Turk J Intensive Care
DOI: 10.4274/tybd.galenos.2023.60352

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / *ORIGINAL RESEARCH*

Zerife Orhan,
Arzu Kayış,
Burak Küçük,
Adem Doğaner,
Murat Aral

Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Stafilokoklarda Antimikrobiyal Direnç: 4 Yıllık Değerlendirme

Antimicrobial Resistance in *Staphylococci* Isolated from Various Clinical Specimens of Inpatients in Intensive Care Units: A 4-year Evaluation

Geliş Tarihi/Received : 07.12.2022
Kabul Tarihi/Accepted : 30.01.2023

Zerife Orhan, Arzu Kayış
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kahramanmaraş, Türkiye

Burak Küçük, Murat Aral
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Adem Doğaner
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Arzu Kayış (✉),
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kahramanmaraş, Türkiye

E-posta : arzu_kayis@hotmail.com
Tel. : +90 507 047 26 41
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0061-1907

ÖZ *Amaç:* Bu çalışmanın amacı, dört yıllık süreçte yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen stafilokok suşlarının metisilin direncinin yıllar içindeki değişimini ve antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında, bir Üniversite Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 5144 adet stafilokok suşu dahil edilmiştir. Bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemle yapılmıştır.
Bulgular: Toplam 5144 stafilokok suşunun 4503'ü koagülaz negatif stafilokok (KNS) (%87.54) ve 641'i Staphylococcus aureus (S. aureus) (%12.46) olarak identifiye edilmiştir. Bu suşların 1451'i (%28.21) Anesteziyoloji ve Reanimasyon yoğun bakım ünitesinden ve 4573'ü (%88.90) kan örneklerinden izole edilmiştir. Hem S. aureus hem de koagülaz negatif stafilokoklarda 2021 yılında en dramatik artış levofloksasin (S. aureus %100; KNS %99.45) ve siprofloksasinde (S. aureus %100; KNS %98.54) meydana gelmiştir. KNS'lerde fusidik asitte yüksek oranda direnç (%96.51) görülürken, S. aureus suşlarında %65'lerin üzerinde seyreden direnç 2021 yılında oldukça azalmıştır (%5.40). En düşük antibiyotik direnci ise her iki bakteri grubunda da daptomisin, linezolid ve teikoplanin de olmuştur. S. aureus suşlarında 2018 yılında %62.31 olan metisilin direnci, 2021 yılında %33.10'a düşerken, KNS'lerde %86.68'den %75.06'ya düşmüştür. İncelenen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları KNS'lerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).
Sonuç: Direnç gelişiminin önlenebilmesi için etkin sürveyans çalışmalarıyla antimikrobiyal direnç profillerinin tespit edilmesi ve her hastanenin kendi antibiyotik kullanım politikasını oluşturması gerekmektedir. Ayrıca akılcı antibiyotik kullanımının sağlanması ve etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması önem arz etmektedir.
Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, stafilokok, yoğun bakım üniteleri

ABSTRACT *Objective:* The aim of this study was to evaluate the change in methicillin resistance and antibiotic susceptibility of staphylococcal strains isolated from various clinical samples of patients hospitalized in intensive care units over the years.
Materials and Methods: A total of 5144 staphylococcal strains isolated from various clinical specimens of inpatients in intensive care units in a University Health Practice and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory between January 2018 and December 2021 were (%96.51) included in the study. Bacteria identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and an automated systems.
Results: Of the total 5144 staphylococci strains, 4503 were identified as coagulase -negative staphylococci (CNS) (87.54%) and 641 as Staphylococcus aureus (S. aureus) (12.46%). Of these strains, 1451 (28.21%) were isolated from Anesthesiology and Reanimation intensive care unit, and 4573 (88.90%) from blood samples. The most dramatic increase in both S. aureus and CNS in 2021 occurred in levofloxacin (S. aureus 100%; CNS 99.45%) and ciprofloxacin (S. aureus 100%; CNS 98.54%). While a high rate of resistance to fusidic acid (96.51%) was observed in CNSs, the resistance, which was over 65% in S. aureus strains, decreased significantly (5.40%) in 2021. The lowest antibiotic resistance was in daptomycin, linezolid, and teicoplanin in both bacterial groups.

