeyinde tayininde; koagülaz testi pozitifliği, deoksiribonükleaz (DNAaz) varlığı ve 5 µg novobiyosin diskine dirençli olması kullanılmaktadır. Tanı için; hazır kitler, otomatize sistemler ve moleküler yöntemler de kullanılmaktadır (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-PZR, Pulsed-Field Jel Elektroforezi-PFGE ve Multilokus Sekans Tiplendirme-MLST vb.) (17).

2.3. *S. aureus* Virülans Faktörleri

Virülansı en yüksek stafilokok türü *S. aureus*'tur. Ancak enfeksiyon gelişimi; mikroorganizmanın virülansı ile konak savunma sistemi arasındaki dengeye bağlıdır (17). Virülans faktörleri; hücre yüzey bileşenleri, enzimler ve toksinler olmak üzere 3 başlık altında toplanabilir.

2.3.1. Hücre Yüzey Bileşenleri

2.3.1.1. Kapsül

S. aureus izolatlarının çoğunda polisakkarit yapıda mikrokapsül bulunmaktadır. 11 serotipi tanımlanmış olup klinik enfeksiyonların %75'inden Tip 5 ve 8 sorumlu tutulmaktadır. MRSA izolatlarının büyük bir kısmında da Tip 5 bulunduğu gösterilmiştir (20). Kapsül bakteriyi fagositozdan koruduğu gibi, aşı çalışmalarında kapsülün bu özelliğinden yararlanılmaktadır (17).

2.3.1.2. Peptidoglikan Tabaka

Stafilokokal hücre duvarı ağırlığının yaklaşık %50'sini peptidoglikan (PG) tabaka oluşturmaktadır. Gram negatif bakterilerde ince (1-2 sıralı) bir yapıda iken, gram pozitif bakterilerde oldukça kalındır (≥ 10 sıralı) (18). Bu tabaka mikroorganizmanın ozmotik stabilitesini sağlar ve bakteriye şeklini verir (19). Makrofajlardan sitokin salınımı, kompleman aktivasyonu ve trombosit agregasyonunu stimule ederek endotoksin benzeri aktivite gösterir (20).

PG tabaka; N-asetilglukozamin (NAGA) ve N-asetilmuramik asit (NAMA) alt ünitelerinin β -1,4 glikozid bağları ile bağlanarak oluşturdıkları polisakkarit yapısıdır (20). PG tabakanın mürein monomer prekürsörü; NAMA ve peptidlerden (L-alanin, D-glutamik asit, L-lizin ve 2 adet D-alanin) oluşmaktadır. Sitoplazmada sentezlenen bu prekürsör sitoplazmik membranda lipid yapıdaki taşıyıcıya bağlanır. Sitoplazmik membranın dış yüzüne transferi sırasında NAGA eklenir ve glutamik asidin amide olması ile mürein monomeri matür hale gelir. Mürein monomerlerinin bir araya gelerek PG yapısını oluşturmada görevli 2 enzim; sitoplazmik membranda yerleşmiş olan glikoziltransferaz ve transpeptidaz enzimleridir. Glikoziltransferaz, mürein monomerleri ve amino-şekerlerden PG zincirinin oluşumu sırasında görev alır. Transpeptidaz (Penisilin Bağlayan Peptid-PBP) ise yeni oluşturulan PG zincirinin var olan diğer PG tabakaya eklenmesinden sorumludur. Bu aşamada PBP; mürein monomer rezidülerindeki D-alanil-D-alanin bölümünü tanır, ikisinin arasından yapıyı keser, sondan bir önceki D-alanini var olan PG tabakanın pentaglisin zincirinin ucuna ekler (21).

2.3.1.3. Teikoik Asit

Hücre duvarının majör bileşenlerinden biri olan ve sadece gram pozitif bakterilerde bulunan teikoik asit (TA) poliribitol-fosfat polimerlerinden oluşmaktadır (18). PG tabakada NAMA rezidülerine kovalent bağlarla bağlanır (18,20). Tek başına zayıf bir immünojen olan TA, ancak PG ile birlikte bulunduğu spesifik antikor yanıtını uyandırabilir (19). TA, kompleman aktivasyonunda ve mukozal hücrelere tutunmada rol oynar (17).

2.3.1.4. Yüzey Adezinleri

S. aureus; çeşitli yüzey adezinlerine sahiptir, bunların başlıcaları 'clumping' faktör, fibronektin bağlayıcı protein, kollajen bağlayıcı protein ve yüzey adezinlerinin prototipi olan Protein A'dır (17,20). Bu proteinlerin birçoğu ekstrasellüler matriks (ECM) moleküllerine bağlanır ve MSCRAMM (microbial surface component reacting with adherence matrix molecules) olarak görev yaparlar (20). Yapılan çalışmalarda stafilokokların konak dokuya kolonize olmalarında yüzey adezinlerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (20).

2.3.1.5. Biyofilm

Slime; bazı stafilokoklar tarafından oluşturulan polisakkarit yapılı ekstraselüler bir maddedir. Biyofilm ise yabancı yüzeyde kendi oluşturduğu slime tabakası içinde gömülü olarak bulunan bakteri topluluğudur (17). Biyofilm içindeki bakteriler dormant formda olup antibiyotik aracılı öldürmeye direnç gösterirler. Bu özellik stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (18).

2.3.2. Enzimler

Stafilokoklar lipaz, hyalüronidaz, fibrinolizin, penisilinaz, katalaz, koagülaz ve DNAaz gibi birçok enzime sahiptirler. Bu enzimler özellikle stafilokokların komşu dokulara yayılımını kolaylaştırarak enfeksiyon patogeneğinde yer almaktadırlar (19).

Katalaz enzimi; toksik hidrojen peroksiti toksik olmayan oksijen ve suya ayırıştırır, fagosite edilmiş bakterinin oksijen radikalleri ile öldürülmesini engelleyerek konak savunma mekanizmalarını bozar (17,19).

Koagülaz; hücre dışına salınan veya hücre yüzeyine bağlı olmak üzere 2 şekilde bulunur, trombine bağlanarak onu aktif hale getirir ve fibrinojenden fibrin polimerizasyonunu sağlar (17).

Beta laktamazlar penisilini inaktive eden enzimlerdir ve anitbiyotik direncinden sorumludur (17,20).

Lipaz enzimi; yağları hidrolize ederek vücudun lipid içeren bölgelerinde stafilokokların yaşamasını sağlamaktadır. Stafilokokların yüzeyel dokuları invaze ederek fronkül ve karbonkül gibi enfeksiyonların oluşumunda görev almaktadır (19).

Hyalüronidaz; hücreler arası matrikste bulunan hyalüronik asiti parçalar (17).

2.3.3. Toksinler

S. aureus'un ürettiği toksinler; hemolizin, lökosidin, epidermolitik toksin, enterotoksin ve toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1)'dir (17).

S. aureus, α -hemolizin, β -hemolizin, γ -hemolizin ve δ -hemolizin olmak üzere en az 4 hemolizine sahiptir. Hemolizinler hücre membranını etkileyen sitotoksinler olup eritrosit ve diğer ökaryotik hücreleri lizise uğratırlar (17,18). Ayrıca diğer hücrelere ek olarak lökositleri lizise uğratması nedeni ile α -hemolizin'e lökosidin de denilmektedir (18). α -hemolizin; por formasyonu ve memeli hücrelerinde proinflamatuvar değişiklikleri indüklemekten sorumludur (20). β -hemolizin; invazif stafilokok enfeksiyonları için tipik olan doku hasarı ve abse oluşumundan sorumlu olan en önemli toksin olup (19), ayrıca sfingomyelinaz aktivitesine de sahiptir (17). Panton-Valentine Lökosidini (PVL); bir tür γ -hemolizin olup, türler arasında bakteriyofaj aracılığı ile aktarılabilir (17). Lökosit membranlarında porlar açarak lizise neden olur. Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) enfeksiyonlarının yaklaşık %2'sinde bulunmaktadır. Sağlık hizmeti ilişkili MRSA (SHİ-MRSA) enfeksiyonlarında prevelansı genellikle düşük bulunurken, toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonlarının neredeyse tamamında PVL pozitif olarak saptanmaktadır (17,18). Çocuk ve genç erişkinlerde görülen deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (DYDE) ve ağır hemorajik pnömonilerin, PVL üreten *S. aureus* izolatları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (18).

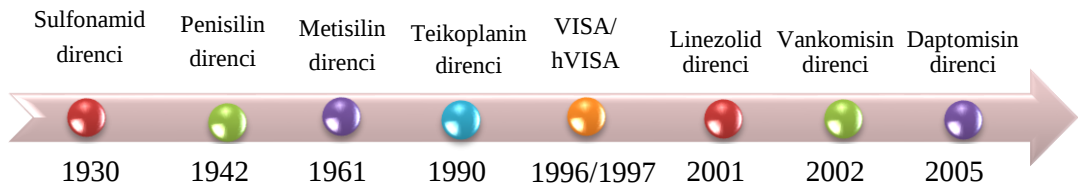
Eksfoliyatif toksin A ve B, stafilokoksik haşlanmış deri sendromuna (SHSD) yol açmaktadır (17). Bu toksin epidermisin stratum granulosum tabakasına direkt etkili olup, asla mukozal tutulum göstermez (18). Dokuya spesifik bir serin proteaz enzimidir ve süperantijen olarak kabul edilir (17).

TSST-1 ve stafilokokal enterotoksinler, pirojenik ekzotoksinler olup süperantijenler olarak adlandırılırlar (18). Süperantijenler; majör doku uygunluk kompleksi- 'Major Histocompatibility Complex (MHC)-class II' proteinlerine bağlanarak fazla miktarda T hücre proliferasyonu ve sitokin salınımına neden olurlar (20). TSST-1; ateş, deskuamasyonlu deri döküntüleri, hipotansiyon ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize olan toksik şok sendromuna yol açmaktadır (17). Stafilokokal besin zehirlenmesinden sorumlu olan enterotoksinlerden insanda en sık rastlananlar; enterotoksin A, B, ve C'dir. Enterotoksin C aynı zamanda toksik şok sendromuna da neden olmaktadır (17).

Tüm bu virülans faktörleri başta agr (accessory gene regulator-aksesuar gen düzenleyici), DNA (deoksiribonükleik asit) bağlayan proteinler ve küçük düzenleyici RNA'lar (ribonükleik asit) olmak üzere bir takım genetik düzenleyicilerin kontrolü altındadır (17).

2.4. *S. aureus* İzolatlarında Antimikrobiyal Direnç

Antimikrobiyal direnç, en önemli global sağlık sorunlarından birisi olup bu grupta yer alan dirençli *S. aureus* izolatları da ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (22). *S. aureus*'un insan patojeni olarak başarısının temelinde; değişkenlik özelliği ve tedavisinde kullanılan neredeyse bütün antibiyotiklere direnç kazanmış olması bulunmaktadır (4). *S. aureus* izolatlarında antibiyotik direnci; ilk olarak 1930'lu yıllarda klinik kullanıma giren sülfonamid grubu antibiyotiklerle başlamış olup günümüzde linezolid, daptomisin gibi yeni kullanıma giren antibiyotiklere kadar uzanım göstermiştir (23). *S. aureus*'larda antibiyotiklere karşı direnç; çoğu zaman plazmid aracılı gen transferi ile, bazen de mobil genetik elementlerle kromozoma transfer ya da mutasyonlar sonucu gelişmektedir (1). Antibiyotiklere karşı bu derece fleksibilite sergileyen, bu virülans düzeyine sahip bir başka bakteri türü bulunmamaktadır (1).



Şekil 2.1: *S. aureus* izolatlarında tarihsel antibiyotik direnç gelişimi

2.4.1. Metisilin Direnci

S. aureus enfeksiyonlarının tedavisinde 1941 yılında penisilin G'nin kullanıma girmesi ile stafilokok enfeksiyonlarının prevelansında ve mortalitesinde belirgin azalma izlenmiştir (23). Fakat penisilinin kullanımını takiben 1 yıl sonra penisilinaz (beta-laktamaz) enzimi sentezleyen *S. aureus* izolatı saptanmış ve sonrasında bu problem sadece hastane kökenli değil toplum kökenli izolatlarda da görülmeye

başlanmıştır (23). 2000'li yıllara gelindiğinde ise penisilinaz enzimi pozitif saptanan izolatların oranı %90-95'lere ulaşmıştır (24). Penisilinaz enziminin yol açtığı direnç sorunu, 1959 yılında ilk penisilinaz dirençli semisentetik penisilin olan metisilinin kullanıma girmesi ile ortadan kaldırılmıştır (23). Ancak metisilinin kullanımından sadece 2 yıl sonra, 1961 yılında ilk MRSA izolatı rapor edilmiştir (1). Tarihsel olarak penisilinaz-stabil penisilinelere (emtisilin ve oksasilin) direnç; metisilin direnci ya da oksasilin direnci olarak adlandırılmaktadır (25).

Beta laktam antibiyotiklerin hedefi PBP'lerdir. Beta laktam; D-alanil-D-alanin'in analogudur ve *S. aureus* suşlarının PBP'lerine kovalent bağlarla bağlanır. Böylece PBP'ler inaktive olur ve PG sentezinde çapraz köprü oluşum basamağı inhibe edilir (21). MSSA izolatlarında 5 adet PBP bulunmakta iken, MRSA izolatlarında PBP2a olarak adlandırılan farklı bir PBP daha bulunmaktadır (24). Mobil genetik elementi olan stafilokokal kaset kromozomu (staphylococcal cassette chromosome-SCCmec) tarafından taşınan eksojen *mecA* geni; MRSA'lara spesifik bu farklı PBP2a'nın sentezinden sorumludur (4,24). PBP2a'nın diğer PBP'lerden farkı tüm beta laktam antibiyotiklere bağlanma afinitesinin düşük olmasıdır (1). Bu nedenle PBP2a, beta laktam antibiyotiklerin varlığında dahi yüksek afiniteli PBP'lerin fonksiyonunu görerek PG sentezini devam ettirir (1,21).

MRSA izolatları; tüm beta laktam antibiyotiklere (penisilin, β -laktam/ β -laktamaz kombinasyonları, sefalosporin-yeni MRSA aktif sefalosporinler hariç ve karbapenemler) dirençli olmanın yanı sıra linkozamid, makrolid ve aminoglikozid (AG) grubu antibiyotiklere de direnç geliştirebilir (24,25). Hastane kökenli MRSA izolatlarında (SCCmec Tip II ve III) metisilinin yanı sıra makrolid, klindamisin, streptogramin B ve tetrasiklin direnci de görülürken, TK-MRSA izolatları genellikle klindamisin, ko-trimaksazol, tetrasiklin, gentamisin, florokinolon ve kloramfenikole duyarlıdır (24).

MRSA izolatlarının tanımlanmasında 'Clinical and Laboratory Institute (CLSI)' rehberinin önerileri; sefoksitin (30 μ g) disk tarama testi, sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemi ile oksasilin ya da sefoksitin MİK tespiti, *mecA* geni varlığı ve PBP2a sentezinin gösterilmesidir (25). 'The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)' rehberinde ise rutin taramada 30 μ g sefoksitin

içeren antibiyotik disklerinin kullanılması önerilmektedir. Metisilin direncinin tespitinde disk difüzyon yöntemi sonuçları, SMD yöntemi ile belirlenen MİK değerlerine göre daha güvenilirdir (26). Metisilin duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan CLSI ve EUCAST rehberlerinin eşik değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Ayrıca günümüzde MRSA tesptinde Food and Drug Administration (FDA-Amerika Birleşik Devletleri-ABD Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı selektif kromojenik agarların kullanımı da mevcuttur. Tarama sonucunda MRSA olduğu tespit edilen izolatların doğrulanmasında altın standart yöntem; mecA geninin PZR yöntemi ile ya da PBP2a'nın lam aglütinasyon yöntemi ile gösterilmesidir (27).

Tablo 2.1: CLSI ve EUCAST rehberlerine göre *S. aureus* izolatlarında metisilin duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan eşik değerler

Test Yöntemi	CLSI			EUCAST	
	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Oksasilin MİK Testi	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$	-	$\geq 4 \mu\text{g/ml}$	*	*
Sefoksitin Disk Difüzyon Testi	$\geq 22 \text{ mm}$	-	$\leq 21 \text{ mm}$	$\geq 22 \text{ mm}$	$< 22 \text{ mm}$
Sefoksitin MİK Testi	$\leq 4 \mu\text{g/ml}$	-	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$	**	**

*: Oksasilin MİK $> 2 \text{ mg/L}$ olan izolatlar çoğunlukla metisilin dirençlidir.

** : Sefoksitin MİK $> 4 \text{ mg/L}$ olan izolatlar metisilin dirençlidir.

2.4.2. Glikopeptidlere Karşı Direnç

Genel bir kural olarak MSSA enfeksiyonlarının tedavisinde mevcut glikopeptidlerin β -laktam antibiyotiklere göre etkinliğinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı β -laktam duyarlı izolatların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde glikopeptidler ilk basamak olarak kullanılmamalıdır (28). Fakat ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin hala altın standart olarak kabul edilmektedir (18). Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde klinik kullanımda olan vankomisin ve teikoplanin olmak üzere iki adet glikopeptid grubu antibiyotik bulunmaktadır (24).

Streptomyces orientalis'ten izole edilen vankomisin, 1958 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (29). Erken dönemde ototoksik ve nefrotoksik yan etkileri nedeni ile

vankomisin kullanımı geri planda kalmıştır. Fakat 1970'lerden sonra daha saf preparatları oluşturularak ototoksisiteye neden olmadığı, AG'ler ile kombine kullanılmadığı sürece de nefrotoksisite riskinin düşük olduğu hayvan modellerinde gösterilmesiyle ve MRSA izolatlarının da gündeme gelmesiyle vankomisin kullanımında belirgin artış izlenmiştir (30). 1980'lerden itibaren tüm dünyada vankomisin kullanımı dramatik bir şekilde yaygınlaşmıştır (10).

1996 yılında Hiramatsu ve arkadaşları tarafından; akciğer kanseri nedeni ile opere edilen, postoperatif dönemde pnömoni gelişen bir hastada vankomisine yanıtı düşük olan Mu3 MRSA suşu izole edilmiştir. Bu suşun vankomisin MİK değeri, E-test yöntemi ile duyarlı aralıkta bulunmasına rağmen popülasyon analizi profili yöntemi ile değerlendirildiğinde, heterojen vankomisin direnci tespit edilmiştir. Bunun üzerine Mu3 MRSA suşu, hVISA olarak etiketlenmiştir (1). hVISA; MİK değerinin belirlenmesinde kullanılan konvansiyonel yöntemlerle duyarlı olarak rapor edilmesine rağmen aslında vankomisin konsantrasyonunun 2 mcg/ml'nin üzerinde olduğu durumlarda üreyebilen alt popülasyonlara sahip olan, bir diğer ifade ile $\geq 10^5$ - 10^6 koloni sıklığında vankomisin direnci geliştirebilen *S. aureus* izolatı olarak tanımlanmaktadır (4,31,32,33). 4 aylık bir bebekte kardiyak cerrahi sonrası sternal bölgede cerrahi alan enfeksiyonuna (CAE) neden olan, vankomisine yanıtı zayıf farklı bir MRSA suşu izole edilmiştir. Mu3 ile aynı paternde olup daha yüksek vankomisin direncine (MİK=8mcg/ml) sahip olan bu Mu50 izolatı, vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA) olarak isimlendirilmiştir (1). Mu50 ve Mu3 izolatları aynı PFGE band paternine sahip olup, iki izolatın da aynı MRSA klonundan köken aldığı düşünülmektedir (1). Hiramatsu'nun bu konudaki hipotezi; hVISA'ların VISA'lar için bir prekürsor olduğu ve her iki fenotipin de ekspresyonunda vankomisinin selektif baskısının rolü olduğudur (21).

Mu3 (hVISA) ve Mu50 (VISA) izolatlarında; NAGA ile sitoplazmik mürein monomer sayısı artmıştır ve daha fazla PBP2a sentezlenmektedir (1,3). Mu50 izolatının biyokimyasal ve transmisyon elektron mikroskopik incelemelerinde; PG tabaka kalınlığının arttığı (30-40 kat sıralı), daha fazla miktarda mürein monomer içerdiği ve hücre duvarı kalınlığının belirgin olarak artmış olduğu görülmüştür (1,21). Bu nedenle daha fazla miktarda vankomisin molekülü, PG sentezinin

gerçekleştirdiği sitoplazmik membrana ulaşmadan PG tabakada hapsedilmiş olur. Artan PG tabaka miktarına bağlı kalınlaşmış olan hücre duvar yapısı VISA klinik izolatlarındaki temel özelliği oluşturmaktadır (21). VISA izolatlarında vankomisin direncine katkıda bulunan diğer faktörler; PG tabakadaki çapraz bağ sayısındaki azalmaya bağlı serbest D-alanil-D-alanin rezidü oranının artması ile vankomisinin bu tuzak moleküllerde hapsolması ve hedeflerine ulaşamamasıdır (21). Ayrıca büyük bir molekül olan vankomisin PG tabakadaki tuzak moleküller tarafından tutulunca diğer vankomisin moleküllerinin önünde fiziksel bir bariyer oluşturarak da direnç gelişimine katkı da bulunmaktadır (34). Mu3 ve Mu50 izolatlarındaki vankomisin direncinin genetik mekanizması henüz tam olarak bilinmemekte olup vanA/vanB vankomisin direnç genlerinin transferi ile ilgili olmadığı bilinmektedir (3).

Vankomisinin, bazı *S. aureus* suşlarına zayıf bakterisidal aktivitesi olması nedeni ile bu izolatlar; glikopeptidlere toleran olarak değerlendirilmektedir. Tolerans; zamana bağlı öldürme eğrisi ya da minimum bakterisidal konsantrasyon/MİK oranları ile tanımlanmaktadır. Vankomisin tedavisine refrakter gram pozitif enfeksiyonlarda ve MRSA bakteriyemilerindeki klinik başarının azalmasında glikopeptid toleransının da rolü olduğu düşünülmektedir (35).

Penisilin ve semisentetik penisilinlere karşı hızla direnç gösteren *S. aureus* izolatlarının vankomisine direnç kazanımı, kullanımını takiben yaklaşık 40 yıl sonra gerçekleşmiştir (36). İlk vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) izolatı 2002 yılında ABD'nde bildirildikten sonra, Hindistan ve İran'dan da olgu bildirimleri yapılmıştır (37,38,39). Stafilokoklarda vankomisin direnci; vankomisin dirençli enterokok türlerinde bulunan vankomisin direnç genlerinin (vanA ve vanB) plazmid ya da transpozon aracılı stafilokoklara aktarılması ile gelişmiştir (1). Tanımlanan tüm VRSA izolatlarında, vanA vankomisin direnç geni ve operonunun varlığı gösterilmiştir (40). Sentezlenmekte olan PG tabakanın D-alanil-D-alanin ucuna bağlanarak transpeptidasyon basamağını inhibe eden vankomisin; vanA geni varlığında D-alanin-D-alanin yerine D-alanin-D-laktat sentezlenmesi nedeni ile bu bölgelere bağlanamaz, hücre duvar sentezini inhibe edemez (24).

Teikoplanin beta laktam antibiyotiklere dirençli gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir diğer glikopeptiddir.