Methicillin resistance, which was 62.31% in 2018 in S. aureus strains, decreased to 33.10% in 2021, while it decreased from 86.68% to 75.06% in CNSs. The rate of resistance to all the examined antibiotics were found to be significantly higher in CNSs.
Conclusion To prevent the development of resistance, antimicrobial resistance profiles should be determined through effective surveillance studies, and each hospital should establish its own antibiotic use policy. Additionally, it is important to ensure the rational use of antibiotics and to take effective infection control measures.
Keywords: Antibiotic resistance, intensive care units, staphylococcus

Giriş

Çoğunlukla cilt ve yumuşak doku olmak üzere, derin doku enfeksiyonları, solunum ve üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) özellikle hastane enfeksiyonları başta olmak üzere, önemli enfeksiyon etkenlerinin başında gelmektedir (1). Antimikrobiyal direncin evrimi ve yayılması, patojenle ilişkili enfeksiyonların kontrolünde büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları, artan morbidite, yüksek mortalite riski, daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek sağlık bakımı maliyetleri ile ilişkili olabileceğinden özellikle zahmetlidir (2). Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), insan derisinin ve mukoza zarlarının en bol bulunan normal mikrobiyal florasıdır ve bu nedenle uzun süre patojenik olmadıkları kabul edilmiştir. Fakat, son yirmi yılda tıbbi uygulamalardaki değişiklikler, tıbbi cihaz kullanımın artması gibi çeşitli nedenlerden dolayı özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, diyaliz ve kanser hastaları ve yenidoğanlarda gerçek patojenler haline gelmiştirler ve hastane enfeksiyonu ile ilişkili önemli patojenler olarak kabul edilmektedirler (3,4). Hastane ortamlarından izole edilen KNS'ler genellikle çoklu antimikrobiyal ajanlara dirençlidir. Hastane enfeksiyonları ile ilişkili KNS izolatlarının yaklaşık %80-90'ı metisiline dirençli KNS'lerdir.

Bu çalışmada, dört yıllık süreçte yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen stafilokok suşlarının metisilin direncinin yıllar içindeki değişiminin ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirlmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bakteri İzolasyonu

Bir Üniversite Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 5144 Stafilokok suşu (641 *S.aureus*, 4503 KNS) çalışmaya alınmıştır. YBÜ'lerde yatan hastalara ait trakeal aspirat (TA), kan, idrar, yara, balgam ve kateter ucu vs. kültür örnekleri değerlendirilmiş ve stafilokok üremesi saptanan örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta örnekleri laboratuvara ulaştıktan sonra kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültür sisteminde takip edilmiştir. Tüm örnekler kanlı agar ve Eozin Metilen Mavisi (EMB) agara ekim yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İzole edilen suşlar konvansiyonel yöntemler; Gram boyama, koloni morfolojisi özellikleri ve katalaz reaksiyonuna göre stafilokok olarak adlandırılarak tüpte koagülaz yöntemi ile *S.aureus* ve KNS olarak tanımlanmıştır. Ayrıca BD Phoenix 100 otomatize tanımlama sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile de tanımlama yapılmıştır. İzolatların in-vitro antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri temel alınarak Phoenix TM 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak tespit edilmiştir. Çalışmada tüm orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde istatistik parametreleri oran (%) ve frekans (n) ile ifade edilmiştir. Nitel değişkenlerde grupların frekans dağılımları arasındaki farklılık Chi Square testi ve Exact testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corparation, Armonk, New York, United States) ve R 3.3.2 yazılımlarından yararlanılmıştır.

Bulgular

2018-2021 yılları arasında izole edilen toplam 5144 stafilokok suşlarının 4503'ü (%87.54) KNS, 641'i (%12.46) ise *S.aureus* olarak belirlenmiştir. Hem KNS hem de *S.aureus* suşları en fazla 2018 yılında izole edilmiştir (Tablo 1).

Dört yıllık süreçte stafilokokların %28.21'i Anesteziyoloji ve Reanimasyon, %20.80'i Dahiliye, %11.43'ü Nöroloji, %11.33'ü ise Yenidoğan YBÜ'lerden izole edilmiştir (Tablo 2).

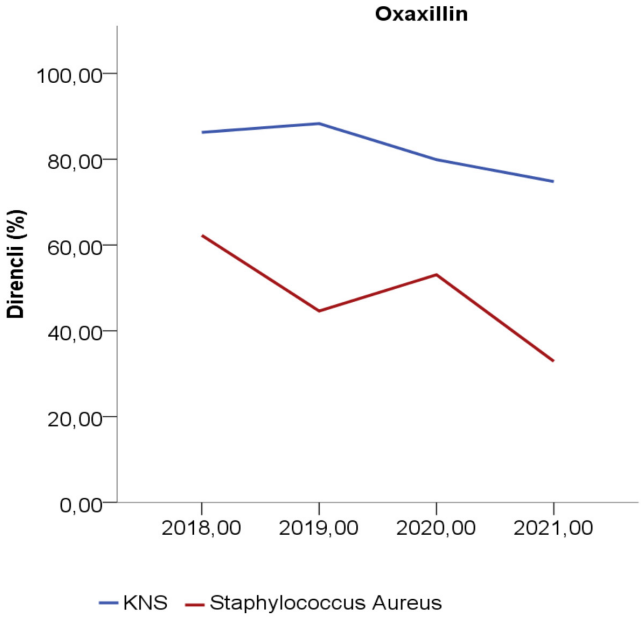
Stafilokoklar ilk sırada en fazla kan kültür örneklerinden

(%88.90), ikinci sırada ise trakeal aspirat kültür örneklerinden (%5.02) izole edilmiştir (Tablo 3).

2018 ve 2021 yılları arasında metisilin direncinde KNS'lerde 2019 yılından itibaren belli bir oranda azalma olmuşken (yıllara göre sırasıyla %86.68, %88.24, %79.86, %75.06), *S.aureus* suşlarında özellikle 2018 yılına göre 2021 yılında önemli bir oranda azalma olduğu tespit edilmiştir (2018 yılında %62.31 iken 2021 yılında %33.10) (Tablo 4; Grafik 1).

Hem *S.aureus* hem de KNS'lerde en dramatik artış levofloksasin ve siprofloksasinde meydana gelmiştir. *S.aureus* suşlarında ilk üç yılda levofloksasin, siprofloksasin direncinde azalma görülürken, 2021 yılında levofloksasin ve siprofloksasinde %100 direnç oranı tespit edilmiştir. KNS'lerde ise ilk iki yılda artış görülürken, en büyük artış 2021 yılında olmuştur. Bu artış levofloksasinde %99.45, siprofloksasinde ise %98.54 olarak tespit edilmiştir. Fusidik asitte antibiyotik direnci KNS'lerde ilk üç yılda %65'lerin üzerinde seyrederken 2021 yılında %96.51'e yükselmiştir. En düşük antibiyotik direnci ise her iki bakteri grubunda da daptomisin, linezolid ve teikoplanin de olmuştur. *S.aureus* suşlarında 2018 yılında oksasilin direnci %62.31 iken 2021 yılında %33.10'a, KNS'lerde ise bu oran 2018 yılında %86.68 iken 2021 yılında %75.06'ya düşmüştür (Tablo 4).

İzole edilen *S.aureus* ile KNS suşlarının antibiyotiklere direnç oranları incelendiğinde incelenen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları KNS'lerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 5).



Grafik 1. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen tüm KNS ve *S. aureus* suşlarının metisilin direnç yüzdelerinin yıllara göre değişimi

Tablo 1. 2018-2021 yılları arasında izole edilen *S. aureus* ve KNS oranı

Bakteriler	2018 yılı	2019 yılı	2020 yılı	2021 yılı	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S. aureus	207 (4.02)	139 (2.70)	147 (2.86)	148 (2.88)	641 (12.46)
KNS	1442 (28.03)	1063 (20.67)	899 (17.48)	1099 (21.36)	4503 (87.54)

Tablo 2. Stafilokokların izole edildiği yoğun bakım üniteleri

Yoğun bakım üniteleri	n	%
Anesteziyoloji ve reanimasyon	1451	28.21
Dahiliye	1070	20.80
Nöroloji	588	11.43
Yenidoğan	583	11.33
Göğüs hastalıkları	447	8.69
Beyin cerrahi	422	8.20
Çocuk cerrahisi ve çocuk hastalıkları	218	4.24
Kardiyoloji	202	3.93
Genel cerrahi	102	1.98
Kalp damar cerrahisi	47	0.91
Kadın doğum	14	0.27