ABD'nde onay almamış olup Avrupa'da vankomisin kadar sık kullanılmaktadır (8). Tarihsel açıdan bakıldığında teikoplanin direnci vankomisin direncinden daha önce gelişmiştir, bu nedenle Stafilokoklardaki teikoplanin direncinin, vankomisin direnci gelişiminin erken basamağı olabileceği düşünülmektedir (1,21). Teikoplanin dirençli olmasına rağmen vankomisin duyarlı birkaç adet MRSA suşu rapor edilmiş olmasına rağmen, sıklıkla teikoplanin direnci gelişimine vankomisin direncinde bir miktar artış eşlik etmektedir (21). Her iki ajan da aynı hedefte etkisini göstermesine rağmen, hedefe bağlanmalarındaki ve etki etme şekillerindeki farklılıklar nedeniyle stafilokoklarda daha baskın teikoplanin direnci görülmektedir (1). PBP2a üretimindeki artışın teikoplanin direnci gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). PBP2a; hücre duvar kalınlığının ve PG tabakadaki çapraz bağ sayısının artışına neden olmaktadır. VSSA izolatlarında PBP2a'nın fazla ekspresyonu sonucunda, vankomisin MİK düzeylerinde 1 µg/ml artış izlenirken, teikoplanin MİK düzeylerinde 2 µg/ml'den 8 µg/ml'ye ciddi bir artış izlenmektedir. Teikoplanin vankomisine göre transpeptidasyonu inhibe etmeye meyilli iken, vankomisin daha çok transglükosilasyon basamağını inhibe etmektedir (21).

Teikoplanin dirençli ilk *S. aureus* izolatı (MİK=8µg/ml), IV ilaç bağımlısı olan bir hastada, endokardit tedavisi için teikoplanin kullanımı sırasında saptanmıştır. Başlangıçta teikoplanine duyarlı olan *S. aureus* izolatı, teikoplanin direncine sahip alt kolonilerin artışına bağlı olarak teikoplanine dirençli hale gelmiştir (1, 41).

S. aureus izolatlarının glikopeptid duyarlılıklarının tespitinde CLSI; vankomisin duyarlılığı için tüm izolatlarda SMD yöntemi ile MİK bakılmasını ve vankomisin MİK $\geq 8\mu\text{g/ml}$ olan tüm izolatların referans laboratuvarına gönderilmesini önermektedir. Vankomisin disk difüzyon yöntemlerinin VSSA izolatlarını, VISA izolatlarından ayırt edemeyeceği bu rehberde belirtilmektedir. Teikoplanin duyarlılığı için MİK değerlerinin SMD yöntemi ile belirlenmesi önerilmekte olup, disk difüzyon sonuçlarının yorumlanma kriterleri vankomisin disk difüzyon kriterleri ile eş zamanlı tekrar değerlendirilmediğinden bu kriterlerin teikoplanin duyarlı suşları, orta duyarlı ve dirençli suşlardan ayırt edip etmediği ile ilgili bir uyarı bulunmaktadır (25). EUCAST rehberinde ise ;glikopeptid MİK değerlerinin, metoda bağlı olduğu ve mümkünse SMD yöntemi ile belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir.

Glikopeptid duyarlılığı araştırılırken disk difüzyon yöntemlerinin kullanılmasının güvenilir olmadığı, çünkü bu yöntemle vahşi tip izolatların ve vanA ilişkili olmayan glikopeptid direncinin ayırt edilemeyeceği bildirilmiştir. EUCAST rehberinde VISA tanımlaması bulunmayıp, duyarlı olmayan suşların hepsi dirençli olarak kabul edilmektedir (26). *S. aureus* izolatlarında glikopeptid duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan CLSI ve EUCAST rehberlerinin eşik değerleri ayrıntılı olarak Tablo 2'de belirtilmiştir. Her iki rehberdeki MİK değeri duyarlılık aralıkları ile hVISA izolatlarını tespit etmek mümkün değildir (35). hVISA izolatları standart duyarlılık testleri ile tanımlanamayıp, bugüne kadar hVISA tanısında kullanılmak üzere Hiramatsu'nun popülasyon analiz yöntemi, MakroE-test metodu gibi birçok yöntem denenmiştir (24). Günümüzde hVISA izolatlarının tanımlanmasında popülasyon analiz profili-eğri altında kalan alan (Population analysis profile-area under the curve; PAP-AUC) yöntemi altın standart kabul edilmektedir (42). Yapılan farklı çalışmalarda heterorezistansın prevalansı %0-50 arasında ciddi değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle klinikte heterorezistansın önemini değerlendirmek oldukça zordur (7).

VRSA, hVISA ve VISA izolatlarının yanı sıra gündemdeki bir diğer sorun glikopeptid MİK değerlerindeki yükselmedir (24). Vankomisine duyarlı aralıkta olup, duyarlılık üst sınırına yakın vankomisin MİK değerlerine sahip olan izolatlarda vankomisin ile tedavi başarısızlıkları izlenmektedir (7). Duyarlılık aralığında olması koşulu ile vankomisin MİK değerlerinde yükselme görülmesi; MİK kayması 'MIC creeping' olarak adlandırılmaktadır (24). Vankomisin MİK değeri 4-8 µg/ml arasında olan *S. aureus* olgularında vankomisin ile ciddi tedavi başarısızlıkları yaşanması nedeni ile, CLSI ve EUCAST *S. aureus* izolatlarında vankomisin duyarlılığı için eşik değerlerini revize etmiş ve vankomisin duyarlılık sınırını 2 µg/ml'ye düşürmüştür. Vankomisin MİK >1µg/ml olan *S. aureus* izolatlarında tedavi başarısızlık oranı daha fazla ve negatif kan kültürü elde edilme süresi daha uzun bulunmuştur (6,45). Bu sonuçlara göre revize edilen yeni eşik değerlerinin yüksek olabileceği konusunda tartışmalar halen devam etmektedir (46). 2012 yılında yapılan sistematik derleme ve meta-analizde; vankomisin MİK değerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemden ve enfeksiyon kaynağından bağımsız olarak MRSA

enfeksiyonlarında yüksek vankomisin MİK düzeyi ($\geq 1,5$ mcg/ml) ile mortalitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir (47).

Tablo 2.2: CLSI ve EUCAST rehberlerine göre *S. aureus* izolatlarında glikopeptid duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan eşik değerler

Test Yöntemi	CLSI			EUCAST	
	Duyarlı (VSSA)	Orta Duyarlı (VISA)	Dirençli (VRSA)	Duyarlı (VSSA)	Dirençli (VRSA)
Vankomisin Disk Difüzyon Testi	-	-	-	-	-
Vankomisin MİK Testi	$\leq 2\mu\text{g/ml}$	4-8 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 16\mu\text{g/ml}$	$\leq 2\text{mg/L}$	$> 2\text{mg/L}$
Teikoplanin Disk Difüzyon (30 μg)	$> 14\text{ mm}^*$	11-13 mm^*	$< 10\text{ mm}^*$	-	-
Teikoplanin MİK Testi	$\leq 8\mu\text{g/ml}$	16 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 32\mu\text{g/ml}$	$\leq 2\text{mg/L}$	$> 2\text{mg/L}$

*: Teikoplanin disk difüzyon kriterlerinin teikoplanin duyarlı stafilocok suşlarını, orta duyarlı ve dirençli suşlardan ayırt edip etmediği bilinmemektedir

2.4.3. Protein Sentez İnhibitörlerine Direnç

Makrolid-Linkozamid-Streptogramin_B (MLS_B) ve oksazolidinon antibiyotikler farklı sınıftan olup bakteriyel ribozoma bağlanarak protein sentezini bloke eden moleküllerdir. Bu grup antibiyotiklerde aşağıdaki 3 klasik mekanizmadan herhangi biri ile direnç gelişimi olur (18).

- Bakteriyel ilacın hedef molekülünde modifikasyon
- İlacın kendisinin inaktivasyonu ya da modifikasyonu
- İlacın intraselüller birikiminin azalması (efluks-dışa atım)

2.4.3.1. Kinupristin-Dalfopristin Direnci (Q/D)

Q/D; *Streptomyces pristinaspiralis*'ten elde edilen iki semisentetik streptogramin antibiyotik olan kinupristin (grup B streptogramin) ve dalfopristinin (grup A streptogramin) 30:70 oranında kombinasyonudur (12,24). Tek başına bakteriyostatik ajan olmalarına rağmen, kombine kullanıldıklarında genellikle stafilocoklara karşı sinerjistik bakterisidal etkinlik gösterirler (48). Q/D; 50S ribozomal alt birimine

bağlanarak peptid zincir uzamasını ve peptidil transferaz enzimini inhibe eder (24,48). Farklı ülkelerden global Q/D direnci % 0-3 arasında bildirilmiştir (48). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer olarak % 0-5 arasında Q/D direnci tespit edilmiştir (49,50). Q/D direnç mekanizmaları; antibiyotiğin enzimatik modifikasyonu, antibiyotiğin ATP-bağlı proteinlerle eflusu ya da aktif transportu ve hedef bölge değişiklikleridir (48). En sık karşılaşılan mekanizma ise hedef bölge değişiklikleridir (24).

2.4.3.2. Oksazolidinon Direnci

Oksazolidinon grubunda yer alan sentetik bir antimikrobiyal olan linezolid; bakteriyel protein sentezini erken basamaklarda inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir (24,48). 50S ribozomal alt ünitesinin 23S rRNA (ribozomal RNA)'sına bağlanarak 30S kompleksi ile birleşip 70S başlama kompleksinin oluşumunu engeller (24). Linezolid direnci; 23S rRNA'nın beşinci kangalında nükleotid değişiklikler (en sık G2576T mutasyonu), peptid translokasyon merkezindeki ribozomal proteinlerde (L3 ve/veya L4) mutasyon veya plazmid aracılı ribozomal metiltransferaz geni (cfr2) kazanımı sonucunda meydana gelmektedir (24,51). Farklı etki mekanizması nedeni ile diğer protein sentez inhibitörleri ile arasında çapraz direnç gelişimi görülmez (24). Linezolidin kullanımını takiben birinci yılda, Amerika'da diyaliz ilişkili peritonit nedeni ile 1 aydır linezolid kullanmakta olan bir hastada linezolid dirençli *S. aureus* suşu izole edilmiştir (52). Zamanla linezolid dirençli *S. aureus* izolatları rapor edilmekle birlikte, bu oran hala düşük saptanmaktadır (33). Linezolid direnci genellikle derin organ tutulumu olan enfeksiyonlarda, yabancı cisim varlığında ve özellikle uzun süreli linezolid kullanımı olanlarda saptanmaktadır (24). Raporlanan linezolid dirençli *S. aureus* vakalarında; linezolid direnci gelişimi öncesi ortalama 20.0±47.0 ay linezolid kullanım hikayesi olduğu görülmüştür (51). ABD ve diğer ülkelerde linezolid direnci <1% olarak saptanırken (53), ülkemizde yapılan çalışmalarda *S. aureus* izolatlarında linezolid direnci saptanmamıştır (11,54,55).

2.4.4. Florokinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç

Florokinolonların (FQ); DNA giraz ve topoizomeras IV enzimleri üzerinden DNA sentezini inhibe ederek etki göstermektedir (56). FQ, 1980'lerde ilk olarak gram

negatif bakterilerin tedavisinde kullanılmaya başlanmış olup akabinde gram pozitif bakteriyel spektrumu ile pnömokok ve stafilokokların tedavisinde yerini almıştır. Fakat *S. aureus* izolatlarında (özellikle MRSA) hızla kinolon direnci gelişmiştir (57). FQ direnci; antibiyotiğin hedefi olan topoizomera 4 (*grlA* ve *grlB*) veya DNA giraz (*gyrA* ve *gyrB*) enzimlerinde kromozomal mutasyon sonucu ya da çoklu ilaç eflüks pompasının indüklenmesi ile oluşmaktadır (57). Kinolonlara direnç gelişim basamaklı olarak gerçekleşmektedir. İlk olarak *grlA* mutasyonu ile kinolon MİK değerlerinde artış izlenmesi ile *gyrA* genindeki ikinci mutasyona zemin hazırlanmış olur. *grlA* ve *gyrA* mutasyonları birlikte gerçekleştiğinde ise yüksek düzey kinolon direnci meydana gelir (18). Farklı bir etkene yönelik kinolon tedavisi alan ve *S. aureus* kolonizasyonu olan hastalar, düşük antibiyotik konsantrasyonuna maruziyet ile FQ dirençli mutant izolatlarla kolonize olur. FQ dirençli bu izolatlar sonraki enfeksiyonlar için rezervuar oluşturur (57).

2.4.5. Daptomisin Direnci

Daptomisin; *Streptomyces roseosporus*'dan derive olan siklik semisentetik bir lipopeptiddir (58). Hızlı, konsantrasyona bağlı bakterisidal etki göstermektedir (18). Komplike DYDE, *S. aureus* bakteriyemisi ve sağ kalp infektif endokarditi tedavisinde daptomisinin klinik etkinliği kanıtlanmıştır (59). Sol kalp endokarditinin tedavisinde sık kullanılmasına rağmen tanımlayıcı çalışmaları henüz yeterli değildir. Alveolar sürfaktan ile inaktive olması nedeni ile pnömöni tedavisinde kullanılmamalıdır (60,61). Amfofilik bir molekül olan daptomisinin, sıvı içinde oktametrik miçel olarak çözünmesi için kalsiyuma ihtiyacı vardır (18). Kalsiyum ile katyonik kompleks oluşturan daptomisin gram pozitif bakterilerin hücre membranına bağlanarak oligomerik transmembran porları oluşturur (62). Bu porlar aracılığıyla potasyum ve magnezyum gibi hücre içi iyonlar hücre dışına çıkar (63). Hızlı membran depolarizasyonu ve membran potansiyeli kaybı gelişir, bunun sonucunda protein, DNA ve RNA sentezi inhibe olur. Lizise uğratılmadan bakteriyel hücre ölümü gerçekleştirilir (59).

CLSI ve EUCAST, *S. aureus* izolatlarında daptomisin duyarlılığı için eşik MİK değerini ≤ 1 µg/ml olarak belirlemiştir (25,26). Yapılan çalışmalarda *S. aureus* izolatlarında heterojen daptomisin duyarlılığının olduğu gösterilmiştir. Son

zamanlarda daptomisin sık kullanılıyor olmasına rağmen, daptomisin duyarlı olmayan *S. aureus* izolatlarının oranı %0.2'lerin altında ve stabil olarak izlenmektedir (64). Türkiye'den yapılan birçok çalışmada MRSA izolatlarında daptomisin direnci saptanmamışken (11,54,55,65,66), Cesur ve ark. tarafından 2012 yılında daptomisin dirençli ilk izolat bildirilmiştir (67). *S. aureus* izolatlarında daptomisin direncinden sorumlu olabilecek mekanizmalar; (i) Net pozitif yüzey yükünde değişiklikler, (ii) *dltA*'nın fonksiyon kazanması ile teikoik asitin D-alanilasyonunda artış, (iii) *mprF* fonksiyonu ile lizinin- fosfatidilgliserol metabolizmasında değişiklikler, (iv) hücre membran akışkanlığının artması ve (v) prototipik katyonik konak defans peptidlerine duyarlılığın azalmasıdır (62). Bazı çalışmalarda VISA izolatlarında *mprF* gen mutasyonu olmadan daptomisin direnci görülmesi nedeniyle; vankomisine maruziyet sonrası gelişen kalın hücre duvar yapısının, daptomisin difüzyonunu kısıtlayarak daptomisin direncine neden olabileceği düşünülmüştür (62). Vankomisin maruziyetinin neden olduğu düşük düzey daptomisin direnci ile heterorezistansının stabil olmadığı ve suşa spesifik olarak görüldüğü düşünülmektedir (33). *S. aureus* izolatlarında daptomisin duyarlılığının kaybı ile ilişkili bulunan klinik faktörler; cerrahi enfeksiyonlarda drene edilmemiş abse, ölü doku varlığı, flegmona bağlı zayıf antibiyotik penetrasyonu, yabancı cisim enfeksiyonları, subteröpatik dozlarda vankomisin maruziyeti, subteröpatik daptomisin dozu ve endokardit gibi yüksek inokulumlu enfeksiyon varlığıdır (59).

2.4.6. Tigesiklin Direnci

Minosiklin derivesi olan tigesiklin, parenteral bir glisisiklin antibiyotiktir (12). Tigesiklin, 30S ribozomal alt ünitesine bağlanarak tRNA'nın (transfer RNA) ribozomdaki A bölgesine bağlanmasını engelleyerek etki gösterir (24). Zamana bağlı etki gösteren bakteriyostatik etkili bir ajandır (24). MRSA izolatları dahil birçok gram pozitif mikroorganizmaya karşı etkilidir (12). Yapılan çalışmalarda gösterilen yüksek in vitro aktivitesine rağmen yüksek mortalite ve düşük kür oranlarının görülmesi; tigesiklinin proteine bağlanma oranı, standart dozlama ile yeterli EAA₂₄/MİK (eğri altındaki alan/minimum inhibitör konsantrasyon) değerinin sağlanamaması, düşük serum konsantrasyon düzeyi ve bazı dokulara penetrasyonun zayıf olması ile ilişkili olabilir (12).

Tigesiklin direnci efluks pompalarının yapımındaki artış ile ilişkilidir (24). Yapılan çalışmalarda *S. aureus* izolatlarında tigesiklin direnci % 0-0.4 arasında bildirilmiştir (68,69,70). Türkiye'den yapılan çalışmalarda MRSA izolatlarında tigesiklin direncini; Özel ve ark %0, Öksüz ve ark. %2, Cesur ve ark %3, Çıkman ve ark. ise %11 saptamışlardır (11,55,65,67). Çıkman ve ark.'nın çalışmasındaki tigesiklin direnç oranının yüksek olması; tigesiklinin günümüzde artık daha yaygın kullanılıyor olması ya da Mueller Hinton Agar (MHA)'daki tigesiklin duyarlılığının azalmasına neden olabilecek manganez miktarı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (11).

S. aureus izolatlarında tigesiklin duyarlılıklarının belirlenmesi ile ilgili; CLSI rehberinde öneri bulunmayıp, EUCAST rehberinde ise disk difüzyon yöntemi kullanılması ya da SMD yöntemi ile MİK değerinin tespit edilmesi önerilmektedir (25,26).

S aureus izolatlarında Q/D, linezolid, FQ, daptomisin ve tigesiklin duyarlılıklarının belirlenmesinde kullanılan CLSI ve EUCAST rehberleri eşik değerleri Tablo 2.3'de belirtilmiştir.

Tablo 2.3: CLSI ve EUCAST rehberlerine göre *S. aureus* izolatlarında Q/D, linezolid, florokinolon, daptomisin ve tigesiklin duyarlılıklarının belirlenmesinde kullanılan eşik değerler

Test Yöntemi	CLSI			EUCAST	
	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Q/D Disk Difüzyon Testi (15µg-CLSI ve EUCAST)	≥19 mm	16-18 mm	≤15 mm	≥21 mm	<18 mm
Q/D MİK Testi	≤1 µg/ml	2 µg/ml	≥4 µg/ml	≤1mg/L	>2mg/L
Linezolid Disk Difüzyon Testi (30µg-CLSI/10µg-EUCAST)	≥21 mm	-	≤20 mm	≥21 mm	<21 mm
Linezolid MİK Testi	≤4µg/ml	-	≥8µg/ml	≤4mg/L	>4mg/L
Siprofloksasin Disk Difüzyon Testi (5µg-CLSI ve EUCAST)	≥21 mm	16-20 mm	≤15 mm	≥21 mm	<21 mm
Siprofloksasin MİK Testi	≤1µg/ml	2 µg/ml	≥4 µg/ml	≤1mg/L	>1mg/L
Levofloksasin Disk Difüzyon Testi (5µg-CLSI ve EUCAST)	≥19 mm	16-18 mm	≤15 mm	≥24 mm	<24 mm
Levofloksasin MİK Testi	≤1µg/ml	2 µg/ml	≥4 µg/ml	≤1mg/L	>1mg/L
Moksifloksasin Disk Difüzyon Testi (5µg-CLSI ve EUCAST)	≥24 mm	21-23 mm	≤20 mm	≥25 mm	<25 mm
Moksifloksasin MİK Testi	≤0.5µg/ ml	1 µg/ml	≥2 µg/ml	≤0.25mg/L	>0.25mg/L
Daptomisin MİK Testi	≤1µg/ml	-	-	≤1mg/L	>1mg/L
Tigesiklin Disk Difüzyon Testi (15µg-EUCAST)	-	-	-	≥18 mm	<18 mm
Tigesiklin MİK Testi	-	-	-	≤0.5mg/L	>0.5mg/L

2.5. *S. aureus* Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

S. aureus; hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olan en önemli bakteriyel patojenlerden birisidir (18). *S. aureus* epidemiyolojisindeki değişikliklere bakıldığında; metisilin direnç oranları, vankomisin duyarlılığında azalma, VISA, hVISA, VRSA suşlarının görülmeye başlanması ve MRSA sorunun artık sadece hastane ilişkili olmayıp toplumda da görülmeye başlanmasıdır (24).

MRSA enfeksiyonlarının prevelansı tüm dünyada farklılık göstermektedir (22). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Center for Disease and Control-ECDC) verilerine göre 2014 yılı invazif MRSA izolatları oranı %17,4 olup bu oran giderek düşüş göstermektedir (71). Türkiye Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) verilerine göre 2014 yılında *S. aureus* izolatlarında %54,6 oranında metisilin direnci görülürken, 2016'da bu oran %38,8'e gerilemiştir. Avrupa verileri ile benzer olarak Türkiye'de de yıllara göre MRSA oranlarında kademeli bir düşüş izlenmektedir (72).

Çalışmalarda kullanılan yöntem farklılıkları nedeni ile VISA/hVISA izolatlarının prevelansının karşılaştırılması oldukça güçtür. Ülkemizde makroE-test, agar tarama ve agar dilüsyon yöntemleri ile yapılan farklı çalışmalarda hVISA prevelansı %0-17.9 arasında oldukça geniş bir aralıkta bildirilmiştir (43,44). hVISA izolatlarının rutin antimikrobiyal duyarlılık testleri ile tespit edilememesi ve glikopeptidlerin oldukça sık kullanılıyor olması nedeniyle ülkemizde de belirli aralıklarla azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması gerekmektedir (11). Bugüne kadar ABD'de toplam 14 adet VRSA enfeksiyonu bildirilmiş olup tüm dünyada halen nadir olarak görülmektedir (36,40). Klinik laboratuvarlarda VRSA tanımlandığında, laboratuvar personeli derhal hastaya bakım veren kişi, sağlık çalışanları ve enfeksiyon kontrol ekibine haber vermeli ve uygun enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır (40).

ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers of Disease and Control-CDC) 2015 raporunda; %3.9 toplum kökenli, %14,8 sağlık hizmeti ilişkili invazif MRSA enfeksiyonu görüldüğü, SHİ-MRSA enfeksiyonlarının ise %79'unun sağlık hizmeti ilişkili-toplum başlangıçlı (SHİ-TB) olduğu bildirilmiştir (73). Önceleri hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonları ön planda iken, 1990'lı yıllardan itibaren artık TK-MRSA enfeksiyonları önem kazanmaya başlamıştır (24). Bu bulgular ışığında toplumdan kazanılmış MRSA enfeksiyonlarının önemli bir tehdit olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Hastane ve toplum kökenli MRSA enfeksiyonlarından farklı suşlar sorumludur; bu suşlar PFGE ve MLST yöntemleri kullanılarak tanımlanabilmektedir. USA100 ve USA200 suşları hastane kökenli, USA300 ve USA400 suşları ise toplum kökenli MRSA enfeksiyonlarıyla ilişkili bulunmuştur.

Dünya genelinde hastane kökenli MRSA enfeksiyonlarında en yaygın saptanan ST239 suşudur (22). Benzer şekilde Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinden izole edilen MRSA izolatlarında en yaygın MLST tipi; ST239 (%85,1) bulunmuştur (74). TK-MRSA ve SHİ-MRSA izolatları sadece genetik açıdan değil neden oldukları enfeksiyonlar açısından da farklılık göstermektedir (24). TK-MRSA izolatları genellikle DYDE (abse, follikülit vb.) ve pnömoni ile izlenirken, SHİ-MRSA izolatları daha çok kan dolaşımı enfeksiyonları, CAE gibi klinik tablolara neden olmaktadır (24).

S. aureus taşıyıcılığı en sık nazal bölgede olup; sağlıklı kişilerin %20'sinde persistan, %30'unda ise aralıklı taşıyıcılık şeklinde görülmektedir. Persistan taşıyıcılarda aynı suşun uzun süreli taşınması söz konusu iken, aralıklı taşıyıcılar zaman içinde farklı suşlar ile kolonize olabilirler. Bu nedenle sürekli taşıyıcıların; *S. aureus* yükü daha fazla ve enfeksiyon gelişim riski daha yüksektir (18). 2 yıllık bir periyotta persistan taşıyıcıların %21'inde, aralıklı taşıyıcıların ise %13'ünde invazif MRSA enfeksiyonu geliştiği görülmüştür (75). MRSA kolonizasyonu burun dışında boğaz, aksilla, rektum, kasık ve perineal bölgelerde olabilir, sıklıkla da birden fazla alanda bulunabilir (76,77,78). *S. aureus* taşıyıcılığı ve enfeksiyonu için risk faktörleri; diyabetes mellitus (DM), kronik hemodiyaliz (HD) ve devamlı ayaktan periton diyalizi, kronik dermatolojik hastalıklar, hospitalizasyon/poliklinik başvurusu, antibiyotik kullanım hikayesi, intravenöz (IV) ilaç kullanımı, alkol bağımlılığı ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitifliği (17,22).

S. aureus enfeksiyonlarından korunmada en önemli yöntem el yıkamadır. Özellikle duyarlı hastaların olduğu ünitelerde (yenidoğan, hemodiyaliz, kalp-damar cerrahisi, beyin cerrahisi vb.) hastaların MRSA suşları ile kolonize olmalarının önlenmesi, kolonize olanların da dekolonizasyonu kritik önem taşır. Dekolonizasyonda; intranazal mupirosin, oral rifampin, trimetoprim-sulfometaksazol ve kombinasyonları kullanılabilecek seçenekler arasındadır (17).

MRSA suşları ile enfekte ya da kolonize olan hastalara, bakım veren tüm sağlık personelinin temas izolasyonu kurallarına dikkat etmesi gerekmektedir. Hastalar tek kişilik odada kalmalı, sağlık hizmeti veren kişi odaya girerken önlük giymeli ve eldiven takmalı, odadan çıkarken de bu ekipmanları çıkarmalıdır. MRSA

kolonizasyonu persistan olabileceğinden temas izolasyonuna hastanın hospitalizasyonu süresince devam edilmelidir. MRSA izolatları çevreyi de kontamine edebileceğinden hasta odalarındaki mobilya, korkuluk, masa, lavabo, zeminler vb. yüzeylerin bakımında kullanılan her türlü ekipmanın (steteskop, termometre vb.) dezenfeksiyonu gerekmektedir (79).

MRSA enfeksiyon oranları yüksek olan hastaneler aktif sürveyans uygulamaları ile asemptomatik MRSA taşıyıcılarını tanımlayarak ve MRSA'lara yönelik dekolonizasyon programları oluşturarak enfeksiyon oranlarını düşürebilirler (79).

2.6. *S. aureus*'un Neden Olduğu Enfeksiyonlar

S. aureus; oldukça geniş bir yelpazede farklı enfeksiyonlara neden olmaktadır (örneğin DYDE, kemik-eklem enfeksiyonları, kan-dolaşım enfeksiyonları vb.) (22). Klinik tablolar arasında birinden diğerine geçiş olabilmektedir. Basit bir deri enfeksiyonu, mortal bir bakteriyemiye neden olabilir ve metastatik enfeksiyon odakları ile seyredebilir (19).

2.6.1. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

S. aureus; CAE, kutanöz abseler ve pürülan selülitlerden en çok izole edilen mikroorganizmadır. *S. aureus* cilde girdiğinde, nötrofiller ve makrofajlar enfeksiyon alanına göç ederler. *S. aureus* lökositlerin kemotaksisini bloke ederek, polisakkarit kapsül ya da biyofilm oluşumu ile tanınmasını engelleyerek farklı yollarla konak yanıtından kaçır. DYDE'nun gelişiminden sorumlu virülans faktörlerine örnek olarak; PVL, α -hemolizin ve *agr* verilebilir (80).

S. aureus'un neden olduğu DYDE'leri; follikülit, fronkül, karbonkül, impetigo, süpüratif hidradenit, mastit, erizipel, selülit, nekrotizan fasiit, postoperatif cerrahi alan enfeksiyonları olarak sıralanabilir (17).

Basit abselerde primer yaklaşım insizyon ve drenaj olup, sistemik antibiyotiklerin kullanımı halen tartışmalıdır. Ciddi ya da yaygın hastalık, hızlı progresyon, sistemik hastalığa ait belirti-bulgular, komorbidite-immunsupresyon varlığı, ileri yaş, zor drene edilebilen bölgelerdeki abseler (yüz, genital vb.), septik flebit gelişimi ve drenaja yanıt alınamadığı durumlarda antibiyotik tedavisi önerilmektedir . Hastanın

kliniğine göre değişkenlik göstermekle birlikte, komplike olmayan DYDE'lerinde antibiyotik tedavisine 5-10 gün, komplike durumlarda ise 10-14 gün boyunca devam edilmelidir (81).

2.6.2. Bakteriyemi

Toplumdan kazanılmış stafilokokal bakteriyemiler genellikle selülit, osteomyelit, endokardit ve pnömoni gibi bir odaktan, sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemiler ise daha çok kateter ve diğer invazif girişimlerden gelişmektedir (17). *S. aureus* bakteriyemisi (SAB) gelişimi açısından risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, HIV pozitifliği, IV ilaç kullanımı, hemodiyaliz ve IV kateter varlığıdır (80). SAB'lerinin ciddiyeti, özellikle metastatik komplikasyonları nedeni ile kan kültüründen *S. aureus* izolasyonu her zaman klinik olarak anlamlı kabul edilmelidir (82). SAB'leri; komplike ve komplike olmayan SAB olarak ikiye ayrılabilir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Disease Society of America-IDSA) rehberinde komplike olmayan SAB tanısı için gerekli kriterler; (i) ekokardiyografi ile endokarditin dışlanmış olması, (ii) implante protezin olmaması (iii) takip kan kültürlerinde (2-4 gün sonra) üreme olmaması, (iv) antibiyotik tedavisinin 72. saatinden sonra düzelme olması ve (v) metastatik enfeksiyon olmamasıdır. Herhangi bir kriterin varlığında komplike SAB olarak tanımlanmaktadır (81). Odağın eradike edilememiş olması, septik şok varlığı, ileri yaş, Charlson komorbidite indeksinin ≥ 3 olması, persistan bakteriyemi, pnömoni/ampiyem varlığı gibi faktörler kötü klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (82). SAB olan tüm hastalarda ekokardiyografi yapılması önerilmektedir, transtorasik ekokardiyografiden (TTE) ziyade transesophageal ekokardiyografi (TEE) tercih edilmelidir. Komplike olmayan SAB tedavi süresinin en az 2 hafta, komplike SAB'nde ise 4-6 hafta olması önerilmektedir (81).

2.6.3. İnfektif Endokardit (İE)

Gelişmiş ülkelerde infektif endokarditin en sık etkeni *S. aureus*'tur. (80). *S. aureus*; IV ilaç bağımlıları dışında sıklıkla kalbin sol tarafını özellikle mitral kapağı, IV ilaç bağımlılarında ise daha çok triküspit kapağı tutmaktadır (83). *S. aureus*'un kapak dokusuna tutunma ve kolonizasyonundan asıl sorumlu olan clumping faktör A-B'dir.

Fibronektin bağlayıcı protein A ve B ise endotelial invazyon ve inflamasyonda görev alır (80). Stafilokokal süperantijenlerin de vejetasyon oluşumunda önemli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (84). *S. aureus* İE'nde; sistemik dolaşım ile embolizasyon ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar sık olarak görülmektedir (özellikle sol taraf İE). *S. aureus* İE'lerinin mortalitesi diğer etiyolojik ajanlara göre daha yüksek olup %22-66 arasında değişmektedir (80). *S. aureus* İE tedavisi süresi doğal kapakta 4-6 hafta, protez kapakta ise en az 6 haftadır (81,83,85).

2.6.4. Pleuropulmoner Enfeksiyonlar

S. aureus'un etken olduğu pnömoniler sıklıkla aspirasyon ya da hematogen yayılım sonucu meydana gelir. Pulmoner enfeksiyonlar; akciğer absesi ve plevral ampiyem gibi komplikasyonlarla izlenebilir. Toplumdan kazanılmış *S. aureus* pnömonileri genellikle ileri yaştaki, diyabeti olan, alkolik hastalarda ve influenza enfeksiyonları sonrasında görülür. Pnömonokokal pnömoni tedavisine yanıt vermeyen, hızlı kaviteasyon gösteren, birden fazla konsolidasyon alanı görülen ve plevral ampiyemle izlenen pnömonilerde etken olarak *S. aureus* akla gelmelidir (17). *S. aureus* pnömonilerinde masif polimorfonükleer lökositlerin akciğer parenkimine göç etmesi ve tipik olarak mikroabse oluşumu izlenmektedir, bu klinik tablo PVL pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. α -hemolizinin de nekrotik akciğer hasarı ile ilişkili olduğu ve farelerde α -hemolizine karşı immünizasyon ile letal pnömoniye karşı koruyuculuk sağlandığı gösterilmiştir (80). *S. aureus* pnömonilerinde klinik yanıt ve hastalığın ağırlığına bağlı olarak antibiyotik tedavi süresi 7-21 gün arasında değişmektedir, ampiyem varlığında ise sistemik antibiyotik tedavisi ile birlikte drenaj yapılması önerilmektedir (81).

2.6.5. Osteoartikular Enfeksiyonlar

Osteoartikular enfeksiyonların 3 ana grubunu oluşturan osteomyelit (OM), septik artrit ve protez eklem enfeksiyonlarının en sık saptanan etkeni *S. aureus*'tur. *S. aureus* birçok yüzey proteini (örneğin adezinler ya da MSCRAMM) sayesinde kemik matrikse ve kollajene tutunur. Ayrıca yabancı materyaller üzerinde biyofilm oluşturma özelliği sayesinde antimikrobiyal ajanlardan ve konak immün yanıtından kendini korur. *S. aureus* izolatları osteoblastlara saldırır ve intraselüler

kompartmanda KKV'larını oluşturur (80). OM hematojen ya da komşuluk yolu ile oluşur. Erişkinde SAB'nde daha çok vertebral OM izlenir. Protez enfeksiyonlarında *S. aureus*; genellikle protez implantasyonu sonrası erken dönemde (ilk 12 hafta) etken olarak saptanır (17). *S. aureus* septik artriti; romatoid atrit, kristal artropati ya da diyabeti olan hastalarda saptanır ve sıklıkla diz ekleminde monoartikular tutulumla seyreder (17,80). IDSA rehberi; *S. aureus* OM tedavisinde en az 8 hafta antibiyotik, septik artitte drenaj ya da debridmanla birlikte 3-4 hafta antibiyotik, protez eklem enfeksiyonlarında ise kalça protezinde 3 ay, diz protezinde ise 6 ay süreyle antibiyotik tedavisi önermektedir (81).

2.6.6. Toksine Bağlı Gelişen Enfeksiyonlar

Stafilokokal haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu ve stafilokokal besin zehirlenmeleri bu grup altında incelenmektedir (17).

Eksfoliyatif toksinin sorumlu olduğu SHDS çoğunlukla yenidoğan ve bir yaş altı çocuklarda görülmektedir. Genellikle nazofarenks, göbek ya da üriner sistemdeki *S. aureus* enfeksiyonunu takiben 24-48 saat içinde gelişen, mukoza tutulumu olmadan deride yaygın bül oluşumu ile izlenen bir klinik tablodur. Tedavi yaklaşımı; enfeksiyon odağının kontrolü ve sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasından oluşmaktadır (17).

Toksik şok sendromu ilk olarak 1978 yılında 7 çocukta tanımlanmıştır, sonrasında 1980'li yıllarda menstrüasyon sırasında kullanılan emiciliği yüksek olan tamponlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu tamponların piyasadan kaldırılması ile hastalık prevelansında ciddi düşüş sağlanmıştır (80). Olguların %50'sinden TSST-1 üreten *S. aureus* suşları sorumlu iken, geri kalan kısmından ise enterotoksin B ve C üreten suşların sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Şiddetli miyalji, ateş, kusma, konfüzyon, ishal, hipotansiyon ile karakterize bir klinik tablodur (17). Tedavi için yapılacaklar; *S. aureus* toksin üretimine neden olan odağın (vajinal tampon ya da cerrahi yara vb.) derhal ortadan kaldırılması ve destek tedavidir (80).

Stafilokokal besin zehirlenmeleri genellikle salgınlar şeklinde görülür. Sütü tatlılar, konserve ve dondurma en sık saptanan sorumlu besinlerdir. Esas olarak bir enfeksiyon değil intoksikasyondur. 2-6 saatlik bir inkübasyon dönemini takiben akut

sekresyon artışı, bulantı-kusma şikayetleri ile başlar, kramp tarzında karın ağrısı ve ishale devam eder. Ateş görülmez. Antibiyotik tedavisi gerektirmez, sıvı-elektrolit ihtiyacının yerine koyulması yeterlidir (86).

2.6.7. Diğer Klinik Sendromlar

Menenjit, epidural abse, perikardit, komplike üriner sistem enfeksiyonları ve septik tromboflebit gibi klinik tablolarda *S. aureus* etken olarak saptanabilmektedir (17,80).

2.7. MRSA Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

Güncel önerilerde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde; glikopeptidler (vankomisin ve teikoplanin) ilk seçenek olarak yer alsa da yeni tedavi ajanları giderek önem kazanmaktadır. MİK kayması nedeni ile, farmakokinetik hedeflere ulaşılabilmesi için daha yüksek dozlarda glikopeptid kullanılması gerekmektedir. Bu izolatlarda yüksek doz glikopeptid kullanımı sonucunda artan toksisite ve mortalite oranları önemli bir sorun haline gelmiştir. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalarda vankomisine üstünlüğü henüz gösterilememiş olsa da yeni antistafilokokal ajanların daha sık gündeme gelmesi söz konusu olabilir (87).

2.7.1. Vankomisin

Güncel rehberlerde halen MRSA enfeksiyonlarının (bakteriyemi, endokardit, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve komplike DYDE vb.) tedavisinde referans ilaç olarak vankomisin yer almaktadır (81,83,85). Vankomisinin etkinliğini öngören en iyi parametre EAA₂₄/MİK olup rehberlerde EAA₂₄/MİK > 400 olması önerilmektedir (88). EAA'nın belirlenebilmesi için en uygulanabilir ve pratik metod serum vadi düzeyinin takip edilmesidir (89). Rehberlerde vankomisin 8-12 saat ara ile 15-25 mg/kg dozunda verilmesi ve vadi düzeyinin 15-20 µg/ml arasında tutulması önerilmektedir. Agresif tedavi alan ve nefrotoksisite riski olan her hastada vadi düzeyi takibi yapılmalıdır. Rehberde kritik hastalarda 25-30 mg/kg vankomisin yükleme dozunun yapılması önerilmektedir (88). Nötropenik olmayan hastalarda glikopeptid kullanımı ile ilgili yayınlanan güncel bir çalışmada ise vankomisin yükleme dozunun 1 gr olarak ve 1 saat süreli infüzyon ile verilmesi önerilmektedir (87). Aralıklı dozlamalar şeklinde uygulanan vankomisin devamlı infüzyon ile

verilmesinin; nefrotoksitesite riskini azaltmış olduğu ancak mortalite ve klinik yanıtta anlamlı bir katkı sağlamadığı görülmüştür (12,90).

IDSa rehberinde vankomisin MİK ≤ 2 mcg/ml olan izolatlarda MİK'den bağımsız olarak, ilk seçenek olarak vankomisinin kullanılması, klinik ve mikrobiyolojik yanıtta göre de devam edilmesine karar verilmesi önerilmektedir. MİK >2 μ g/ml olması halinde ise hedef değerlere ulaşılabilirlik düşük olacağından vankomisine alternatif bir ajanın kullanılması önerilmektedir (81). Vankomisin MİK değeri >1 μ g/ml olan MRSA izolatlarının etken olduğu bakteriyemilerde klinik başarısızlık ve mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur (6,7). Van Hal ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde; MRSA izolatlarında vankomisin MİK ≥ 1.5 mcg/ml olmasının test edilme metodundan ve enfeksiyon kaynağından bağımsız olarak tedavi başarısızlığını predikte ettiği ve özellikle kan dolaşım enfeksiyonlarında bu ilişkinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (47). Güncel çalışmalarda vankomisinin doku penetrasyonunun iyi olmadığı akciğer ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında; vankomisinin uygun bir seçenek olmaması nedeni ile linezolid gibi alternatif ajanların kullanılması önerilmektedir (87).

2.7.2. Teikoplanin

Etki mekanizması vankomisine benzer olmasına rağmen, ilk çalışmalarda vankomisine göre daha az etkili bulunması nedeni ile kullanımı oldukça tartışmalı olmuştur. Fakat vankomisine göre daha yüksek oranda proteine bağlanması nedeni ile başlangıçta yetersiz dozlarda kullanılmış olmasının bu sonuçlara neden olmuş olduğu düşünülmektedir (12). Güncel veri ve meta-analiz sonuçlarına göre daha yüksek ve uygun dozda kullanılan teikoplaninin vankomisin ile etkisinin benzer olduğu gösterilmiştir (91,92). Teikoplanin yükleme dozunun renal fonksiyon değerlerine bakılmaksızın; 12 saatte bir 6 mg/kg 3 doz ya da 12 saatte bir 12 mg/kg 3 ya da 5 doz olarak, idame tedavisinin ise serum vadi düzeyinin 15-20 mg/L arasında tutulacak şekilde doz ayarlı olarak verilmesi önerilmektedir (87). Vankomisin ile karşılaştırıldığında, teikoplanin kullanımı sırasında nefrotoksisite ve diğer yan etkilerin görülme sıklığı daha düşük saptanmıştır (91,93). Bu nedenle akut böbrek hasarı riski yüksek olan hastalarda öncelikle teikoplanin kullanımı değerlendirilmelidir (93). Özellikle DYDE, protez eklem enfeksiyonları ve diyabetik

ayak enfeksiyonlarında; tolerabilitesinin daha iyi olması, günlük tek doz kullanım kolaylığı ve ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi uygulamasına olanak vermesi nedeni ile teikoplaninin vankomisine tercih edilmesi önerilmektedir (87).

Vankomisine benzer olarak teikoplanin MİK düzeyinin yüksek olduğu MRSA bakteriyemisi ve pnömonilerinde klinik başarısızlık ve mortalite oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (8,94).

2.7.3. Daptomisin

Daptomisin; başlangıçta vankomisin MİK değeri yüksek olan ve glikopeptid tedavisine yanıtız MRSA enfeksiyonlarının kurtarma tedavisinde kullanılmakta iken, artık günümüzde yüksek inokulumlu MRSA enfeksiyonlarının başlangıç tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaya başlanmıştır (12). İntraabdominal enfeksiyonlarda (İAE) güçlü bakterisidal aktivitesi nedeni ile daptomisinin ilk seçenek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (87). Sol kapak endokarditlerinde ruhsatlı olmamasına rağmen endokardit tedavisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır (95). Vankomisinin yavaş bakterisidal bir ajan olması, nefrotoksisite riskinin daha fazla olması ve artmış MİK düzeyleri nedeni ile tedavi başarısızlıklarının yaşanması, vankomisin MİK'i yüksek olan MRSA bakteriyemilerinde daptomisin kullanımını gündeme getirmiştir (66,95). hVISA ve VISA izolatlarının etken olduğu enfeksiyonlarda daptomisin ile başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir. Fakat hVISA ve VISA izolatlarında daptomisin duyarlılığının azaldığını, vankomisin ile tedavi başarısızlığı yaşanan ciddi MRSA enfeksiyonlarında daptomisin ile de tedavi başarısızlığı yaşanabileceğini bildiren çalışma sayısı giderek artış göstermektedir. Bu durumun klinik önemi halen net olarak açıklanamamıştır (33).

Daptomisinle ilgili en önemli sorunlardan biri derin yerleşimli ve yüksek inokulumlu enfeksiyonlarda kullanımı sırasında direnç gelişmesidir (95). Direnç gelişiminin önlenmesi için; konsantrasyona bağlı etki gösteren daptomisinin endokardit tedavisinde kanıt düzeyi yüksek olmamakla birlikte Avrupa rehberi 10 mg/kg/gün , Amerika rehberi ise 8 mg/kg/gün şeklinde yüksek doz kullanılmasını önermektedir (83,85). MRSA'nın etken olduğu sol kapak endokarditlerinde daptomisinin tek

başına verilmemesi sefazolin, ampicilin ya da trimetoprim-sulfametaksazol ile kombine kullanımı öneriler arasında yer almaktadır (95).

Daptomisin'in kullanım kısıtlılıkları; pulmoner surfaktan ile inhibe olması nedeni ile pnömoni tedavisinde kullanılamaması, ayrıca meninkslerin inflamasyonu ile beyin omurilik sıvısına (BOS) geçiş oranlarında bir miktar artış olsa da BOS'a penetrasyonunun yine de düşük kalmasıdır (12).

2.7.4. Oksazolidinon grubu antibiyotikler

Akciğer epitelyal yüzey sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunan linezolid; sağlık hizmeti ilişkili pnömoni (MRSA dahil) tedavisinde iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (12). İn vitro olarak *S. aureus* izolatlarında bakteriyostatik etkili bir ajan olmasına rağmen, MRSA, hVISA ve VISA enfeksiyonlarının (endokarditi de içeren) tedavisinde linezolid ile kür sağlanan fazla sayıda olgu raporları mevcuttur (33). Randomize kontrollü çalışmaların derlemesinde; MRSA izolatlarını da içeren nozokomiyal pnömonilerin tedavisinde glikopeptidler ile linezolidin karşılaştırılması sonucunda linezolid ile mikrobiyolojik kür oranları daha yüksek olup klinik kür ve mortalite oranları benzer bulunmuştur (96). DYDE'nin tedavisinde linezolid ile vankomisin kullanımı karşılaştırıldığında ise linezolid kolunda klinik ve mikrobiyolojik başarı oranları daha yüksek bulunmuştur. Vankomisine yanıtız MRSA, hVISA ve VISA enfeksiyonlarında linezolid iyi bir alternatif ajandır (33). Linezolidin vankomisine göre etkinliğinin daha yüksek, nefrotoksisite riskinin daha düşük olması, oral formülasyonu ile biyoyararlanımının %100 olması, erken dönemde oral tedaviye geçilerek IV ilaç gerekliliğini ve hastanede kalış süresini azaltması gibi avantajları nedeni ile linezolid; MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir (96).

Yeni bir oksazolidinon olan tedizolidin ise linezolide kıyasla; biyoyararlanımı ve etkinliği daha yüksek, toksisite oranları daha düşüktür. Günde tek doz kullanımı ve linezolide duyarlı olmayan *S. aureus* suşlarında da etkili olması önemli avantajlarıdır. VISA ve VRSA suşlarında etkinliği ile ilgili veriler henüz net değildir (31).