Tablo 3. Stafilokokların izole edildiği kültür örnekleri

Kültür örnekleri	n	%
Kan	4573	88,90
Trakeal aspirat	258	5,02
Yara	70	1,36
Kateter	62	1,21
İdrar	54	1,05
BOS	47	0,91
Diğer (apse, burun süründüsü, seviks, rektal sürüntü)	28	0,54
Bronko Alveolar Lavaj	24	0,47
Vücut sıvısı /biyopsisi	18	0,35
Balgam	10	0,19

Tablo 4. Çeşitli klinik örneklerden elde edilen S. aureus ve KNS'deki antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı

2018 yılı					2019 yılı				2020 yılı				2021 yılı			
S. aureus			KNS		*S. aureus*		KNS		*S. aureus*		KNS		*S. aureus*		KNS	
Antibiyotikler	**Sayı**	**Dirençli**	**Sayı**	**Dirençli**	**Sayı**	**Dirençli**	**Sayı**	**Dirençli**	**Sayı**	**Dirençli**	**Sayı**	**Dirençli**	**Sayı**	**Dirençli**	**Sayı**	**Dirençli**
Klindamisin	207	92 (%44.44)	1442	900 (%62.41)	139	47 (%33,81)	1063	682 (%64.15)	147	71 (%48,29)	899	531 (%59.06)	148	27 (%18,24)	1099	581 (%52.86)
Daptomisin	207	2 (%0.96)	1442	53 (%3.68)	139	0 (%0,00)	1063	21 (%1.97)	147	0 (%0,00)	899	23 (%2.55)	148	1 (%0,67)	1099	9 (%0.81)
Eritromisin	207	94 (%45.41)	1442	1161 (80.51)	139	47 (%33,81)	1063	889 (%83.63)	147	75 (%51,02)	899	700 (%77.86)	148	28 (%18,91)	1099	827 (75.25)
Fusidik asid (STAFİNE)	207	21 (%10.14)	1442	1012 (%70,18)	139	4 (%2,87)	1063	733 (%68.95)	147	9 (%6,12)	899	613 (%68.18)	148	8 (%5,40)	1099	764 (%96.51)
Gentamisin	207	39 (%18.84)	1442	714 (%49.51)	139	12 (%8,63)	1063	622 (%58.51)	147	21 (%14,28)	899	408 (%45.38)	148	23 (%15,54)	1099	502 (%45.67)
Levofloksasin	207	29 (14.00)	1442	945 (%65.53)	139	6 (%4,31)	1063	724 (%68.10)	147	3 (%2,04)	899	541 (%60.17)	148	148 (%100)	1099	1093 (%99.45)
Linezolid	207	2 (%0.96)	1442	94 (%6.51)	139	0 (%0,00)	1063	41 (%3.85)	147	0 (%0,00)	899	40 (%4.44)	148	1 (%0,67)	1099	47 (%4.27)
Oksasilin	207	129 (%62.31)	1442	1250 (%86.68)	139	62 (%44,60)	1063	938 (%88.24)	147	78 (%53,06)	899	718 (%79.86)	148	49 (%33,10)	1099	825 (%75.06)
Siprofloksasin	207	30 (%14.49)	1442	821 (%56.93)	139	6 (%4,31)	1063	734 (%69.04)	147	3 (%2,04)	899	547 (%60.84)	148	148 (%100)	1099	1083 (%98.54)
Teikoplanin	207	8 (%3.86)	1442	154 (%10.67)	139	1 (%0,71)	1063	116 (%10.91)	147	1 (%0,68)	899	89 (%9.89)	148	5 (%3,37)	1099	77 (%7.00)
Tetrasiklin	207	89 (%43.00)	1442	700 (%48.54)	139	45 (%32,37)	1063	558 (%52.49)	147	54 (%36,73)	899	503 (%55.95)	148	23 (%15,54)	1099	599 (%54.50)

Tartışma

KNS'ler insan derisinin normal mikroflorasının bir parçasıdır ve tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık izole edilen organizmalar arasındadır (5). Çalışmamızda dört yıllık süreçte izole edilen stafilokokların %87.54'ünü KNS, %12.46'sını ise *S. aureus* oluşturmuştur. Bu sonuç yapılan bazı çalışmalarla benzerlik göstermektedir (6–8).