2.7.5. Tigesiklin

İntraabdominal enfeksiyon, komplike akut bakteriyel DYDE ve nozokomiyal pnömonide fazla sayıda klinik çalışması bulunan tigesiklinin; spesifik olarak invazif MRSA enfeksiyonlarında rolünü değerlendiren veriler yetersizdir (12). Nozokomiyal enfeksiyonlarda tigesiklin etkinliğini araştıran bir çalışmada; MRSA'nın etken olduğu enfeksiyonlarda tigesiklin ile %80 mikrobiyolojik başarı sağlanmıştır (97). Tigesiklin; glikopeptid orta duyarlı ve heterojen glikopeptid duyarlı stafilokok izolatlarının tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Bu izolatların tedavisinde alternatif ajan olarak düşünülmesi önerilmektedir (98). Tedaviyi kısıtlayıcı en önemli yan etki; hastaların yaklaşık %30-40'ında görülen bulantı ve kusmadır (12).

2010 yılında FDA tarafından; ciddi enfeksiyonların tedavisinde tigesiklin ile diğer ajanların kullanımı karşılaştırıldığında tigesiklin kolunda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Artan mortalite riski; özellikle hastaneden kazanılmış pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni vakalarında daha belirgin olup DYDE, komplike İAE ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında da izlenmiştir (99). 2013 yılında FDA tarafından ilaç etiketine bu uyarı kutusu eklenmiştir (100).

2.7.6. MRSA Etkili Sefalosporinler

PBP2a'ya afiniteleri nedeni ile MRSA izolatlarında etkili olan beşinci kuşak sefalosporinlerin (seftaroline ve seftobiprol) keşfi, MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde yaşanan önemli bir gelişmedir (12).

Seftarolin; MRSA, hVISA, VISA ve daptomisine duyarlı olmayan *S.aureus* izolatlarında oldukça etkili bir antibiyotiktir. Akut bakteriyel DYDE ve toplum kökenli pnömoni tedavisinde onay almıştır. Persistan bakteriyemilerde kurtarma tedavisinde kombinasyonlarda kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (12).

Seftabiprol; seftarolinden daha geniş spektruma sahiptir. Vankomisin MİK düzeyi yüksek olan *S.aureus* izolatlarında da etkili olduğu görülmüştür. Akut bakteriyel DYDE'nın tedavisinde vankomisine benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Toplum kökenli ve sağlık hizmeti ilişkili pnömonide onay almıştır (12).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2013 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve servislerinde yatarak tedavi görmekte olan 18 yaş ve üzeri hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilmiş olan 109 adet MRSA izolatı çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil olmama kriterleri;

- Klinik örneklerinden MRSA izole edilmiş 18 yaşından küçük hastalar
- Klinik bilgilerine ulaşılamayan hastalar
- Birden fazla klinik örneğinde MRSA üremesi tespit edilen hastaların ilk izolatları dışındaki MRSA üremeleri
- Kolonizasyon olan ve enfeksiyöz kabul edilmeyen izolatlar
- 48 saatten daha kısa süreli MRSA'ya yönelik antibiyotik alan hastalardır

3.1. İzolatların Toplanması ve Saklanması

Çalışmaya alınan MRSA izolatlarının elde edildiği örnek türü, alınma tarihi ve varsa ilk negatif kontrol kültür tarihleri kaydedilmiştir. Çalışma süresince her hasta sadece 1 kez çalışmaya dahil edilmiştir ve birden fazla klinik örneğinde MRSA üremesi tespit edilen hastalar için tek bir izolat değerlendirmeye alınmıştır. İzolatlar; tekrar canlandırma ve E-test yöntemi ile MİK düzeyi işlemlerinin yapılacağı tarihe kadar %15 gliserol içeren triptik soy buyyon içinde -20°C'de saklanmıştır. Saklandığı tarihten MİK testinin yapılacağı zamana kadar, stoklanan izolatların hiçbirisi çözdürülmemiş ve pasajlanmamıştır.

3.2. Mikrobiyolojik İşlemler

Stoklanmış olan bakteri izolatları; oda sıcaklığında bekletilerek çözdürülmüş ve %5'lik kanlı agar plaklarına pasajlanmıştır. Ekilen plaklar 35°C'lik etüvde 18-24 saat inkübe edilmiştir. Pasajlanan stok bakteri kültürlerinde üreyen saf *S. aureus* kolonileri standart yöntemler (katalaz ve koagülaz testleri) ile tanımlanmıştır. İzolatların metisilin direnci; sefoksitin diski (30 µg) kullanılarak MHA besiyerinde

standart disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır. Teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin duyarlılık testleri için; her bir bakterinin % 0.9 izotonik sodyum klorür solüsyonu içerisinde 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyonları hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlar 150 mm'lik MHA plaklarına ekilmiştir ve E-test şeritleri yerleştirilmeden önce 15 dakika kuruması için beklenmiştir. Vankomisin, teikoplanin, daptomisin, linezolid ve tigesiklin E-test şeritleri yerleştirilerek 35°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra inhibisyon zonunun E-test şeridini kestiği noktadaki MİK değerleri kaydedilmiştir. Sonuçlar CLSI ve EUCAST duyarlılık sınır değerleri önerilerine göre değerlendirilmiştir. *S. aureus* ATCC 29213 izolatı, kalite kontrol suşu olarak kullanılmıştır. Tüm izolatların E-test yöntemi ile çalışılan antibiyotikler için MİK değerlerinin tespit edilmesi tek bir laboratuvar da yaklaşık 4 haftalık bir periyotta gerçekleştirilmiştir. Tüm MİK değerleri tek bir gözlemci tarafından değerlendirilmiş ve sonuçları kaydedilmiştir.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve kullanılan tedavi rejimlerine ait bilgiler geriye dönük hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak ve hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir. Retrospektif olarak klinik bilgileri takip edilmiş ve tedaviye yanıtları değerlendirilmiştir.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, bulunduğu bölüm, komorbid hastalıklar [DM, hipertansiyon (HT), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik arter hastalığı (KAH), kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), HD, kortikosteroid ya da kortikosteroid dışı immunsupresif ilaç (kemoterapi vb.) kullanım durumu, HIV pozitifliği, solid organ/kemik iliği malignitesi ve transplantasyonu], Charlson komorbidite indeksi ve ASA (American Society of Anesthesiology) skoru bilgileri kaydedilmiştir. Son 3 ay içerisinde 48 saatten uzun süreli antibiyotik kullanımı ve süresi, cerrahi ve MRSA enfeksiyonu hikayesi sorgulanmıştır. Pozitif MRSA kültüründen önce hastanede ve YBÜ'nde kalış süreleri hesaplanmıştır.

Enfeksiyon kliniğinin başlangıç prezentasyonunda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, septik şok varlığı (hastaların çalışmaya dahil edildiği dönemde geçerli olan sepsis kriterlerine göre değerlendirme yapılmıştır), tanı anında

mekanik ventilasyon, santral venöz kateter, eklem protezi, kardiyak cihaz, lomber/ventriküler eksternal drenaj varlığı ve beyaz küre (%nötrofil), CRP (C-reaktif peptid) ve prokalsitonin değerleri kaydedilmiştir.

MRSA üremeleri; Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (Center of Disease and Control-CDC) tanımlarına göre sağlık hizmeti ilişkili ve toplum kökenli enfeksiyonlar olarak sınıflandırılmıştır.

SHİ-MRSA Enfeksiyonları:

- SHİ-Hastane Başlangıçlı Enfeksiyonlar (SHİ-HB): Hospitalizasyonun 4. takvim gününden itibaren kültürde MRSA üremesinin saptanması
- SHİ-Toplum Başlangıçlı Enfeksiyonlar (SHİ-TB): Kültürün ayaktan ya da hospitalizasyonun 4. takvim gününden önce alınmış olması ve aşağıdaki risk faktörlerinden en az birinin bulunması
 - ✓ Son 1 yıl içerisinde hospitalizasyon, cerrahi, diyaliz ya da uzun dönem bakım merkezinde kalmış olmak
 - ✓ MRSA kültüründen önceki 2 gün içerisinde SVK varlığı

TK-MRSA Enfeksiyonları: Yukarıdaki kriterlerden hiçbirini karşılamayanlardır.

MRSA tedavisine yönelik en az 48 saat süre ile kullanılan antibiyotik ve süresi, kontrol kültür alınmış ise ilk ve son pozitif kültür arasında geçen süre, toplam hastanede ve YBÜ'nde kalış süreleri, klinik ve mikrobiyolojik yanıt durumu hasta formuna kaydedilmiştir. 7 günden uzun süreli kültürde üreme olması, klinik yanıtızsızlık nedeni ile antibiyotik değişim gerekliliğinin olması ve mortalite klinik başarısızlık olarak kabul edilmiştir. Tedavi başarısızlığı nedeni ile antibiyotik tedavi rejiminde değişiklik yapılmış ise; mevcut tedavinin kaçınıcı gününde değişiklik yapıldığı, geçilen antibiyotiğin ismi ve bu antibiyotik ile görülen klinik yanıt kaydedilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analiz sonucunda, grup değişkenine (klinik başarısızlık, teiokoplanin MİK değeri, Vankomomisin MİK değeri gibi) etki eden parametrelerden $p < 0,20$ olanlar, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilerek bağımsız risk faktörleri bulunmuş, risk katsayıları hesaplanmıştır. MRSA izolatlarının antibiyotik MİK değerlerinin kendi içinde ilişkileri spearman korelasyon testi ile araştırılmıştır. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

2013-2017 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 159 adet MRSA izolatu toplanmıştır. Aynı hastaya ait farklı klinik örneklerden izole edilen (18), kolonizasyon olan ve enfeksiyöz kabul edilmeyen (20) isolatlar, MRSA'ya yönelik 48 saatten daha kısa süreli antibiyotik tedavisi almış (3), 18 yaş altında olan (3) ya da klinik bilgilerine ulaşılabilen (11) hastaların isolatları çalışma dışında bırakılmıştır. 2013-2017 yılları arasında çeşitli enfeksiyöz materyallerden izole toplam 104 adet MRSA izolatu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu isolatların 5 (%4.8)'i 2013, 26 (%25)'i 2014, 21 (%20.2)'i 2015, 33 (%31.8)'ü 2016 ve 21 (%20.2)'i 2017 yılında izole edilmiştir. Değerlendirilmeye alınan isolatların; %29.8'i yara yeri akıntısı, %21.1'i doku, %17.2'si solunum yolu örneği (trakeal aspirat ve balgam), %16.3'ü abse kültüründen, %8.6'sı kan, kalan %7'si ise idrar, plevral sıvı, BOS ve eklem sıvısı kültürlerinden izole edilmiştir. MRSA izole edilen materyallerin gönderilmiş olduğu bölümlere göre dağılımı Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1: MRSA izole edilen materyallerin gönderilmiş olduğu bölümlere göre dağılımı (n=104)

Bölümler	n(%)
Ortopedi ve Travmatoloji	20(19.3)
Genel Cerrahi	18(17.4)
Acil	13(12.6)
Enfeksiyon Hastalıkları	10(9.6)
Beyin Cerrahisi	9(8.7)
Göğüs Hastalıkları	7(6.7)
Nöroloji	5(4.8)
Dermatoloji	4(3.9)
Anestezi ve Reanimasyon	2(2)
Kardiyoloji	2(2)
Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi	2(2)
İç Hastalıkları YBÜ	2(2)
Kalp ve Damar Cerrahisi	2(2)
Endokrinoloji	1(1)
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	1(1)
Nefroloji	1(1)
Gastroenteroloji	1(1)
Göğüs Cerrahisi	1(1)
Psikiyatri	1(1)
Üroloji	1(1)
Toplam	104 (100)

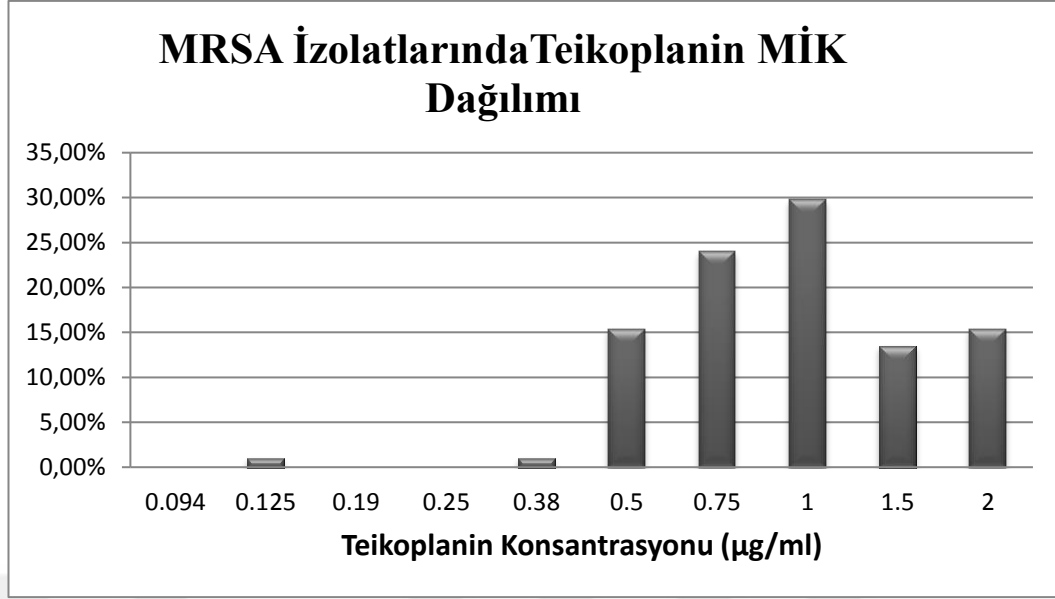
4.1. Mikrobiyolojik Değerlendirmeler

Toplam 104 adet MRSA izolatında; teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin MİK₉₀ değerleri sırası ile 2 µg/ml, 1.5 µg/ml, 1 µg/ml, 0.25 µg/ml ve 0.75 µg/ml olarak hesaplanmıştır. İzolatların teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin MİK değerlerinin geometrik ortalamaları, MİK₅₀, MİK₉₀ değerleri, MİK aralık değerleri ve duyarlılık oranları Tablo 4.2'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.2: MRSA izolatlarında teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin MİK değerlerinin geometrik ortalamaları, MİK₅₀, MİK₉₀ değerleri, MİK aralık değerleri ve duyarlılık oranları (n=104)

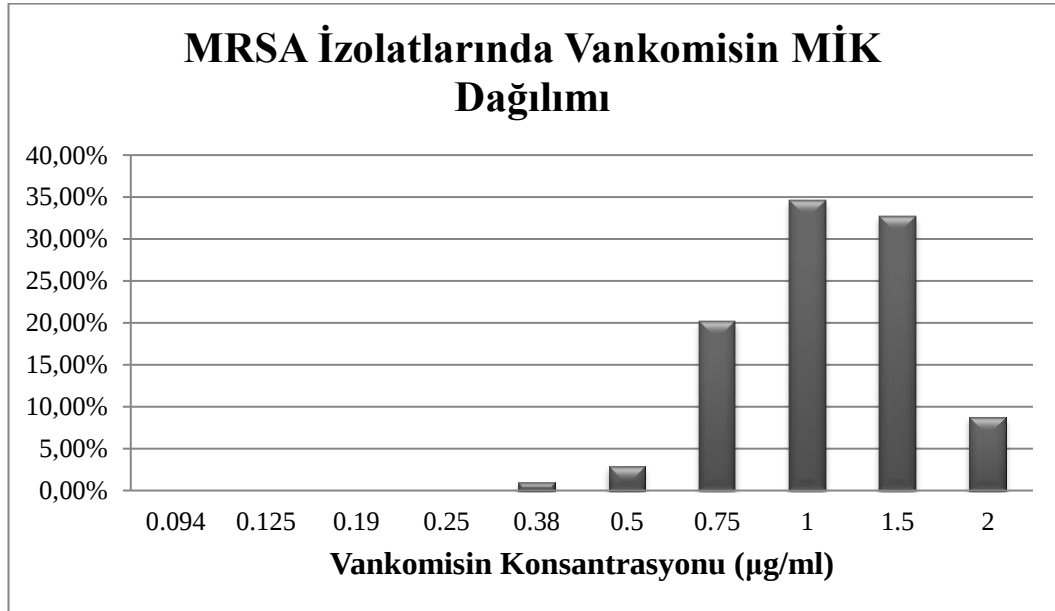
	Geometrik	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı	Duyarlılık
Antibiyotik	ortalama (µg/ml)	(µg/ml)	(µg/ml)	(µg/ml)	Oranı (%)
Teikoplanin	1.1	1	2	0.125-2	100
Vankomisin	1.18	1	1.5	0.38-2	100
Linezolid	0.75	0.75	1	0.125-1.5	100
Tigesiklin	0.19	0.19	0.25	0.094-0.5	100
Daptomisin	0.5	0.5	0.75	0.094-1	100

MRSA izolatlarında teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin MİK dağılımları Şekil 1-5'te gösterilmiştir. CLSI ve EUCAST *S. aureus* duyarlılık sınırları önerileri doğrultusunda değerlendirildiğinde; her iki rehberde göre de 104 izolatın hepsi teikoplanin, vankomisin, linezolid, daptomisin duyarlı olarak saptanmıştır. Tigesiklin için ise CLSI rehberinde *S. aureus* izolatlarında duyarlılık sınırları için öneri olmadığından sadece EUCAST rehberine göre değerlendirilme yapılmıştır. Tüm izolatların tigesikline duyarlı olduğu görülmüştür. Tüm MRSA izolatlarının vankomisin ve teikoplanin MİK değerleri duyarlı aralıkta olup, izolatların %28.9'unda teikoplanin MİK değeri >1 µg/ml, %41.4'ünde ise vankomisin MİK değeri >1 µg/ml bulunmuştur. İzolatların %15.4'ünde teikoplanin MİK değeri 2 µg/ml, %8.7'sinde ise vankomisin MİK değerinin 2 µg/ml saptanmıştır.



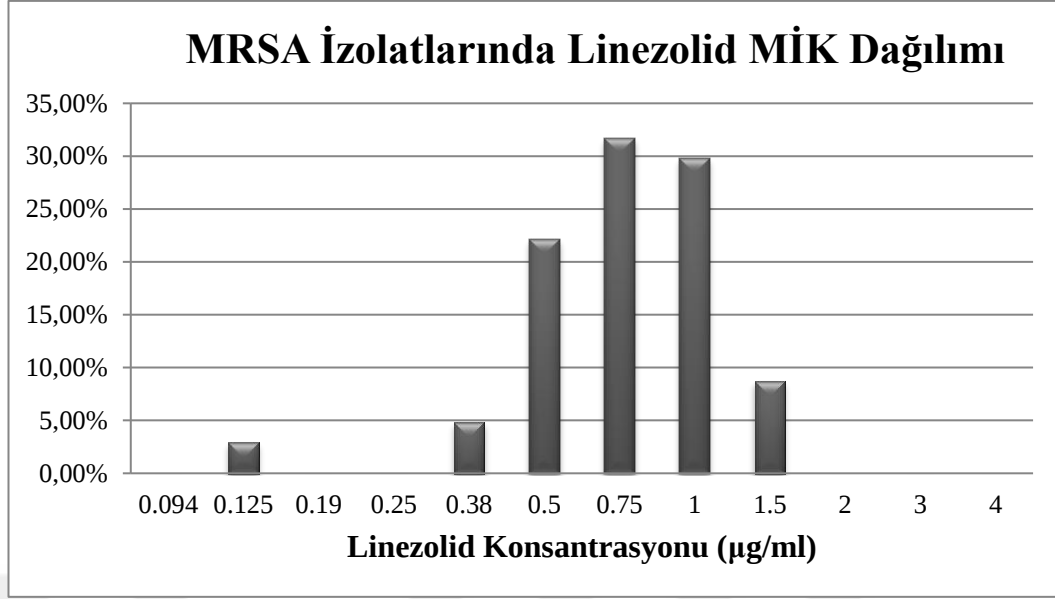
Şekil 4.1: MRSA izolatlarında teikoplanin MİK dağılımı (n=104)

* EUCAST rehberinde; teikoplanin MİK değeri ≤ 2 mg/L olan *S. aureus* izolatları duyarlı olarak kabul edilmektedir. CLSI rehberinde; teikoplanin MİK değeri ≤ 8 mg/L olan *S. aureus* izolatları duyarlı olarak kabul edilmektedir.



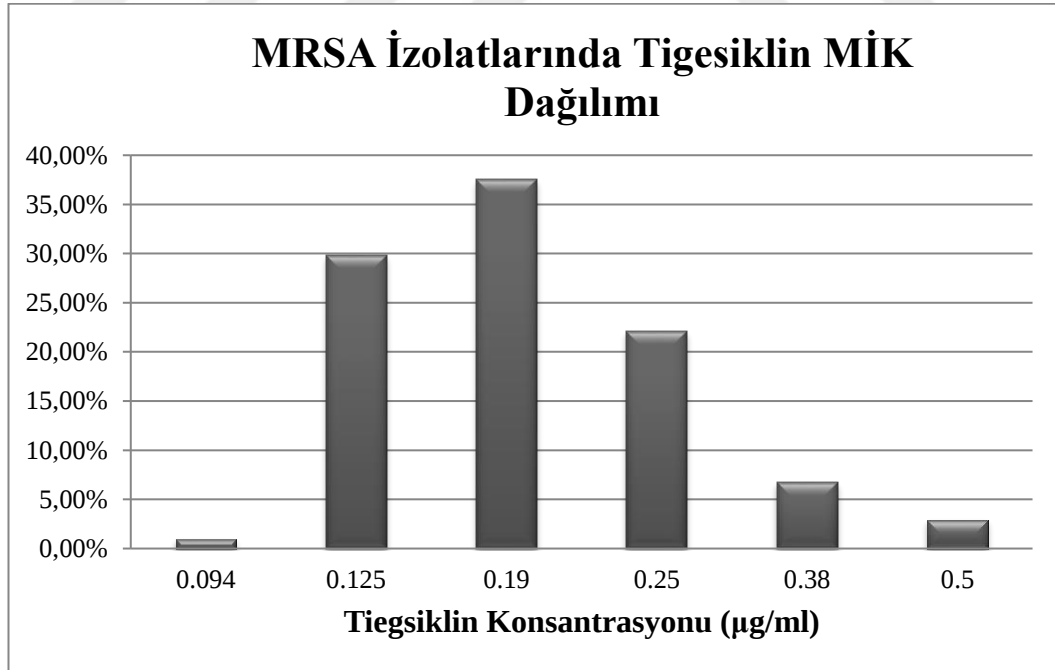
Şekil 4.2: MRSA izolatlarında vankomisin MİK dağılımı (n=104)

* EUCAST ve CLSI rehberlerinde; vankomisin MİK değeri ≤ 2 µg/ml olan *S. aureus* izolatları duyarlı olarak kabul edilmektedir.