Çalışmamızda dört yıllık süreçte stafilokokların %28.21'i Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'den izole edilmiştir. Anestezi ve reanimasyon YBÜ'sünde üzerine yapılan bir çalışmada da stafilokoklar en fazla üreyen bakteri olmuştur (9).

Daha önce kontaminant olarak kabul edilmesine rağmen, KNS'ler artık klinikle ilgili tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarının %20 ila %30'unu ve kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadırlar (10). KNS'ler ve *S. aureus* suşları, kan kültür örneklerinden en sık izole edilen Gram pozitif bakterilerdir ve KNS'lerin hastane enfeksiyonlarının en yaygın üçüncü etkeni olduğu bildirilmektedir (11–13). Çalışmamızda da stafilokoklar oldukça yüksek bir oranda (%88.90) kandan izole edilmiştir. Çalışmamızdaki bu sonuç, benzer şekilde yapılan bazı çalışmalara göre çok yüksek bulunurken (14–16), yapılan başka bir çalışmada da bizim sonucumuza yakın sonuç (%86.33) elde edilmiştir (17).

Antimikrobiyal ilaç direncinin sürekli ortaya çıkması, klinikte stafilokok enfeksiyonu olan hastaların antibiyotik tedavisi için ciddi bir sorundur. Çalışmalar klinik örneklerden izole edilen stafilokok

suşlarının %60-85'inin metisiline dirençli olduğunu bildirmiştir (18). KNS enfeksiyonları, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalar arasında ciddi bir sorun oluşturmaktadır ve KNS suşları genellikle çoklu dirençli olduğundan tedavi edilmesi genellikle zordur. Avrupa'nın farklı bölgelerinden gelen raporlarda, KNS'deki metisilin direnci %70 ile %80 arasında değişmektedir ve Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Latin Amerika'dan da benzer yüksek direnç oranları bildirilmiştir (19–21). Çalışmamızda da KNS'lerde metisilin direnci 2018 yılında %86.68 iken 2021 yılında %75.06'ya düşmesine rağmen bu oranlar Avrupa'daki oranlardan daha yüksektir. *S.aureus*'ta ise metisilin direnci KNS'lere göre daha düşük tespit edilmiş olup bu dirençte önemli ölçüde azalma da görülmüştür (Şekil 1). Türkiye'de metisilin direncini araştıran çalışmalar incelendiğinde çalışmamızdan çok daha yüksek oranlarda metisilin direnci rapor edilmiştir (22–24). Hastanemizde stafilokoklarda metisilin direnç oranında düşüş görülmesi hastanemiz açısından önem arz etmektedir. Fakat bu direnç oranlarının çok daha azalması için daha ciddi önlemlerin alınması gerekmektedir.

Bugün KNS'lerde artan antibiyotik direnç oranları, *S. aureus*'a göre daha büyük bir problemdir ve terapötik seçeneklerimizi sınırlamaktadır (25). KNS türlerinin çoğu, şu anda stafilokok enfeksiyonlarına karşı kullanılan antimikrobiyallere yaygın olarak dirençlidir (26). Çalışmamızda hem *S.aureus* hem de KNS'lerde florokinolon direnci yıllar içerisinde çok yükselmiştir. KNS'lerdeki levofloksasin direnci 2018 yılında %65.53 iken 2021 yılında bu oran %99.43'e, *S.aureus*'ta ise 2018 yılında %14.00 olan oran 2019 yılında %4.31'e, 2020 yılında %2.04'e düşerken 2021 yılında direnç %100'e çıkmıştır. KNS'lerde Siprofloksasin direnci %56.93 iken 2021 yılında bu oran %98.54'e yükselmiştir. *S.aureus*'ta ise direnç levofloksasinde olduğu gibi 2018 yılında %14.49 olan oran 2021 yılında %100'e yükselmiştir. 1999'dan 2012'ye kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde KNS'lerde antibiyotik direnci ile ilgili yapılan retrospektif bir