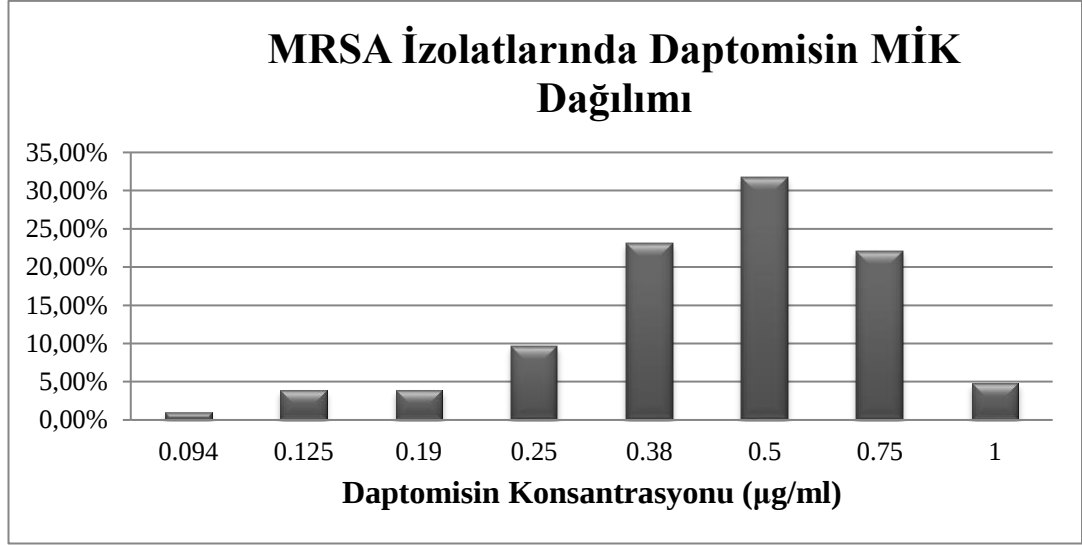
Şekil 4.3: MRSA izolatlarında linezolid MİK dağılımı (n=104)

* EUCAST ve CLSI rehberlerinde; linezolid MİK değeri ≤ 4 µg/ml olan *S. aureus* izolatları duyarlı olarak kabul edilmektedir.



Şekil 4.4: MRSA izolatlarında tigesiklin MİK dağılımı (n=104)

* EUCAST rehberinde; tigesiklin MİK değeri ≤ 0.5 mg/L olan *S. aureus* izolatları duyarlı olarak kabul edilmektedir. CLSI rehberinde; *S. aureus* izolatlarında tigesiklin duyarlılık eşik değeri için öneri bulunmamaktadır

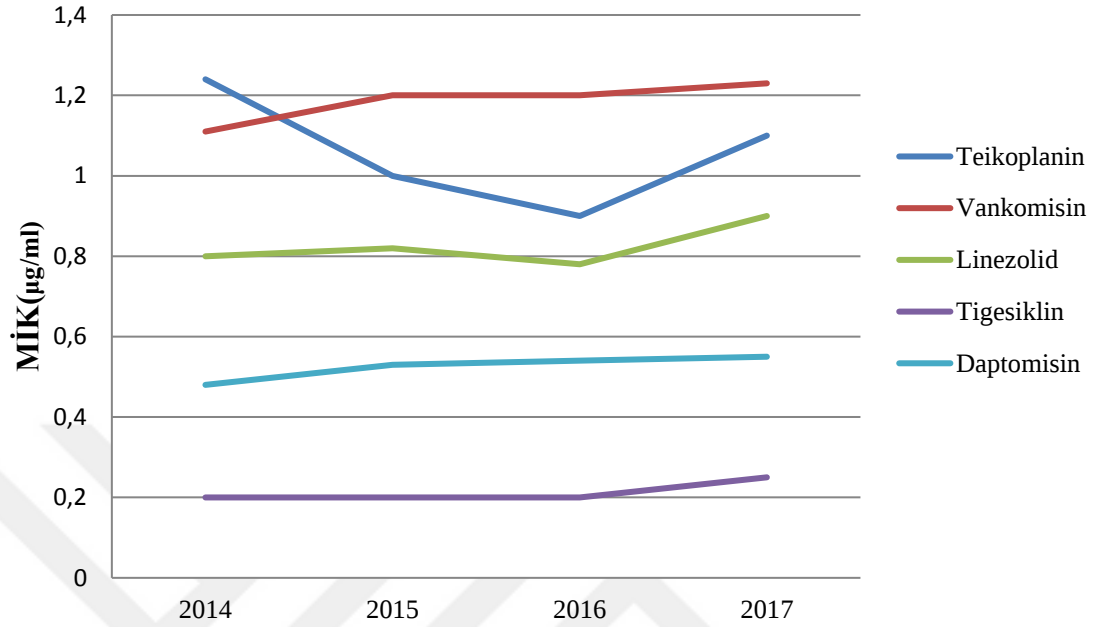


Şekil 4.5: MRSA izolatlarında daptomisin MİK dağılımı (n=104)

* EUCAST ve CLSI rehberlerinde; daptomisin MİK değeri ≤ 1 µg/ml olan *S. aureus* izolatları duyarlı olarak kabul edilmektedir.

MRSA izolatlarının teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin MİK değerleri geometrik ortalamalarının yıllara göre değişimi incelenmiştir. 2013 yılına ait sadece 5 adet MRSA izolatı olması nedeniyle, yıllara göre değişim incelenirken izolat sayılarının birbirine yakın olduğu 2014 ile 2017 yılları arası değerlendirmeye alınmıştır. MRSA izolatlarında teikoplanin MİK değerlerinin 2014-2016 yılları arasında 1 dilüsyondan az bir düşüş gösterdiği, 2016 yılından itibaren ise artış paterninde olduğu görülmüştür. Vankomisin MİK değerleri çalışma süresince 1.11-1.23 µg/ml aralığında izlenmiştir. MRSA izolatlarında tigesiklin ve daptomisin MİK değerleri 2013-2017 yılları arasında stabil olarak izlenirken, linezolid MİK değerleri 2016 yılından itibaren artış göstermiştir (Şekil 4.6). 2013-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin MİK değerlerinin geometrik ortalamalarındaki değişim bu şekilde izlenirken, test edilen antibiyotiklerin MİK₉₀ değerlerinde çalışma süresince anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

MRSA izolatlarında antibiyotik MİK değerlerinin yıllara göre değişimi



Şekil 4.6: 2014-2017 yılları arasında, MRSA izolatlarının teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin için MİK değerlerinin geometrik ortalamalarındaki değişim (n=104)

Çalışmamızdaki 104 MRSA izolatının, test ettiğimiz beş antibiyotik (vankomisin, teikoplanin, linezolid, tigesiklin, daptomisin) için MİK değerlerinin değişimleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre teikoplanin ile vankomisin ($p=0.000$) ve daptomisin ($p=0.002$) arasında, vankomisin ile teikoplanin ($p=0.000$), linezolid ($p=0.020$) ve daptomisin ($p=0.044$) arasında, linezolid ile vankomisin ($p=0.020$) ve tigesiklin ($p=0.021$) arasında, tigesiklin ile linezolid ($p=0.020$) ve daptomisin ($p=0.039$) MİK değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 4.3).

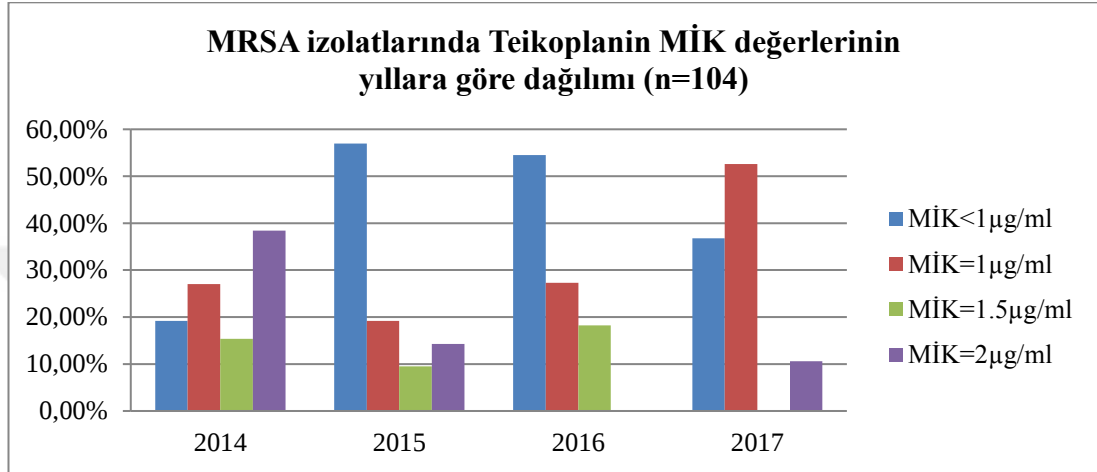
Tablo 4.3: MRSA izolatlarında çeşitli antibiyotiklerin MİK değerleri arasındaki ilişki (n=104)

İlaç	Belirtilen antibiyotiğin MİK değerleri için Spearman'ın korelasyon katsayısı									
	Teikoplanin		Vankomisin		Linezolid		Tigesiklin		Daptomisin	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Teikoplanin	1	.	0.329	0.000	- 0.03	0.702	0.097	0.292	0.278	0.002
Vankomisin	0.329	0.000	1	.	0.211	0.020	0.154	0.091	0.184	0.044
Linezolid	- 0.035	0.702	0.211	0.020	1	.	0.209	0.021	0.178	0.050
Tigesiklin	0.097	0.292	0.154	0.091	0.209	0.021	1	.	0.188	0.039
Daptomisin	0.278	0.002	0.184	0.044	0.178	0.050	0.188	0.039	1	.

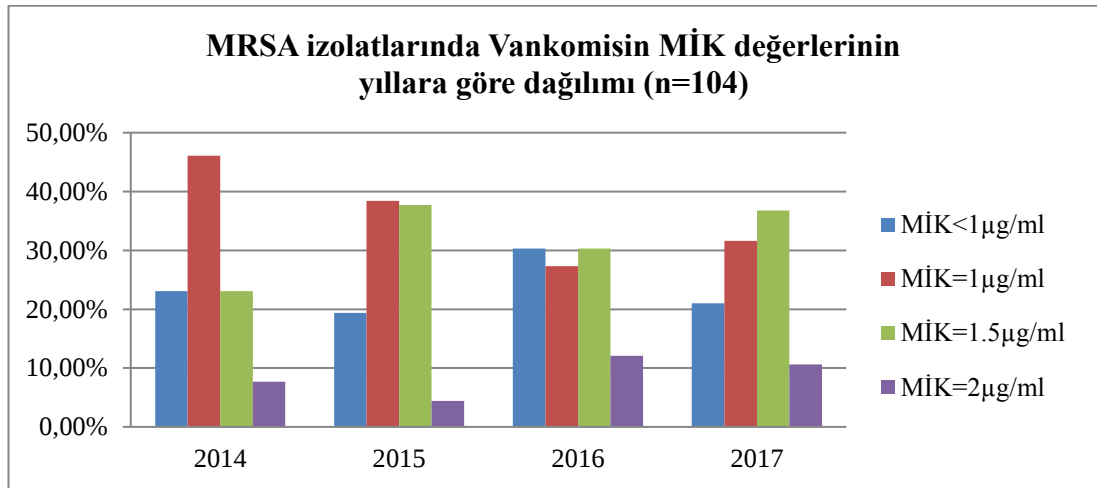
S. aureus izolatlarında; vankomisin duyarlılık eşik değeri her iki rehberde de 2 µg/ml olmasına rağmen, teikoplanin duyarlılık eşik değeri EUCAST rehberinde 2 µg/ml olup, CLSI rehberinde ise daha yüksek bir sınır değer olan 8 µg/ml olarak belirtilmiştir. Teikoplaninin gram pozitif enfeksiyonlarda oldukça sık kullanılan bir ajan olması, MRSA izolatlarında glikopeptid duyarlılıklarında azalma ve direnç konusunun gündemde olması nedeniyle çalışmamızda teikoplanin MİK değerleri EUCAST standartlarına göre değerlendirilmiştir. 2015 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından da Ulusal Mikrobiyoloji Standartları kapsamında Türkiye'de EUCAST standartlarının kullanılması kararı alınmıştır.

Şekil 4.7, 4.8, 4.9, 4.10 ve 4.11'de MRSA izolatlarında kullandığımız antimikrobiyaller için MİK değerlerindeki artış yıllara göre değerlendirilmiştir. Buna göre; teikoplanin MİK değeri 1 µg/ml olan MRSA izolatı oranı 2014 yılında %27 iken, 2017 yılında %52.6'ya ulaşmıştır. MİK değeri 2 µg/ml olan izolat oranı yıllar içerisinde %0 ile %38.4 arasında değişiklik göstermiştir. (Şekil 4.7). Vankomisin MİK değeri 1.5 µg/ml olan MRSA izolatlarının oranı; 2014-2017 yılları arasında %23.1'den %36.8'e yükselmiştir. 2014 yılında vankomisin MİK değeri 2 µg/ml olan MRSA izolat oranı %7.7 iken 2017 yılında %10.6 olarak görülmüştür. (Şekil 4.8). Teikoplanin MİK değeri ≤1 µg/ml olan izolatların oranı 2014 yılında %46.2 iken 2017 yılında bu oran %89.4'e devamlı bir şekilde yükselmiştir. Vankomisin MİK

değeri ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ olan izolatların oranı ise çalışma süresince %69.2'den %52.6'ya kademeli olarak düşüş göstermiştir. Zamanla teikoplanin MİK değeri >1 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolatlarının oranı %43.2'lik bir düşüş gösterirken, vankomisin MİK değeri >1 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolatlarının oranı ise %16.6'lık bir artış göstermiştir.

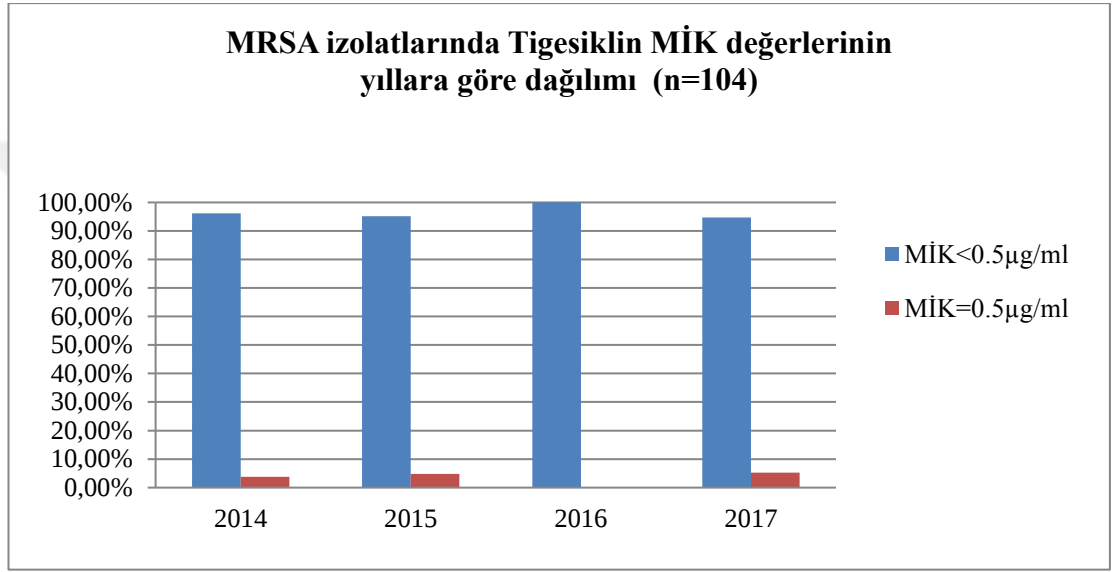


Şekil 4.7: 2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında teikoplanin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

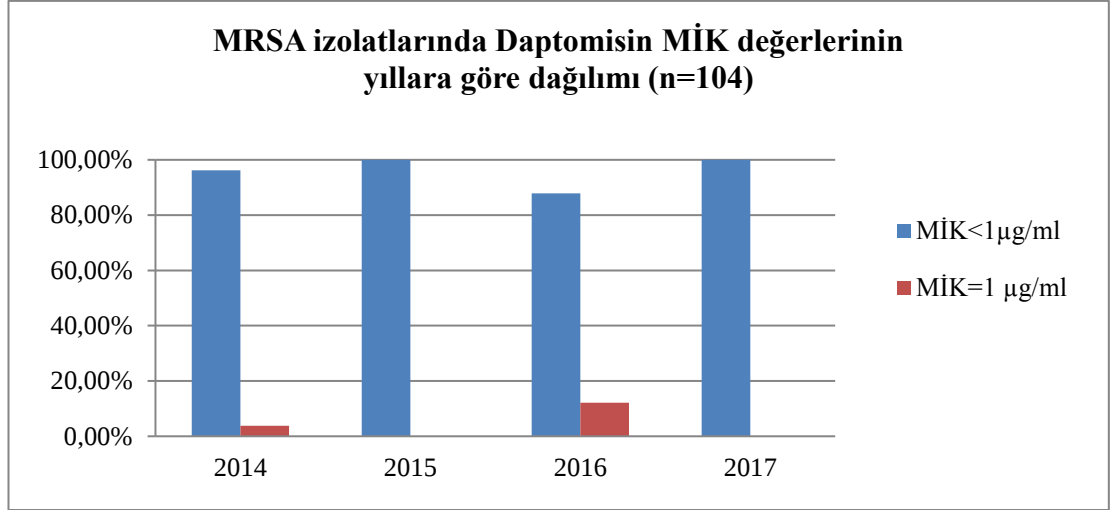


Şekil 4.8: 2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında vankomisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

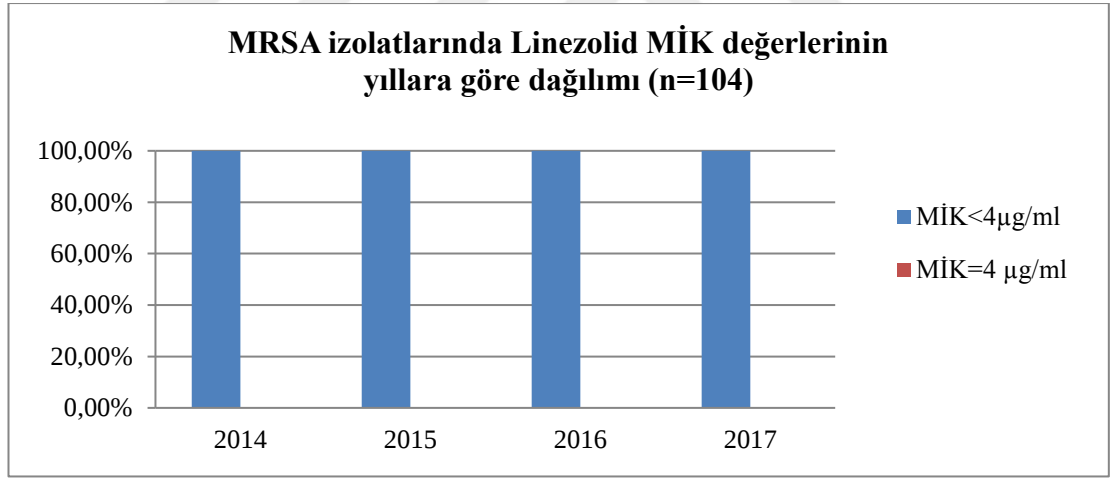
Tigesiklin MİK değeri 0.5 µg/ml olan izolatların oranı 2014 ile 2017 yılları arasında %3.8'den %5.3'e yükselmiştir. 5 yıl süresince daptomisin MİK değeri 1 µg/ml olan MRSA izolatları 2014 ve 2016 yılında saptanmıştır, 2014 yılında %3.8 iken 2016 yılında bu oran %12.1'e ulaşmıştır (Şekil 4.9 ve 4.10). MRSA izolatlarında linezolid MİK değerlerinin henüz duyarlılık sınırına (4 µg/ml) yakın değerlere ulaşmadığı görülmüştür ve linezolid MİK₉₀ değeri 1 µg/ml bulunmuştur (Şekil 4.11).



Şekil 4.9: 2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında tigesiklin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı



Şekil 4.10: 2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında daptomisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı



Şekil 4.11: 2014-2017 yılları arasında MRSA izolatlarında linezolid MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı

4.2. Klinik Değerlendirmeler

Çalışmamızdaki 104 MRSA suşunu klinik örneklerinden izole ettiğimiz hastalarda düşük ve yüksek glikopeptid MİK değerini predikte eden faktörler incelenmiştir. Güncel literatür verilerine göre MRSA izolatlarında glikopeptid MİK değerlerinin duyarlı aralıkta olup $>1 \mu\text{g/ml}$ olmasının tedavi başarısızlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda izole edilen MRSA suşlarında glikopeptid (teikoplanin ve vankomisin) MİK değerlerinin $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ (düşük MİK değeri) ve $>1 \mu\text{g/ml}$ (yüksek MİK değeri) olmasını predikte eden risk faktörleri incelenmiştir. Glikopeptid MİK değeri $1 \mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde olan MRSA izolatlarında; kültür öncesi hastanede kalış süresi ($p=0.038$), MRSA enfeksiyonu hikayesi ($p=0.023$) ve klinik prezantasyonda yüksek CRP değeri ($p=0.019$) istatistiksel olarak daha fazla oranda saptanmıştır (Tablo 4.4). Glikopeptid MİK değeri yüksek hastaların %20'ünde, MİK değeri düşük olan hastaların ise %12.2'inde glikopeptid kullanım hikayesi olduğu görülmüştür ($p=0.130$). Septik şok; glikopeptid MİK değeri yüksek olan grupta (%13.3) MİK değeri düşük olan gruba (%4.1) göre daha yüksek oranında görülmüştür. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen anlamlılık sınırına oldukça yakın olduğu bulunmuştur ($p=0.052$), bu ilişkinin örneklem büyüklüğünün artması ile anlamlılık kazanabileceği düşünülmüştür.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; erkek cinsiyet [odds oranı (OR): 2.48, %95 güven aralığı (CI): 1.01-6.10, $p=0.048$], ≥ 2 komorbidite varlığı [odds oranı (OR): 2.48, %95 güven aralığı (CI): 1.03-6.50, $p=0.044$], MRSA enfeksiyonu hikayesi [odds oranı (OR): 4.91, %95 güven aralığı (CI): 1.70-14.28, $p=0.003$] ve kültür öncesi uzun süreli hastanede yatış hikayesinin olması [odds oranı (OR): 2.32, %95 güven aralığı (CI): 1.05-7.85, $p=0.040$] MRSA izolatlarında glikopeptid MİK değerinin yükselmesinde bağımsız birer risk faktörü olarak bulunmuştur (Tablo 4.5)

Tablo 4.4: Yüksek glikopeptid MİK değerini predikte eden risk faktörleri (n=104)			
	Düşük (≤ 1 µg/ml) Glikopeptid MİK (n=74)	Yüksek (> 1 µg/ml) Glikopeptid MİK (n=30)	p değeri
Yaş (ort ± SD)	52.50±18.6	61±17.6	0.056
Erkek n(%)	40(54)	21(70)	0.062
Bölüm n(%)			0.123
YBÜ	21(28.4)	13(43.3)	
Cerrahi servis	33(44.6)	11(36.7)	
Dahiliye servis	20(27)	4(13.3)	
≥2 komorbidite varlığı n(%)	35(47.3)	21(70)	0.057
Charlson komorbidite indeksi ortanca (min-max)	2(0-8)	2(0-7)	0.533
ASA skoru - median (min-max)	3(1-4)	3(1-4)	0.289
Glikopeptid kullanım hikayesi n(%)	9(12.2)	6(20)	0.130
Cerrahi hikayesi n(%)	45(60.8)	24(80)	0.427
İndeks kültür öncesi; ort (gün)			
Hastanede yatış süresi	7,7	11.8	0.038
YBÜ’nde yatış süresi	3	2.8	0.704
MRSA enfeksiyonu hikayesi n(%)	10(13.5)	12(40)	0.023
Mekanik ventilasyon varlığı n(%)	12(16.2)	5 (16.7)	0.987
SVK varlığı n(%)	8(10.8)	6(20)	0.696
Kemik-eklem protezi varlığı n(%)	16(21.6)	8(26.7)	1
Kardiyak cihaz varlığı n(%)	4(54.1)	0(0)	1
Lomber/Ventriküler eksternal dren n(%)	1(1.4)	1(3.3)	0.521
Klinik prezentasyon n(%)*			
SIRS	14(18.9)	5(16.6)	0.606
Sepsis	5(6.8)	2(6.7)	1
Septik şok	3(4.1)	5(13.3)	0.052
Laboratuvar bulguları-ortanca(min-max)			
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)	8580(4180-21000)	10200(4000-44200)	0.534
Nötrofil yüzdesi (%)	75(45-94)	72.5(50-96)	0.576
CRP (mg/L)	41.85(0.1-447)	44.6(0.5-452)	0.019
Prokalsitonin (ng/ml)**	0.12(0.12-3)	0.35(0.12-8)	0.209
Enfeksiyon kaynağı n(%)			0.823
SHİ-HB	36(48.6)	16(53.3)	
SHİ-TB	30(40.5)	12(40)	
TK	8(10.8)	3(10)	
Enfeksiyon alanı			0.451
Komplike DYDE	25(33.8)	13(43.3)	
Kemik eklem enfeksiyonları	17(2.9)	9(30)	
Pleuropulmoner enfeksiyonlar	14(18.9)	6(20)	
Bakteriyemi	6(8.1)	3 (10)	
Komplike üriner sistem enfeksiyonları	4(5.4)	2(6.7)	
İntraabdominal abse	3(4.1)	2(6.7)	
Pil cebi enfeksiyonu	3(4.1)	1(3.3)	
Pil cebi enfeksiyonu	1(1.4)	0(0)	
SSS enfeksiyonu	0(0)	1(3.3)	

*:Hastaların çalışmaya dahil edildiği dönemde geçerli olan sepsis kriterlerine göre değerlendirme yapılmıştır. **: Prokalsitonin tetkiki yapılmış olan 64 hastada değerlendirme yapılmıştır.

Tablo 4.5: MRSA izolatlarında glikopeptid MİK değeri yüksekliğini predikte eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi (n=104)

	<i>p</i> değeri	Odds oranı	%95 Güven Aralığı
Yaş	0.381	1.01	1.02-6.45
Erkek Cinsiyet	0.048	2.48	1.01-6.10
≥2 komorbidite varlığı	0.044	2.60	1.03-6.50
Geçirilmiş MRSA enfeksiyonu hikayesi	0.003	4.91	1.70-14.28
Kültür öncesi hastanede yatış süresi	0.040	2.32	1.05-7.85
Septik Şok	0.114	3.584	0.74-17.42

MRSA enfeksiyonu olan 104 hastaya ait demografik veriler Tablo 4.6'da yer almaktadır. Hastaların yaş ortalaması 57.8 ± 17.12 , % 58.6'sı erkektir. ≥2 komorbid hastalığı olan hasta sayısı 56(%53.8) olup en sık görülen hastalıklar HT (%40.4) ve DM (27.9)'dur. Hastaların, %90.4'ünde antibiyotik kullanımı, %77.9'unda hastanede yatış hikayesi, %66.3'ünde ise cerrahi girişim öyküsü mevcuttur. Hastaların %34.6'sı YBÜ'nde, %16.3'ü ise entübe olarak izlenmiştir. Yabancı cisim varlığı açısından sorgulandığında; hastaların önemli bir kısmında (%23) kemik eklem protezi olduğu görülmüştür. MRSA enfeksiyonu olan hastalarda pozitif MRSA kültürü saptanmadan önce ortalama YBÜ'nde kalış süresinin 1.7 gün, hastanede kalış süresinin ise 7.7 gün olduğu görülmüştür. MRSA enfeksiyonların; %50.4'ü SHİ-HB, %40,4 SHİ-TB, %9.6'sı ise toplum kökenlidir.

Tablo 4.6: MRSA enfeksiyonu olan hastalara ait demografik özellikler (n=104)	
Yaş (ort)	57.8±17.12
Erkek n(%)	61 (%58.6)
Bölüm n(%)	
YBÜ	36 (34.6)
Cerrahi servisi	45 (43.3)
Dahiliye servis	23 (22.1)
Komorbiditeler n(%)	
DM	29 (27.9)
HT	42 (40.4)
Kronik akciğer hastalığı	26 (25)
Kronik karaciğer hastalığı	5 (4.8)
Koroner arter hastalığı	20 (19.2)
Kronik böbrek hastalığı	18 (17.3)
Hemodiyaliz	5 (4.8)
Solid organ malignitesi	19 (18.3)
Hematolojik malignite	3 (2.9)
Kemik iliği transplantasyonu	1 (1)
Kortikosteroid kullanımı	8 (7.7)
Diğer immunsupresif ilaç kullanımı	15 (14.4)
≥2 komorbidite varlığı n(%)	56 (53.8)
Charlson komorbidite indeksi - ortanca (min-max)	2.37 (0-8)
ASA skoru - ort (min-max)	2.4 (1-4)
Antibiyotik kullanım hikayesi n(%)	94 (90.4)
Cerrahi hikayesi n(%)	69 (66.3)
MRSA enfeksiyonu hikayesi n(%)	22 (21.1)
Hastanede yatış hikayesi n(%)	81 (77.9)
MRSA enfeksiyonu öncesi	
YBÜ'nde kalış süresi (gün)	1.7
Hastanede kalış süresi (gün)	7.7
Mekanik ventilasyon varlığı n(%)	17(16.3)
SVK varlığı n(%)	14(13.5)
Kemik-eklem protezi varlığı n(%)	24(23)
Kardiyak cihaz varlığı n(%)	4(3.8)
Lomber/Ventriküler eksternal dren n(%)	2(1.9)
Enfeksiyon kaynağı n(%)	
SHİ-HB	52 (50.4)
SHİ-TB	42 (40.4)
Toplum Kökenli	10 (9.6)

MRSA enfeksiyonu nedeni ile takip edilen ve tedavi alan 104 hastaya ait klinik-laboratuvar bulguları ve tedavi rejimleri Tablo 4.7'de yer almaktadır. MRSA enfeksiyonunun saptandığı dönemdeki klinik prezentasyonları incelendiğinde hastaların %18.3'ünde SIRS, %6.7'sinde sepsis, %6.7'sinde de ise septik şok tablosunun olduğu görülmüştür. Hastaların ortalama beyaz küre değeri $10.880 \times 10^9/L$, CRP değeri 91 mg/L ve prokalsitonin değeri ise 1.2 ng/ml bulunmuştur. En sık saptanan enfeksiyon odakları; DYDE (%36.5), kemik-eklem enfeksiyonu (%25), pleuropulmoner enfeksiyonlar (%19.2) ve bakteriyemidir (%8.7). MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en sık tercih edilen antibiyotikler teikoplanin (%54.9) ve linezolid (%16.3)'dir. En sık kullanılan antibiyotik olan teikoplaninin önemli bir kısmı (%65) komplike DYDE ve kemik eklem enfeksiyonlarında kullanılmıştır. Diğer bir glikopeptid olan vankomisin ise sadece 4 hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Linezolidin ilk basamakta kullanıldığı 17 hastaya bakıldığında %53'ünde odağın pleuropulmoner enfeksiyonlar olduğu görülmüştür. Biri bakteriyemik, diğer ikisi ise kemik eklem enfeksiyonu olan toplam 3 hastada daptomisin ilk seçenek ajan olarak kullanılmıştır. 14 (%13.5) hastada kombine antibakteriyel tedavi verilmiş olup, kombinasyon için en sık tercih edilen ajanlar siprofloksasin ve rifampisindir.

Tablo 4.7: MRSA enfeksiyonu olan hastaların klinik-laboratuvar bulguları ve tedavi rejimleri (n=104)		
Klinik prezentasyon n(%)		
SIRS		19(18.3)
Sepsis		7(6.7)
Septik şok		7(6.7)
Laboratuvar bulgular		
Beyaz küre (x10 ⁹ /L)		10.880
Nötrofil yüzdesi (%)		74
CRP (mg/L)		91
Prokalsitonin (ng/ml)		1.2
Enfeksiyon alanı n(%)		
Komplike DYDE		38(36.5)
Kemik eklem enfeksiyonları		26(25)
Pleuropulmoner enfeksiyonlar		20(19.2)
Bakteriyemi		9(8.7)
Komplike üriner sistem enfeksiyonları		5(4.8)
İntraabdominal abse		4(3.8)
Pil cebi enfeksiyonu		1(1)
SSS enfeksiyonu		1(1)
Antibiyotik tedavisi n(%)		
Teikoplanin		57(54.9)
Linezolid		17(16.3)
Fusidik asit		10(9.6)
Ko-trimaksazol		5(4.8)
Siprofloksasin		5(4.8)
Vankomisin		4(3.8)
Daptomisin		3(2.9)
Levofloksasin		3(2.9)
Kombinasyon tedavi n(%)		14(13.5)
Antibiyotik tedavi süresi (gün) ortalama±SD		20.5± 19.4

*:Hastaların çalışmanın dahil edildiği dönemde geçerli olan sepsis kriterlerine göre değerlendirme yapılmıştır. **: Prokalsitonin tetkiki yapılmış olan 64 hastada değerlendirme yapılmıştır.

MRSA enfeksiyonu olan hastalarda; ortalama YBÜ'nde kalış süresi 9, hastanede kalış süresi ise 29 gün olarak hesaplanmıştır. Tüm MRSA enfeksiyonu olan hastaların %36.5'inde tedavi başarısızlığı izlenmiş olup, mortalite oranı %12.5 bulunmuştur. İleri yaş, hemodiyaliz, septik şok, SHİ-MRSA enfeksiyonu, glikopeptid ile tedavi etmek MRSA enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı ile ilişkili olarak bulunmuştur. MRSA enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı ile ilişkili risk

faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda; geçirilmiş MRSA enfeksiyonu hikayesi ve tedavide glikopeptid grubu antibiyotik kullanılması bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. MRSA enfeksiyonu olan hastalarda tedavi başarısızlığını predikte eden faktörler (n=104)

Değişken	Tedavi başarısızlığı		p değeri	Çok değişkenli analiz		
	Var(n=38)	Yok(n=66)		OR	%95 CI	p değeri
İleri yaş	62.5±18.7	55±17	0.038			
MRSA enf. hikayesi n(%)	12(31.6)	10(15.2)	0.083	2.92	1.04-8.19	0.041
HD n(%)	4(10.5)	1(1.5)	0.006			
Septik şok n(%)	5(14.3)	2(3)	0.040			
SHİ-MRSA enf. n(%)	38(100)	56(84.8)	0.013			
Glikopeptid ile tedavi etmek n(%)	30(78.9)	31(47)	0.004	4.06	1.61-10.25	0.003

MRSA enfeksiyonlarında; ileri yaş, KAH, HD, 2 ve daha fazla komorbidite varlığı, YBÜ'nde yatış, sepsis, septik şok, pleuropulmoner enfeksiyon ve bakteriyemi artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analiz sonucunda ise ileri yaş, septik şok, pleuropulmoner enfeksiyonlar ve bakteriyeminin MRSA enfeksiyonlarında mortalite için bağımsız birer risk faktörü olduğu bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. MRSA enfeksiyonu olan hastalarda mortalite ile ilişkili risk faktörleri (n=104)

Değişken	Mortalite		p değeri	Çok değişkenli analiz		
	Var (n=91)	Yok (n=13)		OR	%95 CI	p değeri
İleri yaş	55±17.38	74.8±13.1	0.000	3.25	1.32-7.45	0.012
KAH n(%)	14(15.4)	6(46.2)	0.031			
HD n(%)	1(1.1)	4(30.8)	0.001			
≥2 komorbidite n(%)	44(48.4)	12(92.3)	0.009			
YBÜ'nde yatmak n(%)	28(30.8)	7(61.5)	0.000			
Sepsis n(%)	4(4.4)	3(23)	0.010			
Septik şok n(%)	4(4.4)	3(23)	0.001	2.58	1.89-8.15	0.010
Pleuropulmoner enf. n(%)	13(14.3)	7(53.8)	0.000	4.43	1.12-9.23	0.018
Bakteriyemi n(%)	5(5.5)	4(30.8)	0.000	2.08	1.79-7.45	0.003

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid grubu ve glikopeptid dışı antibiyotiklerin kullanımının klinik sonuçlar üzerine etkisi karşılaştırıldığında; glikopeptid tedavisi kullanılan grupta, tedavi başarısızlığı ($p=0.004$) ve hastanede kalış süresi ($p=0.006$) daha fazla bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: MRSA enfeksiyonlarında glikopeptid ve glikopeptid dışı tedavilerin klinik sonuçlarının değerlendirilmesi (n=104)			
	Glikopeptid (n=61)	Glikopeptid dışı (n=43)	<i>p</i> değeri
Tedavi başarısızlığı n(%)	30 (49.2)	8 (18.6)	0.004
Mikrobiyolojik başarısızlık* n(%)	15 (34.1)	1 (4.8)	0.702
Mortalite n(%)	9 (14.8)	5 (11.1)	0.773
Hastanede kalış süresi ortanca (min-max)	17 (3-110)	5.5 (4-73)	0.006
YBÜ'nde kalış süresi ortanca (min-max)	0 (0-87)	0 (0-270)	0.433

*: Mikrobiyolojik başarısızlık kontrol kültür alınan toplam 65 hastada değerlendirilmiştir

Kullanılan antibiyotik rejimi (glikopeptid/ glikopeptid dışı) ve tedavi başarısızlığının enfeksiyon alanlarına göre dağılımı incelendiğinde; glikopeptid grubu antibiyotik kullanan hastalarda komplike DYDE, kemik-eklem, bakteriyemi ve pleuropulmoner enfeksiyonlarda yüksek oranda tedavi başarısızlığı izlenmiştir, ancak 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik rejimi, enfeksiyon alanı ve tedavi başarısızlığı arasındaki ilişki (n=104)

Enfeksiyon Alanı	Glikopeptid grubu antibiyotik		Glikopeptid dışı antibiyotik*		p değeri
	Tedavi alan (n)	Tedavi Başarısızlığı n(%)	Tedavi alan (n)	Tedavi Başarısızlığı n(%)	
Komplike DYDE	20	7 (35)	18	2 (11.1)	0.130
Kemik eklem enf.	18	10 (55.6)	8	3 (37.5)	0.673
Pleuropulmoner enf.	10	7 (41.2)	10	2 (2)	0.070
Bakteriyemi	7	3 (42.9)	2	1 (50)	1
Komplike ÜSİ	2	0 (0)	3	0 (0)	-
İntraabdominal abse	4	3 (75)	-	-	-
Pil Cebi enf.	-	-	1	0 (0)	-
SSS enf.	-	-	1	0 (0)	-
Toplam	61	30 (49.2)	43	8 (18.6)	0.004

*: Glikopeptid dışı antibiyotik grubunda tigesiklin tedavisi alan hasta bulunmamaktadır

MRSA enfeksiyonu olan ve tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotik (vankomisin ve teikoplanin) kullanılan toplam 61 hastanın 30 (%49.2)'unda tedavi başarısızlığı yaşanmıştır. Tedavinin başarılı olduğu ve tedavi başarısızlığı yaşanan hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında izolatların glikopeptid MİK değerleri dışında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Glikopeptidler ile tedavi başarısızlığı görülen hastaların %66.6'sında glikopeptid MİK değeri 0.75 µg/ml'nin üzerinde saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.02) (Tablo 4.12). Glikopeptid ile tedavi edilen MRSA enfeksiyonlarında glikopeptid MİK değeri 0.75 µg/ml'nin üzerinde olması tedavi başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (OR:2.3; %95 CI: 1.8-6.9). Glikopeptid tedavisinin başarısız olduğu hastalarda tedavi değişikliği ortalama 21.6 (6-45) günlük glikopeptid kullanımını takiben yapılmıştır. Klinik yanıtızsızlık nedeni ile tedavi değişikliği yapılan hastalarda geçilen antibiyotikler; daptomisin, linezolid ve tigesiklidir. Tedavi değişikliği sonrası cerrahi debridman gerekliliği olan 2 hasta hariç hepsinde klinik başarı sağlanmıştır.

Tablo 4.12: MRSA enfeksiyonu glikopeptid ile tedavi edilen hastalarda tedavi başarısızlığını predikte eden risk faktörleri (n=61)			
	Tedavinin başarısız olduğu grup (n=30)	Tedavinin başarılı olduğu grup (n=31)	<i>p</i> değeri
Yaş (ort ± SD)	60.37 ± 17.92	57.68 ± 14.67	0.527
Erkek n(%)	19(63.3)	21(67.7)	0.791
Bölüm n(%)			0.558
YBÜ	12(40)	9(42.9)	
Cerrahi servis	14(46.7)	15(48.49)	
Dahiliye servisi	4(13.3)	7(22.6)	
≥2 komorbidite varlığı n(%)	18(60)	20(64.5)	0.795
Charlson komorbidite indeksi-ortanca(min-max)	3(0-8)	2(0-6)	0.407
ASA skoru - ortalama (min-max)	3(1-4)	3(1-4)	0.945
Cerrahi hikayesi n(%)	22(73.3)	20(64.5)	0.582
MRSA enfeksiyonu hikayesi n(%)	8(26.7)	4(12.9)	0.211
Mekanik ventilasyon varlığı n(%)	7(23.3)	4(12.9)	0.335
SVK varlığı n(%)	7(23.3)	3(9.7)	0.162
Kemik-eklem protezi varlığı n(%)	6(20)	8(25.8)	0.762
Kardiyak cihaz varlığı n(%)	1(3.3)	0(0)	0.492
Lomber/Ventriküler eksternal dren n(%)	0(0)	1(3.2)	1.00
Klinik prezentasyon n(%)			
SIRS	5(16.7)	10(32.3)	0.235
Sepsis	2(6.7)	1(3.2)	0.612
Septik şok	5(16.7)	2(6.5)	0.255
Laboratuvar bulgular- ortalama (min-max)			
Beyaz küre (x10 ⁹ /L)	9540 (4000-44200)	8700 (5800-20500)	0.841
Nötrofil yüzdesi (%)	72.4(50-96)	72.6(51-94)	0.151
CRP (mg/L)	71.85(2-447)	68.4(1-452)	0.222
Prokalsitonin (ng/ml)	0.12(0.12-3)	0.12(0-8)	1.00
Enfeksiyon alanı n(%)			0.270
Komplike DYDE	7(23.3)	13(41.9)	
Kemik-eklem enfeksiyonu	10(33.3)	8(25.8)	
Pleuropulmoner enfeksiyon	7(23.3)	3(9.7)	
Bakteriyemi	3(10)	4(12.9)	
Komplike ÜSİ	0(0)	2(6.5)	
İAE	3(10)	1(3.2)	
Enfeksiyon kaynağı n(%)			0.082
SHİ-HB	18(60)	14(45.2)	
SHİ-TB	12(40)	12(38.7)	
TK	0(0)	5(16.1)	
Glikopeptid MİK (MİK >0.75 µg/ml) n(%)	20(66.6)	14(45.2)	0.02

Literatürde artmış tedavi başarısızlığı ve mortalite ile ilişkili bulunan eşik MİK değeri genellikle 1 µg/ml olarak bildirilmiş olup bizim çalışmamızda MİK değerinin >1 µg/ml olması sadece hastanede kalış süresinin daha uzun süreli olması ile ilişkili bulunmuştur. Glikopeptidlerle tedavi edilen MRSA enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı ve mikrobiyolojik başarısızlık için risk oluşturan kritik glikopeptid MİK değeri bu çalışmada 0.75 µg/ml olarak bulunmuştur. Glikopeptid MİK değeri >0.75 µg/ml olan MRSA izolatlarında glikopeptid tedavi başarısızlığı %63.9 oranında, mikrobiyolojik başarısızlık ise %58.3 oranında görülmüştür ($p=0.020$, $p=0.044$). Glikopeptid için MİK değeri $\leq 0.75\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolatlarında ise tedavi başarısızlığı ve mikrobiyolojik başarısızlık sırası ile %32 ve %31 olarak bulunmuştur. İki grup arasında mortalite, tedavi değişikliği ve hastane/YBÜ'nde kalış süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Glikopeptid MİK değerine göre MRSA izolatlarının tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotiklerin kullanımının klinik sonuçlara etkisi (n=61)						
	$\leq 1\mu\text{g/ml}$	$>1\mu\text{g/ml}$	<i>p</i> değeri	$\leq 0.75\mu\text{g/ml}$	$>0.75\mu\text{g/ml}$	<i>p</i> değeri
Tedavi başarısızlığı (%)	45.3	75	0.147	32	63.9	0.020
Mikrobiyolojik başarısızlık*(%)	22.6	37.5	0.632	31	58.3	0.044
Mortalite (%)	11	17	0.591	16.7	28	0.349
Tedavi değişikliği (%)	18.9	17.5	0.350	13.9	16	1
Hastane yatış (gün) ortanca(min-max)	23.5 (3-118)	54 (17-98)	0.016	23.5 (5-86)	28 (3-118)	0.437
YBÜ yatış (gün) ortanca (min-max)	0 (0-4)	0 (0-87)	0.302	0 (0-60)	0 (0-87)	0.838

*: Mikrobiyolojik başarısızlık kontrol kültür alınan 44 hastada değerlendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

Antimikrobiyal direncin önemli sağlık sorunlarından biri olduğu bu dönemde, dirençli *S. aureus* enfeksiyonları önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Son yıllarda MRSA enfeksiyonları insidansında azalma görülmekle birlikte; ciddi klinik tablolar ile izleniyor olması, morbidite ve mortalite oranlarının yüksek, güncel onaylı tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeni ile hala önemini korumaktadır (22). Çalışmamızda MRSA enfeksiyonu gelişimi açısından önemli risk faktörleri incelendiğinde; hastaların %90.4'ünde antibiyotik (β -laktam, florokinolon ve glikopeptid grubu) kullanım hikayesi, %77.9'unda hastanede yatış hikayesi, %66.3'ünde cerrahi hikayesi, %29.8'inde immunsupresyon, %27.9'unda DM ve %21.1'inde geçirilmiş MRSA enfeksiyonu hikayesi olduğu saptanmıştır. Tanımlanan risk faktörlerine sahip hastalarda ampirik tedavide MRSA izolatlarının da kapsanması açısından değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

S. aureus enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin'in etkililiğinin azalması ile ilgili endişeler; ilk olarak stafilokoklarda görülen bir direnç sorunu nedeni ile değil, Fransa ve İngiltere'den bildirilen enterokoklarda vankomisin direncini gösteren iki rapor nedeni ile ortaya çıkmıştır. vanA genini içeren operonların enterokoklardan *S. aureus* izolatlarına transferi ile özellikle MRSA'larda olmak üzere *S. aureus* izolatlarında vankomisin direncine neden olabileceği düşünülmüştür. Fakat ilk klinik vankomisin dirençli *S. aureus* izolatı raporlandığında direncin vanA geni kazanımı ile değil, vankomisini bağlayan dipeptid sayısındaki artış ile hücre duvar kalınlaşması, aynı zamanda birçok metabolik ve yapısal değişiklik sonucunda geliştiği görülmüştür (101). Takip eden süreç içerisinde VISA ve VRSA izolatları nadir görülmekle birlikte; MRSA izolatlarında duyarlı aralıkta olmasına rağmen artan glikopeptid MİK değerlerine bağlı glikopeptid grubu antibiyotiklerle tedavi başarısızlığı rapor edilen klinik çalışma sayısı giderek artış göstermiştir (6, 8, 45,102).