Tablo 5. Dört yıllık süreçteki antibiyotiklere göre bakterilerin direnç ve duyarlılık dağılımları

Antibiyotikler	Bakteriler	Duyarlı		Dirençli		
		n	%	n	%	p
Klindamisin	KNS	1809	40,17	2694	59,83	P<0.001*
	S. aureus	404	73,59	145	26,41	
Daptomisin	KNS	4397	97,65	106	2,35	P<0.001*
	S. aureus	638	99,84	1	0,16	
Eritromisin	KNS	926	20,56	3577	79,44	P<0.001*
	S. aureus	397	72,58	150	27,42	
Fusidik Asid (STAFİNE)	KNS	1381	30,67	3122	69,33	P<0.001*
	S. aureus	600	96,62	21	3,38	
Gentamisin	KNS	2257	50,12	2246	49,88	P<0.001*
	S. aureus	547	90,71	56	9,29	
Levofloksasin	KNS	1200	26,65	3303	73,35	P<0.001*
	S. aureus	455	74,35	157	25,65	
Linezolid	KNS	4281	95,07	222	4,93	P<0.001*
	S. aureus	638	99,84	1	0,16	
Oksasilin	KNS	772	17,14	3731	82,86	P<0.001*
	S. aureus	323	63,09	189	36,91	
Siprofloksasin	KNS	1311	29,16	3185	70,84	P<0.001*
	S. aureus	454	74,30	157	25,70	
Teikoplanin	KNS	4067	90,32	436	9,68	P<0.001*
	S. aureus	626	98,89	7	1,11	
Tetrasiklin	KNS	2143	47,59	2360	52,41	P<0.001*
	S. aureus	430	77,90	122	22,10	

çalışmada bu antibiyotiklere bizdeki oranlardan daha düşük oranda direnç görülmüştür. Siprofloksasindeki direnç oranları yıllar içerisinde 1999'da %58.3'den 2012 yılında %68.4'e yükselmiştir. Levofloksasine karşı direnç 1999'da %57,1'den 2005'te %78,6'ya yükselmiş ve ardından 2012'de %68,1'e düşmüştür (27). Türkiye'de yapılan bir çalışmada KNS'lerde siprofloksasin direnci %83.3, *S. aureus*'ta ise %60 oranında direnç tespit edilirken levofloksasinde KNS'lerde direnç görülmezken *S. aureus*'ta %25 oranında direnç rapor edilmiştir (28). Florokinolonlardaki yüksek direnç bu antibiyotiklerin yoğun bakım ünitelerinde aşırı ve uygunsuz kullanımından kaynaklanmış olabilir. Bu da stafilokok türlerinde, bu antibiyotiklere sürekli maruziyetleri nedeni ile direnç gelişimine ve yayılmasına neden olmuş olabilir.

Fusidik asit, *S.aureus*'ların neden olduğu çeşitli enfeksiyonlarda glikopeptidlere alternatif olarak kullanılabilen bir antibiyotiktir (8). Çalışmamızda fusidik asitteki direnç KNS'lerde ilk üç yılda %65'lerin üzerinde seyrederken, 2021 yılında %96.51'e yükselmiştir. *S. aureus*'ta ise 2018 yılında %10.14 olan fusidik asit direnç oranı 2021 yılında %5.40'a düşmüştür. Yapılan bir çalışmada KNS'lerde bizim çalışmamızdan daha düşük oranda fusidik asit direncine rastlanmıştır (*S. aureus* 'da %11, KNS'de ise %61) (29).

Çalışmamızda KNS'lerdeki eritromisin direnci *S. aureus*'a göre çok yüksek olarak tespit edilmiştir. KNS'lerde 2019 yılında %83.63 iken 2021 yılında %75.25'e düşmüştür. Sudi Arabistan ve Türkiye'de benzer şekilde yapılan iki çalışmada da KNS'lerde eritromisin direnci bizdeki oranlardan daha yüksek olarak tespit edilmiştir (15,30).