6.000 den fazla *S. aureus* izolatının incelendiği bir çalışmada vankomisin MİK değeri 1 μ g/ml olan izolatların oranının 2000 ile 2004 yılları arasında %19.9'dan %70.4'e ulaştığı bildirilmiştir ve belirgin vankomisin duyarlılığında azalma olduğu tespit edilmiştir (103). Bizim çalışmamızda 2014-2017 yılları arasında vankomisin MİK değeri 1.5 μ g/ml olan izolatların oranı %23.1'den %36.8'e, teikoplanin MİK değeri 1

$\mu\text{g/ml}$ olan izolatların oranı ise %27'den %36.8'e yükselmiştir. MİK₉₀ değerlerine göre glikopeptid MİK kayması saptanmamış olmakla birlikte tüm MRSA izolatlarının %28.9'unda teikoplanin MİK değerinin 1 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde, %41.4'ünde ise vankomisin MİK değerinin 1 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde olduğu bulunmuştur. 2013 yılında Türkiye'den yayınlanan bir çalışmada da MRSA kan izolatlarında E-test yöntemi ile vankomisin MİK değerlerinde dalgalanmalar görülmesine rağmen MİK kayması saptanmamıştır (104). Çalışmamızda; MRSA enfeksiyonlarının birinci basamak tedavisinde giderek daha çok kullanım alanı bulan daptomisin MİK₉₀ değerlerinde de MİK kayması tespit edilmemiştir. MRSA izolatlarında duyarlı aralıkta olmasına rağmen vankomisin, teikoplanin, daptomisin ve linezolid MİK düzeylerinde yükselme olması bakteriyel etkinliğin sağlanabilmesi için gerekli farmakodinamik hedeflere ulaşılabilirliği olumsuz etkilemektedir (105). MİK kayması ile ilgili çalışmalarda birçok faktörün analiz metodunu etkilediği vurgulanmaktadır. Örneğin izolatların saklanma süresi, kullanılan MİK belirleme metodu vb. Genellikle bu çalışmalarda genotiplendirme verilerinin olmaması nedeni ile de verilerin genelleştirilmesi uygun bir yaklaşım değildir (106).

Farklı çalışmalarda vankomisin MİK değerlerinin yükselmesine neden olan faktörler; ileri yaş (36), geçirilmiş MRSA enfeksiyonu hikayesi (36,107), SHİ enfeksiyonlardır (10). Çalışmamızın sonucunda MRSA izolatlarında yüksek glikopeptid MİK değerini predikte eden risk faktörleri; indeks kültür öncesi hastanede kalış süresi ($p=0.038$), MRSA enfeksiyonu hikayesi ($p=0.023$) ve klinik prezantasyonda yüksek CRP değeri ($p=0.019$) olarak bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise erkek cinsiyet, ≥ 2 komorbidite varlığı, geçirilmiş MRSA enfeksiyonu hikayesi ve kültür öncesi uzun süreli hastanede yatış hikayesinin olması MRSA izolatlarında glikopeptid MİK değerinin yükselmesinde bağımsız birer risk faktörü olarak bulunmuştur. Soriano ve ark. son 1 ay içinde vankomisin kullanımının MRSA izolatlarında direnç gelişimi açısından anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermişleridir, ancak son 6-12 aylık zaman diliminde antibiyotik kullanımının sorgulanması halinde anlamlı bir farkın saptanabileceğini öngörmüşlerdir (7). Çalışmamızın sonucunda son 3 ay içinde glikopeptid kullanımının olması, glikopeptid MİK değerlerinde yükselme açısından bir risk faktörü olarak

bulunmamıştır. Daha uzun süreli antibiyotik kullanım hikayesinin sorgulanması bu sonuçları değiştirebilir.

Artmış MİK değeri; tedavi başarısızlığından sorumlu patojene spesifik bir faktör ya da antibiyotik direncine sekonder artmış virülansın bir göstergesi olabilir. Fakat bununla çelişen farklı klinik çalışmalar mevcuttur (47). Örneğin; Soriano ve ark. vankomisin MİK değeri ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolatlarında daha az oranda şok görüldüğünü ve proinflatuar yanıtın daha düşük olduğunu savunmuştur (7). Holmes ve ark.'larının çalışmasında ise; vankomisin MİK değeri 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde olan MRSA izolatlarında sepsis daha fazla oranda görülmüştür (108). Net olmamakla birlikte hala geçerliliğini koruyan hipotez; patojene spesifik faktörlerin klinik sonucu etkilediği yönündedir (47). Bizim çalışmamızda ise glikopeptid MİK değeri 1 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde ve altında olan hastalar karşılaştırıldığında her iki grupta da sepsis oranları benzer saptanmış olup, glikopeptid MİK değeri yüksek olan suşlarla enfekte hastalarda, septik şok oranının daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0.052$). İstatistiksel anlamlılık sınırına yakın bu değerlerin hasta sayısının artırılması ile glikopeptid MİK değerleri ile sepsis-septik şok görülmesi arasındaki ilişkinin daha net ortaya çıkarılabileceği düşünülmüştür.

MRSA enfeksiyonlarında tedavi başarısızlıklarının birçok nedeni olabilir. Kaynak kontrolünün tam yapılamaması, yetersiz cerrahi debridman, konağın immun yanıtının yetersiz olması ve kullanılan antibiyotiğin farmakodinamik özellikleri bu nedenlere örnek olarak verilebilir (109). Bizim çalışmamızda MRSA enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı için bağımsız risk faktörleri; MRSA enfeksiyonu hikayesi (OR:2.92, %95 CI:1.04-8.19, $p=0.041$) ve tedavide glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı (OR: 4.06, %95 CI: 1.61-10.25, $p=0.003$) olarak bulunmuştur.

MRSA izolatlarında artan glikopeptid MİK değerleri, heterorezistans, glikopeptid orta duyarlı ve dirençli suşların ortaya çıkması tedavide önemli bir sorun haline gelmiştir. Zamanla MRSA izolatlarının glikopeptid duyarlılıklarındaki azalma ve standart yöntemlerle belirlenmesindeki zorluklar, bu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve klinik pratikte yeni antibiyotiklere ihtiyacı beraberinde getirmektedir (4,10). MRSA izolatlarındaki bu değişimin virülans ile mi yoksa glikopeptid direnci ile mi ilişkili olduğu henüz net olarak belirlenememiştir (10).

MRSA enfeksiyonlarının klinik özelliklerindeki farklılıklar, MİK tayininde kullanılan metodların farklılığı, başarısız klinik sonuçlarla ilişkilendirilen farklı MİK değerleri ve çalışmaların çoğunda hVISA izolatlarının değerlendirilmemiş olması nedeniyle bu çalışmalarda yeni bir eşik değerinin belirlenmesi oldukça zordur (36). Van Hal ve ark.'nın çalışmasında; MİK tayininde kullanılan metodolojiden ve enfeksiyon kaynağından bağımsız olarak MRSA izolatlarında yüksek vankomisin MİK değerlerinin (≥ 1.5 µg/ml) tedavi başarısızlığı ($p < 0.01$) ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p < 0.01$) (47). Bizim çalışmamızda ise; MRSA izolatlarında tedavi başarısızlığı ve mikrobiyolojik başarısızlık için risk oluşturan kritik glikopeptid MİK değeri 0.75 µg/ml olarak bulunmuştur. Glikopeptid MİK değeri > 0.75 µg/ml olan MRSA izolatlarında glikopeptid tedavi başarısızlığı ve mikrobiyolojik başarısızlık oranları sırası ile %63.9 ($p = 0.02$) ve %58.3 ($p = 0.044$) bulunmuştur. MRSA izolatlarında glikopeptid MİK değerinin > 0.75 µg/ml olması glikopeptid tedavi başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörüdür (OR:2.3; %95 CI: 1.8-6.9). Glikopeptid MİK değeri > 0.75 µg/ml olan MRSA izolatlarının tedavisinde, klinik ve mikrobiyolojik veriler birlikte değerlendirilerek glikopeptidlerin kullanımına karar verilmelidir. Duyarlılık sonuçlarının bu konuyla ilgilenen enfeksiyon hastalıkları hekimi, klinik mikrobiyolog, farmakolog ve enfeksiyon kontrol komite üyeleri tarafından değerlendirilmesi ve tartışılması uygun bir yaklaşım olacaktır (36).

MRSA bakteriyemilerinde artan vankomisin MİK değerleri ile vankomisin tedavi başarısızlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. Vankomisin MİK ≤ 0.5 µg/ml olan izolatlarda tedavi başarısı %55.6 iken, MİK değeri 1 ve 2 µg/ml'ye yükseldiğinde bu oranlar %9.5'e düşmektedir ($p = 0.001$) (6). Benzer şekilde teikoplain MİK değeri ≤ 1.5 µg/ml olan MRSA bakteriyemilerinde tedavi başarısı %66.1 iken, teikoplanin MİK değeri > 1.5 µg/ml olduğunda başarı oranları %28.9'a gerilemiştir ($p < 0.001$) (8). Bizim çalışmamızda bakteriyemik hasta sayısı kısıtlı olmakla birlikte glikopeptid tedavisi alan 7 hastanın 3 (%42.9)'ünde tedavi başarısızlığı izlenmiştir. MRSA bakteriyemilerinde kurtarma tedavisinde optimal tedavi yaklaşımı belirsizdir. Vankomisine yanıtız vakalarda seftarolin ya da daptomisine geçilmesini ve β -laktam eklenmesinin değerlendirilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır (109). Yüksek vankomisin MİK (> 1 µg/ml) değerine sahip

MRSA izolatlarının etken olduğu bakteriyemilerde vankomisin ile daptomisinin erken kullanımı karşılaştırıldığında; daptomisin kolunda tedavi başarısızlığı ($p<0001$), 30 günlük mortalite ($p=0.047$) ve persistan bakteriyemi ($p=0.001$) daha az oranda görülmüştür. Yüksek vankomisin MİK değerine sahip derin yerleşimli MRSA enfeksiyonlarına bağlı bakteriyemilerde erken daptomisin kullanımının, optimal dozlarda kullanılan vankomisin tedavisine kıyasla daha iyi klinik sonuçlar sağlayabileceği belirtilmiştir (110). Vankomisini tolere edemeyen ya da tedavi başarısızlığı görülen bakteriyemik hastalarda linezolid kullanımı ile %83.7 oranında tedavi başarısı sağlanmıştır (111). Bakteriyostatik bir ajan olmasına rağmen infektif endokarditin olmadığı MRSA bakteriyemilerinin kurtarma tedavisinde myelosupresif yan etkisi göz önünde bulundurularak linezolidin de iyi bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır. Diğer tedavi seçenekleri arasında; vankomisin+ β -laktam, yüksek doz daptomisin, daptomisin+ β -laktam, televansin ve seftarolin bulunmaktadır (109). IDSA rehberi ise; MRSA bakteriyemilerinde tedavi başarısızlığı olması durumunda yeni bir ajan eklenmesinden ziyade farklı bir ajana geçilmesini önermektedir (81).

Mekanik ventilasyondaki hastaların akciğer epitelyal yüzey sıvılarında, vankomisin serum konsantrasyonunun sadece %14'ü saptanmıştır (35). Japonya'da ülke çapında yapılan bir araştırmada MRSA pnömonisi olan ve tedavisinde vankomisin kullanılan hastaların %22'sinde klinik başarısızlık izlenmiştir (3). Benzer olarak teikoplanin MİK değeri yüksek olan MRSA pnömonilerinde de klinik başarısızlık ve mortalite oranları daha yüksek olarak görülmüştür (88, 94). Chen KY ve ark.'nın çalışmasında MRSA pnömonilerinde MİK değerinin $\geq 2\mu\text{g/ml}$ olması teikoplanin tedavi başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (94). Bizim çalışmamızda da glikopeptidler ile tedavi edilen pleuropulmoner enfeksiyonların %41 tedavi başarısızlığı izlenmiştir. Glikopeptid dışı antibiyotik kullanılan pleuropulmoner enfeksiyonlarda ise tedavi başarısızlığı oldukça düşük oranda (%2) saptanmıştır ($p=0.070$). Özellikle pleuropulmoner enfeksiyonlarda glikopeptid dışı antibiyotik grubunda yer alan linezolid kullanımının bu noktada ön plana çıktığı vurgulanabilir. MRSA'ya bağlı nozokomiyal pnömonilerin tedavisinde klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar ışığında linezolidin vankomisine üstün olduğu gösterilmiştir (112). SHİ-MRSA'ların etken olduğu pnömonilerin tedavisinde linezolid önemli bir seçenek olarak değerlendirilmelidir (12).

hVISA izolatlarının özellikle pnömoni ve bakteriyemilerde artmış tedavi başarısızlıkları ile izlenmiş olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (113). Bizim çalışmamızda MRSA izolatlarının etken olduğu pleuropulmoner enfeksiyonlar ve bakteriyemilerde glikopeptidler ile yüksek oranda tedavi başarısızlıkları izlenmiş olup bu durumun hVISA varlığı ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

MRSA'ların etken olduğu komplike DYDE'lerinin tedavisinde linezolid ile %88.6 oranında bakteriyel eradikasyon sağlanırken vankomisin ile bu oran %66.9'lara düşmektedir. Vankomisin ve linezolid ile ilaç ilişkili yan etki oranları benzer saptanmış olup, linezolid ile klinik sonuçlar daha başarılı bulunmuştur ($p<0.001$) (114). Bizim çalışmamızda da tedavisinde glikopeptid kullanılan komplike DYDE'lerinde %35 oranında klinik başarısızlık izlenmiştir. Bu hasta grubunun tedavisinde linezolid alternatif bir ajan olarak değerlendirilebilir. Benzer çalışma sonuçları nedeni ile özellikle ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidlerin ideal ajanlar olup olmadığı konusunda klinisyenler endişe taşımaktadır (8).

Türkiye'den yapılan farklı çalışmalarda (55,65,67) MRSA izolatlarında %2-11 arasında değişen oranlarda tigesiklin direnci rapor edilmiş olmasına karşın bizim çalışmamızda MRSA izolatlarında tigesiklin direnci saptanmamıştır. Antistafilokokal etkinliğinin dışında oldukça geniş gram pozitif ve gram negatif etki spektrumuna sahip olan tigesiklin, komplike MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif bir ajan olarak değerlendirilebilir.

Glikopeptid MİK değeri yüksek olan MRSA enfeksiyonlarında alternatif antistafilokokal ajanların kullanımı gündemde iken; glikopeptid MİK değerlerindeki değişimin diğer ajanların MİK değerlerindeki değişikliklerle olan ilişkisi önemlidir (115). Yapılan çalışmalarda vankomisin MİK değerleri artmış olan *S. aureus* izolatlarında daptomisin MİK değerlerinde de artış izlendiği, daptomisine maruziyet olmadan vankomisin kullanımı ile daptomisine duyarlı olmayan suşların seçilebildiği çalışmalarda gösterilmiştir (13,14). Moleküler mekanizması hala tam olarak bilinmemekte olup yüksek vankomisin MİK değerlerinin daptomisin duyarlılıklarında çapraz dirence neden olabileceğinden; glikopeptidlerle tedavi başarısızlığı yaşanan hastalarda daptomisine geçilmesi halinde de tedavi

başarısızlığı görülebileceği akılda bulundurulmalıdır (47). Bizim çalışmamızda glikopeptid (vankomisin ve teikoplanin) MİK değerleri ile daptomisin arasında, vankomisin ile de linezolid MİK değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Farklı çalışmalarda da vankomisin ile teikoplanin ve daptomisin arasında, teikoplanin ile de daptomisin ve linezolid MİK değerleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (105). Glikopeptidler ile tedavi başarısızlığı yaşanan hastalarda alternatif ajana geçiş sırasında bu ilişki göz önünde bulundurulmalıdır. Vankomisinin kullanımını takiben yaklaşık 40 yıl sonra direnç gelişimi izlenirken, alternatif ajanlar olan daptomisin ve linezolidin kullanımından kısa bir süre sonra dirençli suşların ortaya çıkması bu ajanların güvenli kullanımı açısından da düşündürücüdür (106).

Farklı çalışmalarda MRSA enfeksiyonlarında mortaliteyi etkileyen risk faktörleri; yaş, şok, 48 saat içinde yoğun bakım ihtiyacının gelişmesi bulunmuştur (7,108,116). Hatta metisilin duyarılığından ve kullanılan tedaviden bağımsız olarak vankomisin MİK değerinin 1.5 µg/ml'nin üzerinde olması mortalite oranlarını anlamlı şekilde arttırmıştır ($p<0.001$) (108). Çalışmamızda ise ileri yaş ($p=0.000$), KAH ($p=0.031$), HD ($p=0.001$), 2 ve üzerinde komorbidite varlığı ($p=0.009$), YBÜ'nde yatış ($p=0.000$), sepsis ($p=0.01$), septik şok ($p=0.001$), pleuropulmoner enfeksiyon ($p=0.000$) ve bakteriyemi ($p=0.000$) MRSA enfeksiyonlarında artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında; yüksek riskli hastaların daha erken belirlenebilmesi, hastalığın erken döneminde uygun zamanda uygun antimikrobiyal tedavi seçenekleri ile müdahale edilebilmesi MRSA enfeksiyonlarında mortalite oranlarının düşürülmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; retrospektif olması nedeni ile geriye yönelik taranan bilgilerde ve MRSA izolatlarında eksiklikler olabilir. Tek merkezli bir çalışma olması ve hasta sayısının kısıtlı olması nedeni ile çalışma sonuçları tüm popülasyonlara genellenemez. Merkezimizde MRSA kolonizasyonunun taranması yüksek riskli bölümler dışında rutin olarak uygulanmadığından; hastalardaki kolonizasyon oranı bilinmemektedir. Bu nedenle MRSA kolonizasyonun, tedavi başarısızlığı ve yüksek glikopeptid MİK değerleri için bir risk faktörü olup olmadığı değerlendirilememiştir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir diğeri; tedavi başarısızlığı görülen izolatlarda hVISA varlığının bakılmamış olmasıdır. hVISA izolatlarının

önemi ile ilgili oldukça farklı sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttur (4). Bakteri yükü yüksek olan enfeksiyonlarda (endokardit, drene edilmeyen abse, protez enfeksiyonları) ($p=0.001$) ve vankomisin ile tedavi başarısızlığı görülen enfeksiyonlarda ($p<0.001$) hVISA oranı anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (117). Fakat hVISA'ların bakteriyemilerde klinik olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığını, hatta mortalite oranlarının daha düşük olduğunu ve daha uzun yaşam süresi ile ilişkili olduğunu savunan farklı çalışmalar da bulunmaktadır (9,118). Bu nedenle hVISA'ların klinik önemi halen tartışmalıdır. Sadece MİK değerlerinin değil izolatların birçok genotipik özelliklerinin de direnç gelişimi ve tedavi başarısızlıklarına katkısının olabileceği düşünülmektedir. Örneğin agr gen regülatuar operonu farklı virülans yollarının düzenlenmesinde görev alır; agr fonksiyon kaybının olması; uzamış bakteriyemi süresi, hVISA, VISA ve vankomisine tolerans gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan PVL ekspresyonunun da daha ağır klinik tablolara neden olabileceği çalışmalarda bildirilmiştir (119). Bu açıdan bizim çalışmamızda da MRSA izolatlarının genotipik özelliklerinin tedavi başarısızlığına katkısının gösterilmesi açısından ileri çalışmalar planlanabilir.

6. SONUÇLAR

Merkezimizde 2013-2017 yılları arasında farklı klinik örneklerden izole edilen toplam 104 MRSA suşunda; teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin MİK₉₀ değerleri sırası ile 2 µg/ml, 1.5 µg/ml, 1 µg/ml, 0.25 µg/ml ve 0.75 µg/ml olarak bulunmuştur. 104 MRSA izolatının hepsi teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin duyarlı olarak saptanmıştır. Test edilen antibiyotiklerin MİK₉₀ değerlerinde çalışma süresince anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. 2014-2017 yılları arasında teikoplanin MİK değeri >1µg/ml olan MRSA izolatlarının oranında düşüş izlenirken, vankomisin MİK değeri >1µg/ml olan MRSA izolatlarının oranında ise %16.6'lık bir artış izlenmiştir. .

Çalışmamızdaki MRSA izolatlarında; teikoplanin ile vankomisin ve daptomisin arasında, vankomisin ile teikoplanin, linezolid ve daptomisin arasında, linezolid ile vankomisin ve tigesiklin arasında, tigesiklin ile linezolid ve daptomisin MİK değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. MRSA enfeksiyonlarında tedavisi başarısızlığı nedeni ile antibiyotik değişikliği planlanırken, test ettiğimiz beş antibiyotik için MİK değerlerinin değişimleri arasında saptanan bu ilişkilerin göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

Erkek cinsiyet, ≥ 2 komorbidite varlığı, MRSA enfeksiyonu hikayesi ve kültür öncesi uzun süreli hastanede yatış hikayesinin olması ise MRSA izolatlarında glikopeptid MİK değerlerinin yükselmesinde bağımsız birer risk faktörüdür.

MRSA enfeksiyonlarında glikopeptid ve glikopeptid dışı antibiyotiklerle toplam %36.5 oranında tedavi başarısızlığı yaşanmıştır. Görülen bu tedavi başarısızlıkları için geçirilmiş MRSA enfeksiyonu hikayesi olması ve tedavide glikopeptid grubu antibiyotik kullanılması bağımsız birer risk faktörü olarak bulunmuştur.

MRSA enfeksiyonu olan ve tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotik (vankomisin ve teikoplanin) kullanılan toplam 61 hastanın 30 (%49.2)'unda tedavi başarısızlığı yaşanmıştır. Özellikle kompike DYDE, pleuropulmoner enfeksiyonlarda, kemik-ekelem enfeksiyonlarında ve bakteriyemilerde glikopeptid grubu antibiyotiklerle tedavi başarısızlık oranları oldukça yüksektir.

Glikopeptid MİK değeri $>0.75 \mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolatlarında glikopeptid grubu antibiyotiklerle tedavi başarısızlığı ve mikrobiyolojik başarısızlık oranları daha yüksek bulunmuştur. Glikopeptid MİK değeri $>0.75 \mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolatlarının tedavisinde klinik ve mikrobiyolojik veriler birlikte değerlendirilerek glikopeptidlerin kullanımına karar verilmelidir.

MRSA enfeksiyonlarında; ileri yaş, KAH, HD, 2 ve üzerinde komorbidite varlığı, YBÜ'nde yatış, sepsis, septik şok, pleuropulmoner enfeksiyonlar ve bakteriyemi artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak; glikopeptid MİK değerleri duyarlı aralıkta olmasına rağmen klinik başarısızlığa neden olan MRSA enfeksiyonlarını tanımak oldukça zordur. Özellikle ciddi MRSA enfeksiyonlarında; izolatların E-test MİK değerlerinin göz önünde bulundurularak mortalite ve tedavi başarısızlıkları açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi hasta yönetiminde oldukça önemlidir. MRSA izolatlarının etken olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçimi yapılırken; enfeksiyon alanı, direnç gelişimi ve maliyet göz önünde bulundurularak hareket edilmelidir.

ÖZET

Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Suşlarının Farklı Antistafilokokal Ajanlara Duyarlılıklarının Belirlenmesi ve Duyarlılıkların Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisinin Araştırılması

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının insidans hızı azalma göstermekle birlikte yüksek morbidite, mortalite oranları ve güncel onaylı tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeni ile hala önemini korumaktadır. MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde daptomisin, linezolid, MRSA etkili sefalosporinler gibi farklı ve yeni antibiyotik seçeneklerinin kullanılması gündeme gelmekle birlikte, glikopeptidler hala en çok tercih edilen ajanlar olma özelliğini korumaktadır. Fakat MRSA enfeksiyonlarında artan glikopeptid MİK değerlerinin başarısız klinik sonuçlar ile ilişkili olduğunu gösteren klinik çalışma sayısı giderek artmaktadır.