MRSA'nın sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde teikoplanin, daptomisin, tigesiklin, linezolid ve kinupristin/dalfopristin kullanımı önerilen ilaçlardır (31). Çalışmamızda daptomisine KNS'lerde en düşük %0.81, en yüksek %3.68, *S. aureus*'ta en düşük %0.67, en yüksek %0.96 oranında dirence rastlanmıştır. Linezolide KNS'lerde en düşük %4.27, en yüksek %6.51, *S. aureus*'ta en düşük %0.67, en yüksek %0.96, oranında dirence rastlanmıştır. Teikoplanin de ise KNS'lerde en düşük %7.00, en yüksek %10.91, *S. aureus*'ta en düşük %0.68, en yüksek %3.68, oranında dirence rastlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu oranlar bizim çalışmamızdaki oranlardan çok daha düşük bulunmuştur (8,32). Hemen hemen tüm Gram-pozitif bakterilere etkili antibiyotiklere karşı düşük de olsa direnç gelişimi olduğunu gerek çalışmamızda gerekse yapılan başka çalışmalarda görmekteyiz.

İzole edilen *S.aureus* ile KNS suşlarının antibiyotiklere direnç oranları incelendiğinde, araştırılan tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları KNS'lerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (8).

Sonuç

Sonuç olarak, özellikle başta Anesteziyoloji ve Reanimasyon, sonra dahiliye YBÜ'lerde enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması gerekmektedir. 2018-2021 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole ettiğimiz *S.aureus* ve KNS suşlarında daptomisin, linezolid ve teikoplaninde çok düşük direnç oranları tedavide alternatif bir seçenek şansını artırmaktadır. Fakat her iki bakteri türünde de florokinolon direncinin, KNS'lerde fusidik asit ve eritromisin direncinin yüksek olması bu ilaçlarla tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır. Her iki bakteri türünde de metisilin direncindeki azalma önem arz etmektedir, fakat direnç oranı hala yüksek olduğu için bu azalma yetersizidir. Bu yüzden tüm merkezlerin etkin sürveyans çalışmalarıyla antimikrobiyal direnç profillerini tespit etmeleri, yıllar içinde ortaya çıkan değişiklikleri izlemeleri ve buna göre antibiyotikleri tercih etmeleri gerekmektedir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve akılcı antibiyotik kullanımı ile direnç oranlarında düşüş sağlanacağı kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 03, tarih: 18.10.2022).

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Veri Toplama veya İşleme: Z.O., A.K., B.K., M.A., Analiz veya Yorumlama: Z.O., A.K., B.K., A.D., M.A., Literatür Arama: Z.O., A.K., Yazan: Z.O., A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Duman Y, Serindağ A, Tekerekoğlu MS. Klinik Örneklerden İzole Edilen Staphylococcus aureus ' ların Antimikrobiyallere Direnç Durumu. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2014;16(3):145–8.
2. WHO. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. World Health Organization, Geneva. https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642. 2014.
3. Michalik M, Samet A, Podbielska-Kubera A, Savini V, Międzobrodzki J, Kosecka-Strojek M. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) as a significant etiological factor of laryngological infections: A review. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2020;19(1):1–10. Available from: https://doi.org/10.1186/s12941-020-00367-x
4. Shrestha LB, Bhattarai NR, Khanal B. Antibiotic resistance and biofilm formation among coagulase-negative staphylococci isolated from clinical samples at a tertiary care hospital of eastern Nepal. Antimicrob Resist Infect Control. 2017;6(1):1–7.
5. Yamada K, Namikawa H, Fujimoto H, Nakaie K, Takizawa E, Okada Y, et al. Clinical Characteristics of Methicillin-resistant Coagulase-negative Staphylococcal Bacteremia in a Tertiary Hospital. Intern medicine. 2017;56(7):781–5.
6. Akyıldız Ö, Beşli Y, Kocagöz AS. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. Cukurova Med J. 2019;44(Suppl 1):521–8.
7. Yiş R. Evaluation of blood cultures in a children's hospital located in Southeastern Anatolia. Turk Pediatr Ars. 2015;50(2):102–7.
8. Sen P, Demirdal T, Özdemir R, Nemli SA, Baran N, Er H, et al. Antimicrobial resistance in Staphylococci : A 6-year-evaluation. Medeni Med J. 2017;32(4):205–11.
9. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Distribution of Clinical Isolates at Species Level and Their Antibiotic Susceptibilities in Intensive Care Units Patients. Türk Yoğun Bakım Derneği Derg. 2017;15(1):21–7.
10. Piette A, Verschraegen G. Role of coagulase-negative staphylococci in human disease. Vet Microbiol. 2009 Feb 16;134(1–2):45–54.
11. Agvald-Ohman C, Lund B, Edlund C. Multiresistant coagulase-negative staphylococci disseminate frequently between intubated patients in a multidisciplinary intensive care unit. Crit care. 2004;8(1):42–7.
12. Parameswaran R, Sherchan JB, Muralidhar Varma D, Mukhopadhyay C, Vidyasagar S. Intravascular catheter-related infections in an Indian tertiary care hospital. J Infect Dev Ctries. 2011;5(6):452–8.
13. Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: Infection control and use of antibiotics. Emerg Infect Dis. 2001;7(2):188–92.
14. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39(3):309–17.
15. Ergül AB, Işık H, Ay Altıntop Y, Altuner Torun Y. A retrospective evaluation of blood cultures in a pediatric intensive care unit: A three year evaluation. Turk Pediatr Ars. 2017;52(3):154–61.
16. Singh V, Pandey P, Das A, Sen M, Agarwal J. Transformation of commensal to a pathogen: Blood stream infection due to coagulase negative staphylococci among patients attending tertiary care hospital in North India. Int J Med Microbiol Trop Dis. 2021;7(2):71–6.
17. Fahim NAE. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of multidrug-resistant bacteria among intensive care units patients at Ain Shams University Hospitals in Egypt—a retrospective study. J Egypt Public Health Assoc. 2021;96(1):1–10.
18. Kuehnert MJ, Kruszon-moran D, Hill HA, Mcquillan G, Mcallister SK, Fosheim G, et al. Prevalence of Staphylococcus aureus Nasal Colonization in the United States , 2001 – 2002. J Infect Dis. 2006;193(2):172–9.
19. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. J Hosp Infect. 2001;48(3):161–76.
20. Vincent JL. Microbial resistance: lessons from the EPIC study. European Prevalence of Infection. Intensive Care Med [Internet]. 2000;26 Suppl 1:S3-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10786951
21. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to Staphylococcus species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillanc. Clin Infect Dis. 2001;32(2):114–32.
22. Karahocagil MK, Yaman G, Göktaş U, Sünnetçioğlu M, Çıkman A, Bilici A, et al. Hastane Enfeksiyon Etkenlerinin ve Direnç Profillerinin Belirlenmesi. Van Tıp Derg. 2011;18(1):27–32.
23. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK, Bilici A, Katı İ, Berktaş M. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi. Yoğun Bakım Derg. 2010;8(1):13–7.
24. Ertürk A, Çİçek AÇ, Köksal E, Köksal ZŞ, Özyurt S. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Ankem Derg. 2012;26(1):1–9.
25. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):870–926.
26. Gilani M, Usman J, Latif M, Munir T, Gill MM, Anjum R, et al. Methicillin resistant coagulase negative staphylococcus: From colonizer to a pathogen. Pak J Pharm Sci. 2016;29(4):1117–21.
27. May L, Klein EY, Rothman RE. Trends in Antibiotic Resistance in Coagulase-Negative Staphylococci in the United States , 1999 to 2012. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(3):1404–9.
28. Çetin Ş, Çelik İ, Artan C. Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Profilinin Değerlendirilmesi Evaluation of Microorganisms and Antibiotic Resistance Profile Isolated in Intensive Care Unit Patients Gereç ve Yöntem. Turkish J Intensive Care. 2021;19(1):9–17.
29. Özer TT, Yula E, Alicem T, Deveci O. Fusidic acid resistance among staphylococci strains isolated from clinical specimens in a general hospital. Dicle Med J / Dicle Tip Derg. 2012;39(1):1–5.
30. Asaad AM, Qureshi MA, Hasan SM. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. Infect Dis (Auckl). 2016;48(5):356–60.
31. Garau J, Bouza E, Chastre J, Gudiol F, Harbarth S. Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2009;15(2):125–36. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02701.x
32. Cesur S, Irmak H, Şimşek H, Çöplü N, Kılıç H, Arslan U, et al. Türkiye'de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının saptanması. Mikrobiyol Bul. 2012;46(3):352-8.