Bu çalışmada, 2013-2017 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde tedavi görmekte olan 18 yaş ve üzeri hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilmiş 104 adet MRSA suşunun vankomisin, teikoplanin, daptomisin, tigesiklin ve linezolid duyarlılıkları incelenmiştir. E-test yöntemi kullanılarak MİK değerleri belirlenmiş ve bu duyarlılıkların klinik sonuçlar üzerine olan etkisi incelenmiştir.

MRSA izolatlarının teikoplanin, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin MİK₉₀ değerleri sırası ile 2 µg/ml, 1.5 µg/ml, 1 µg/ml, 0.25 µg/ml ve 0.75 µg/ml olarak bulunmuştur. İzolatlarının hepsi teikoplanin, vankomisin, linezolid, daptomisin duyarlı olarak saptanmıştır. Tüm izolatların %28.9'unda teikoplanin MİK değeri >1 µg/ml, %41.4'ünde ise vankomisin MİK değeri >1 µg/ml bulunmuştur. Test edilen antibiyotiklerin MİK₉₀ değerlerinde çalışma süresince anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Erkek cinsiyet ($p=0.048$), ≥ 2 komorbidite varlığı ($p=0.044$), MRSA enfeksiyonu hikayesi ($p=0.003$) ve kültür öncesi uzun süreli hastanede yatış hikayesinin olması ($p=0.040$) MRSA izolatlarında glikopeptid MİK değerlerinin yükselmesinde bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. MRSA enfeksiyonunun tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı (OR:4.06; %95 CI,1.61-10.25; $p=0.003$) ve MRSA

enfeksiyonu hikayesi olması (OR:2.92; %95 CI, 1.04-8.19; $p=0.041$) MRSA enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı ile ilişkili bağımsız risk faktörleridir.

Glikopeptidlerle tedavi edilen MRSA enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı ve mikrobiyolojik başarısızlık için risk oluşturan kritik glikopeptid MİK değeri bu çalışmada 0.75 µg/ml olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak; glikopeptid MİK değerleri duyarlı aralıkta olmasına rağmen klinik başarısızlığa neden olan MRSA enfeksiyonlarını tanımak oldukça zordur. Özellikle ciddi MRSA enfeksiyonlarında etken izolatların E-test MİK değerlerinin göz önünde bulundurularak mortalite ve tedavi başarısızlıkları açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi hasta yönetiminde oldukça önemlidir. MRSA izolatlarının etken olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçimi yapılırken; enfeksiyon alanı, direnç gelişimi ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: MRSA, E-test, MİK, vankomisin, teikoplanin, linezolid, daptomisin, tigesiklin, azalmış glikopeptid duyarlılığı

ABSTRACT

Determination of Susceptibilities to Different Antistaphylococcal Agents of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates and Investigation of the Effect of Susceptibilities on Clinical Outcomes

Nowadays the incidence rate of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections are decreasing, but still remains important due to the high morbidity and mortality rates and lack of approved treatment options, currently. While the use of different and new antibiotic options such as daptomycin, linezolid, and cephalosporins with activity against MRSA is on the agenda in treatment of MRSA infections, glycopeptides are still the most preferred agents. However the number of clinical trials that reported “increased glycopeptide minimum inhibitory concentrations (MIC)” have been associated with poor outcomes for MRSA infections, is steadily increasing.

In this study, we investigated vancomycin, teicoplanin, daptomycin, tigecycline and linezolid susceptibility of 104 MRSA strains isolated from various clinical samples of patients with an age ≥ 18 years in hospitals of Ankara University School of Medicine between 2013-2017. We determined MIC values by E-test method and examined the effect of sensitivities on clinical outcomes.

MIC₉₀ values of teicoplanin, vancomycin, linezolid, tigecycline and daptomycin in MRSA isolates were 2 µg/ml, 1.5 µg/ml, 1 µg/ml, 0.25 µg/ml and 0.75µg/ml respectively. All isolates were found to be susceptible to teicoplanin, vancomycin, linezolid, daptomycin and tigecycline. A MIC value of >1 µg/ml of teicoplanin and vancomycin was documented in %28.9 and %41.4 of all isolates respectively. The MIC₉₀ values of the tested antibiotics didn't changed significantly during the study period.

Independent risk factors for elevated glycopeptide MIC values in MRSA isolates were male sex ($p=0.048$), presence of ≥ 2 comorbidities ($p=0.044$), history of MRSA infection ($p=0.003$) and long-term hospitalization ($p=0.040$). Treatment with glycopeptide antibiotics (OR:4.06; %95 CI, 1.61-10.25; $p=0.003$) and history of

MRSA infections (OR:2.92; %95 CI, 1.04-8.19; $p=0.041$) were independently associated with treatment failure in MRSA infections.

The critical glycopeptide MIC value, which poses a risk for treatment and microbiological failure in glycopeptide - treated MRSA infections, was found to be 0.75 µg/ml in this study.

As conclusion, although the glycopeptide MIC values were in a sensitive range, it's pretty hard to recognize MRSA infections which causes clinical failure. Identification of high-risk patients for treatment failures and mortality considering E-test MIC values of MRSA isolates, is very important for management of patients with severe MRSA infections, especially. When a treatment decision is made for MRSA infections; area of infection, resistance development and cost should be considered.

Key words: MRSA, E-test, MIC, vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin, tigecycline, reduced glycopeptide susceptibility

KAYNAKLAR

1. Hiramatsu K. Vancomycin resistance in *Staphylococci*. Drug Resistance Update. 1998;1:135-50
2. Han HJ, Mascitti KB, Edelstein PH, Bilker WB, Lautenbach E. Effect of reduced vancomycin susceptibility on clinical and economic outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56(10):5164-70
3. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. The American Journal of Medicine. 1998;104(5A):7S-10S
4. Stryjewski M, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An evolving pathogen. Clinical Infectious Disease. 2014;58(S1):S10-S19
5. 5Y. van Hal SJ, Peterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011;55(1):405-10
6. Sakoulas G, Moise PAB, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Journal of Clinical Microbiology. 2004;42(6):2398-402
7. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, Alamo D, Ortega M, Lopez J, Mensa J. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clinical Infectious Disease. 2008;46:193-200
8. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, Siu LK, Kuo AJ, Chia JH, Wu TL, Huang CT, Lee MH. Influence of teicoplanin MICs on treatment outcomes among patients with teicoplanin-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a hospital-based retrospective study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;67:736-741
9. Khatib R, Jose J, Musta A, Sharma M, Fakih MG, Johnson LB, Riederer K, Shemes S. Relevance of vancomycin-intermediate susceptibility and heteroresistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66:1594-1599

10. Sakoulas G, Moellering RC. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Clinical Infectious Disease. 2008;46(S5):S360-367
11. Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, Parlak M, Gültepe B, Kalaycı Y, Bilmen FB, Solmaz S, Özekinci T. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik dirençi ve azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması: Çok merkezli bir çalışma. Mikrobiyoloji Bülteni. 2015;49(2):240-48
12. 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
13. Sakoulas G, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C, Moellering RC, Eliopoulos GM: Induction of daptomycin heterogeneous susceptibility in *Staphylococcus aureus* by exposure to vancomycin. Antimicrobial Agents Chemotherapy 2006, 50:1581-5.
14. van Hal SJ, Paterson DL, Gosbell IB: Emergence of daptomycin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomycin-naïve patient—a review of the literature. European Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease. 2011, 30:603-10.
15. Hsieh YC, Lin YC, Huang YC. Vancomycin, teicoplanin, daptomycin and linezolid MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with clonality. Medicine. 2016;95:41
16. Licitra G. *Staphylococcus*. Emerging Infectious Disease. 2013;19(9):1553
17. Dündar D. Stafilokoklar. Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M (Ed). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji içinde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri (4. Baskı). 2017:1804-13
18. Que YA, Moreillon P. *Staphylococcus aureus*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Ed). In Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier (7th edition). 2010:2543-78
19. Tünger A. *Staphylococcus aureus*: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Ed). Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonları içinde. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi (2. Baskı). 2012:1-18

20. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. The New England Journal of Medicine. 1998;339(8):520-32
21. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: A new model of antibiotic resistance. Lancet Infectious Disease. 2001;1(3):147-55
22. Hassoun A, Linden PK, Friedman. Incidence, prevalence and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. Critical Care. 2017;21:211
23. Sancak B. MRSA direnç mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de epidemiyolojisi. ANKEM Dergisi. 2012;26(E2):38-47
24. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. Mikrobiyoloji Bülteni. 2011;45(3):565-76
25. Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) 2018. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing CLSI approved standard M100-S28. Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, PA. <https://clsi.org/> Erişim tarihi: 20/05/2018
26. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org> Erişim tarihi: 20/05/2018
27. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends in Microbiology. 2014;22(1):42-7
28. Chang FY, Peacock JE, Musher DM, MacDonald BB, Triplett P, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Marilyn M, Yu VC. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine (Baltimore). 2003;82:333-39
29. Mohr JF, Murray BE. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Disease. 2007;44:1536-42
30. Moellering RC. Vancomycin: A 50-year reassessment. Clinical Infectious Disease. 2006;42:S3-S4

31. Neoh H, Hori S, Komatsu M, Oguri T, Takeuchi F, Cui L, Hiramatsu K. Impact of reduced vancomycin susceptibility on the therapeutic outcome of MRSA bloodstream infections. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2007;6:13
32. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *The Lancet*. 1997;350:1670-73
33. 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. *Clinical Microbiology Review*. 2000;23(1):99-139
34. Cui L, Iwamoto A, Lian JQ, Neoh HM, Maruyama T, Horikawa Y, Hiramatsu K. Novel mechanism of antibiotic resistance originating in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2006;50(2):428-38
35. Deresinski. Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus*-An antibiotic enters obsolescence. *Clinical Infectious Disease*. 2007;44:1543-8
36. Holmes NE, Johnson PDR, Howden BP. Relationship between vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus*, high vancomycin MIC, and outcome in serious *S. aureus* infections. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(8):2548-52
37. Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, Clark NC, McDougal LK, Flannagan SE, Kolonay JF, Shetty J, Killgore GE, Tenover FC. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*. 2003;302:1569-71
38. Tiwari HK, Sen MR. Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infectious Disease*. 2006;6:156

39. Askari E, Zarifian A, Pourmand M, Nadari-Nasab M. High level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Iran: A systematic review. *Journal of Medical Bacteriology*. 2015;1:53-61
40. Walters M, Lonsway D, Rasheed K, Albrecht V, McAllister S, Limbago B, Kallen A. Investigation and control of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: A guide for health departments and infection control personnel 2015 Update. Atlanta, GA 2015. <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/VRSA-Investigation-Guide-05.12.2015.pdf> Erişim tarihi: 15 Nisan 2018
41. Kaatz GW, Seo SM, Dorman NJ, Lerner SA. Emergence of teicoplanin resistance during therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Journal of Infectious Disease*. 1990;162(1):103-8.
42. Tenover FC. The quest to identify heterogeneously resistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;36:303-6
43. Aktaş E, Mengeloglu FZ, Külah C, Cömert FB. Evaluation of reduced susceptibility to vancomycin among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from clncal specimens. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2010;44(2):339-41
44. Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, Colakoglu S, Hascelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *Journal of Antimicrobial Chemoterapy*. 2005;56(3):519-23
45. Moise PA, Sakoula G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearane of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007;51.2582-86
46. Hope R, Blackburn DM on behalf of the Vancomycin Outcome Study Group and the UK Clinical Infection Research Group. Vancomycin MIC as a predictor of outcome in MRSA bacteraemia in the UK context. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013, 68 (11): 2641-7

47. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Disease*. 2012;54(6):755-71
48. Pinheiro L, Abraao LM, Mello P, Cunha MLRS. *Staphylococcus spp.*: an update on the molecular epidemiology and mechanisms of antimicrobial resistance. In: Vilas AM eds. *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs*. Spain; Formatex Research Center, 2015 edition: 783-93
49. Dogruman-Al F, Akça G, Aykan B, Sipahi AB, Çağlar K. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında kinupristin/dalfopristin, linezolid duyarlılıkları ve makrolit-linkozamit-streptogramin B direnci. *İnfeksiyon Dergisi*. 2008;22(3):153-63
50. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli Stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in vitro duyarlılığı. *ANKEM*. 2009;23(2):71-7
51. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jan;68(1):4-11.
52. Tsiodras G, Hold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GB, Wernersten C, Venkataraman L, Moellering RC, Ferraro MJ. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001;358:207-8
53. Gold HS, Pillai SK. Antistaphylococcal agents. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2009;23(1):99-131
54. Celikbilek N, Odem B, Gürcelik FC, Güvenman S, Güner HR, Acıkgöz ZC. In vitro susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates to vanomycin, teicoplanin, linezolid and daptomycin. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2011;45(3):512-8
55. Özel Y, Büyükgöçmen KB, Yavuz MT. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması. *ANKEM*. 2017;31(2):41-7

56. Gür D. Bakterilerde antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç. Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M (Ed). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji içinde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri (4. Baskı). 2017:226-38
57. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. The Journal of Clinical Investigation. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. 2003;111(9):1265-73
58. Cui L, Tominaga E, Neoh H, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006;50(3):1079-82
59. Moise PA, North D, Steenbergen JN, Sakoulas G. Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. The Lancet Infectious Disease. 2009;9(10):617-24
60. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis; experience from a registry. American Journal of Medicine. 2007;120:S28-S33
61. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. Journal of Infectious Disease. 2005;191(12):2149-52
62. Stefani S, Campanile F, Santagati M, Mezzatesta ML, Cafiso V, Pacini G. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A review of the available evidence. International Journal of Antimicrobial Agents. 2015;46(3):278-89
63. Özaras R, Tabak F. Daptomisin. Klimik Dergisi. 2010;23(2):35-8
64. Velazquez A, DeRyke CA, Goering R, Hoover V, Wallace MR. Daptomycin non-susceptible *Staphylococcus aureus* at a US medical centre. Clinical Microbiology and Infection. 2013;19(2):1169-72
65. Oksuz L, Gürler N. Susceptibility of clinical methicillin-resistant *Staphylococci* isolates to new antibiotics. Journal of Infection in Developing Countries. 2013;7(11):825-31

66. Sancak B, Yagci S , Gür D , Gülay Z , Ogunc D , Söyletir G , Yalcin AN , Dündar DÖ, Topçu AW, Aksit F ,Usluer G,Özakin C,Akalin H,Hayran M, Korten V. Vancomycin and daptomycin minimum inhibitory concentration distribution and occurrence of heteroresistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates in Turkey. BMC Infectious Diseases. 2013, 13:583
67. Cesur S, Irmak H, Simşek H, Cöplü N, Kılıç H, Arslan U, Bayramoğlu G, Baysan BU, Gülay Z, Hasoğlu S, Berktaş M, Gencer S, Demiröz AP, Esen B, Karabiber N, Aydın F, Yalçın AN. Evluation of antibiotic susceptibility and VISA-VRSA rates among MRSA strains isolated from hospitalized patients in intensive care units of hospitals in seven provinces of Turkey. Mikrobiyoloji Bülteni. 2012;46(3):352-8
68. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Current Opinion in Critical Care. 2009;15(5):403-12
69. Shams W,Walker ES, Levy F, Retnolds SA, Peterson SM, Sarubbi FA. Comparative acivity of televancin and other antimicrobial agents against MRSA isolates collected from 1991 to 2006. Chemothrapy. 2010;56(5):411-6
70. Zhanel GG, DeCorby M, Adam H, Mulvey MR, McCacken M, Lagacé-Wiens P, Nichol KA, Wierbowski A, Baudry PJ, Tailor F, Karlowsky JA, Walkty A, Schweizer F, Johnson J, Canadian Antimicrobial Resistance Alliance, Hoban DJ. Prevelance of antimicrobial resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). Antimicrobil Agents and Chemotherapy. 2010;54(11):4684-93
71. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe in 2014. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2015. <https://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf> Erişim tarihi: 10 Mart 2018
72. Şardan YÇ, Hekimoğlu CH, Oku FC, Batır E. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Özet Raporu 2016.

73. Centers for Disease Control and Prevention. Active bacterial core surveillance report, emerging infections program network report, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2015. <https://www.cdc.gov/hai/eip/pdf/2015-MRSA-Report-P.pdf> Erişim tarihi: 20 Mart 2018
74. Bozdoğan B, Yıldız Ö, Oryaşın E, Kırdar S, Gülcü B, Aktepe O, Arslan U, Bayramoğlu G, Çoban AY, Cořkuner SA, Güdücüođlu H, Karabiber N, Öncü S, Otkun MT, Özkütük N, Özyurt M, şener AG. t030, Türkiye'deki hastanelerden izole edilen metisline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatar arasında en yaygın *spa* tipidir. Mikrobiyoloji Bülteni. 2013;47(4):571-81
75. Vigil DI, Harden WD, Hines AE, Hosokawa PW, Henderson WG, Bessesen MT. Risk of MRSA infection in patient with intermittent versus persistent MRSA nares colonisation. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2015;36:192-7
76. Kluytman J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanism and associated risks. Clinical Microbiology Review. 1997;10:505-20
77. Mermel LA, Cartony JM, Cavington P, Maxy G, Morse D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation at different body sites: a prospective, quantitative analysis. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49:1119-21
78. Albrecht VS, Limbago BM, Moean GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, McDougal LK, Talan DA, EMERGENCY IDNET Study Group. *Staphylococcus aureus* colonisation and strain type at various body sites among patients with a closed abscess and uninfected controls at U.S emergency departments. Journal of Clinical Microbiology. 2015;53(11):3478-84
79. Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, Harris AD, Kuhar DT, Moody J, Aureden K, Huang SS, Maragakis LL, Yokoe DS; Society for Healthcare Epidemiology of America. Strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in acute care hospitals:2014 update. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2014;3(7)772-96

80. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and management. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(3):603-61
81. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, Rybak MJ, Talan DA, Chambers HF. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. *Clinical Infectious Disease*. 2011;52
82. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török ME, Walker S, Wertheim HF, Wilson P, Llewelyn MJ; UK Clinical Infection Research Group. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *The Lancet Infectious Disease*. 2011;11:208-22
83. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation*. 2015;132
84. Salgado-Pabon W, Breshears L, Spaulding AR, Merriman JA, Stach CS, Horswill AR, Peteron ML, Schievert PM. Superantigens are critical for *Staphylococcus aureus* infective endocarditis, sepsis and acute kidney injury. *mBio*. 2013;4(4):e00494-13
85. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Zotti FD, Dulgheru R, Khoury GE, Erba PA, Iung B, Mirob JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciński E, S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Mas PT, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal* (2015) 36, 3075–3123

86. Usluer G. *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu infeksiyonlar. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Ed). Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları içinde. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi (2. Baskı). 2012:41-58
87. Concia E, Viscoli C, Del Bono V, Giannella M, Bassetti M, De Rosa GF, Durante Mangoni E, Esposito S, Giusti M, Grossi P, Menichetti F, Pea F, Petrosillo N, Tumbarello M, Stefani S, Venditti M, Viale P; group of Italian Experts. The current role of glycopeptides in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in not neutropenic adults: the viewpoint of a group of Italian experts. *Journal of Chemotherapy*. 2018;30(3):157-171.
88. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009;66:82-98
89. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold A, Lodise TP. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(1):309-16
90. Álvarez R, Cortés LEL, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(5):2601-9
91. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53(10):4069-79
92. Yoon YK, Park DW, Sohn JW, Kim HY, Kim YS, Lee CS, Lee MS, Ryu SY, Jang HC, Choi YJ, Kang CI, Choi HJ, Lee SS, Kim SW, Kim SI, Kim ES, Kim JY, Yang KS, Peck KR, Kim MJ. Multicenter prospective observational study of the comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(1):317-24

93. Bugano DD, Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Silva E. Cochrane meta-analysis: teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Einstein (Sao Paulo)*. 2011;9(3):265-82
94. 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
95. Yavuz SŞ. İnfektif endokarditin tedavisinde daptomisin ne zaman kullanılmalı? *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2017;45(4):303-7
96. An MM, Shen H, Zhang JD, Xu GT, Jiang YY. Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013;41(5):426-33.
97. Bassetti M, Nicolini L, Repetto E, Righi E, Del Bono V, Viscoli C. Tigecycline use in serious nosocomial infections: a drug use evaluation. *BMC Infectious Disease*. 2010;10:287
98. LaPlante KL, Rybak MJ. Clinical glycopeptide-intermediate staphylococci tested against arbekacin, daptomycin, and tigecycline. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2004 ;50(2):125-30.
99. FDA Drug Safety Communcation: Increased risk of death ith Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections-09.01.2010 <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm> Erişim tarihi: 22 Nisan 2018
100. FDA Drug Safety Communcation: FDA warns of increased risk of death with antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new BoxedWarning-27.09.2013 <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm> Erişim tarihi: 22 Nisan 2018
101. Tenover FC, Moellering RC. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Disease*. 2007;44:1208-15

102. Moise PA, Smyth DS, El-Fawal N, Robinson DA, Holden PN, Forrest A, Sakoulas G. Microbiological effects of prior vancomycin use in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(1):85-90
103. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44(11):3883-6
104. Sancak B, Yağcı S, Mirza HC, Haşçelik G. Evaluation of vancomycin and daptomycin MIC trends for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates over an 11 year period. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(11):2689-91
105. Hsieh YC, Lin YC, Huang YC. Vancomycin, teicoplanin, daptomycin, and linezolid MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with clonality. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e5060
106. van Hal SJ, Fowler VG. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Clinical Infectious Disease*. 2013;56(12):1779-88
107. Lubin SA, Snyderman DR, Ruthazer R, Bide P, Golan Y. Predicting high vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Clinical Infectious Disease*. 2011;52(8): 997–1002
108. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O’Sullivan MVN, Anderson TL, Roberts SA, Gao W, Christiansen KJ, Coombs GW, Johnson PDR, Howden BP. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *Journal of Infectious Disease*. 2011;204(3):340-7
109. Kullar R, Sakoulas G, Deresinski S, van Hal SJ. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(3):576-86

110. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye S, Lephart P, Rybak MJ. Early use of daptomycin versus vancomycin for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: A matched cohort study. *Clinical Infectious Disease*. 2013;56(11):1562-9
111. Moise PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;50(6):1017-26.
112. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical Infectious Disease*. 2012;54(5):621-9
113. Koh YR, Kim KH, Chang CL, Yi J. Prevalence and clinical impact of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolated from hospitalized patients. *Annals of Laboratory Medicine*. 2016; 36(3): 235–43
114. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C; Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49(6):2260-6
115. N, Lubanski P, Ferro S, Bonafede M, Harrington S, Evans A, Stellrecht K, Lodise TP. Correlation between vancomycin MIC values and those of other agents against gram-positive bacteria among patients with bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53(12):5141-4
116. Honda H, Doern CD, Michael-Dunne W Jr, Warren DK. The impact of vancomycin susceptibility on treatment outcomes among patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infectious Disease*. 2011;11:335

117. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Disease.2004; 38(3):448-51
118. van Hal SJ, Jones M, Gosbell IB, Paterson DL. Vancomycin heteroresistance is associated with reduced mortality in ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood stream infections. PLoS One. 2011;6(6):e21217
119. Walraven CJ, North MS, Marr-Lyon L, Deming P, Sakoulas G, Mercier RC. Site of infection rather than vancomycin MIC predicts vancomycin treatment failure in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.2011;66(10):2386–92