

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOKLARDA
VANKOMİSİN DİRENCİNİN E- TEST YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi
Dr. Esra CİĞEROĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ö. Haluk ERAKSOY

İSTANBUL
2011

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOKLARDA
VANKOMİSİN DİRENCİNİN E- TEST YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi
Dr. Esra CİĞEROĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ö. Haluk ERAKSOY

İSTANBUL
2011

II

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca yapıcı eleştirileri ile yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, beni anlayışlı yaklaşımıyla yönlendiren, her paylaşımımızda yeni şeyler öğrendiğim, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ö. Haluk ERAKSOY’a,

Eğitimim boyunca desteğini hep hissettiğim, farkındalığımı ve özgüvenimi artıran, daima teşvik ve özveride bulunan, her türlü bilgi ve deneyimini bizlerle paylaşan ve değişik bakış açıları kazandıran değerli hocam Prof. Dr. Halit ÖZSÜT’e,

Bilgi ve deneyimlerini cömertçe sunan, tüm asistanlığım boyunca çalışma disiplini örnek aldığım, çalışma enerjisine hayranlık duyduğum, eğitimimde çok büyük katkıları olan ve daima desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Atahan ÇAĞATAY’a,

İlgili, mantıklı ve sakin yaklaşımıyla örnek aldığım sevgili Uzm. Dr. Seniha BAŞARAN’a,

Kendisinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Aslı KARADENİZ’e

Çalışmamın istatistiksel değerlendirme aşamasında sonsuz yardımlarından dolayı sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Zuhale YEŞİLBAĞ’a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, çok güzel günler geçirdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen, birlikte sıcak bir çalışma ortamı bulduğum başta Özlem ŞANCI ve Faruk YILDIRIM olmak üzere tüm laboratuvar ekibimize,

Beş yıl boyunca birlikte uyum içinde çalıştığım tüm servis hemşireleri, personelleri ve sekreterlerimize,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hayatımın her döneminde olduğu gibi tıp eğitimim boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sıkıntı ve sevinçlerimi paylaşan, desteklerini hep hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Birlikte mutlu ve güzel günler paylaştığım, bu süreç boyunca sevgisini, anlayışını ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Erkuş CİĞEROĞLU’na

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

III

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	19
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	33
SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR	43
EK.....	54

IV

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İnsanda Klinik Önemi Olan Stafilokok Türlerinin Temel Özellikleri.....	4
Tablo 2. İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Klinik Örneklerle Göre Dağılımı.....	22
Tablo 3. Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Yatan ve Ayaktan Hastalara Göre Dağılımı.....	23
Tablo 4. Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Kliniklere Göre Dağılımı.....	23
Tablo 5. Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının İzole Edildiği Hastalarda Saptanan İnfeksiyonların Dağılımı.....	24
Tablo 6. Metisiline Dirençli Stafilokokların E-Test® Yöntemiyle Değerlendirilen Vankomisin MIC Değerlerine Göre Dağılımı.....	25
Tablo 7. Metisiline Dirençli Stafilokokların İzole Edildiği Hastalardaki Risk Faktörleri.....	25
Tablo 8. Risk Faktörlerinin Vankomisin Orta Duyarlılığına Etkisinin Tek Değişkenli Analizi.....	26
Tablo 9. Risk Faktörlerinin VISA Gelişimine Etkisinin Tek Değişkenli Analizi.....	27
Tablo 10. Risk Faktörlerinin VIKNS Gelişimine Etkisinin Tek Değişkenli Analizi.....	28
Tablo 11. VISA ve VIKNS Suşlarının İzole Edildikleri Hastaların İnfeksiyon Tanılarına Göre Dağılımı.....	28
Tablo 12. Hastaların İnfeksiyon Tanıları ile İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Vankomisin Orta Duyarlılığı Arasındaki İlişki.....	29
Tablo 13. Yatan ve Ayaktan İzlenen Hastalardan İzole Edilen VISA ve VIKNS Suşlarının Dağılımı.....	30
Tablo 14. Yatan ve Ayaktan İzlenen Hastalardan İzole Edilen Stafilokoklar ile Vankomisin Duyarlılığı Arasındaki İlişki.....	30
Tablo 15. VISA ve VIKNS Suşlarının İzole Edildikleri Örneklerle Göre Dağılımı.....	31
Tablo 16. Suşların Vankomisin Duyarlılığı ile İzole Edildikleri Klinik Örnekler Arasındaki İlişki.....	31

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. β -laktamların etki mekanizması.....	15
Resim 1. Çalışmamızda izole edilen bir VISA suşu.....	32

VI

KISALTMALAR LİSTESİ

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
BHI: Beyin-kalp infüzyon
CDC: Centers for Diseases Control and Prevention
CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute
DNaz: Deoksiribonükleaz
h-VISA: Vankomisine heterojen olarak orta derecede dirençli *S.aureus*
KKV: Küçük koloni varyantları
KNS : Koagülaz-negatif stafilokok
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MIC : Minimal inhibitör konsantrasyon
MLSB: Makrolid, linkozamid ve streptogramin B
MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*
MRKNS : Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok
PBP: Penisilin bağlayan protein
PVL: Panton-Valentine lökositini
SCCmec: Stafilokok kaset kromozomu *mec*
TEM : Transmisyon elektron mikroskopi
TK-MRSA: Toplum kökenli MRSA
TSST: Toksik şok sendrom toksini
VIS: Vankomisine orta düzeyde dirençli stafilokok
VISA : Vankomisine orta düzeyde dirençli *S.aureus*
VRSA : Vankomisine dirençli *S.aureus*
VSS: Vankomisine duyarlı stafilokok
VSSA: Vankomisine duyarlı *S.aureus*
VSKNS: Vankomisine duyarlı koagülaz-negatif stafilokok
VIKNS: Vankomisine orta düzeyde dirençli koagülaz-negatif stafilokok
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

VII

ÖZET

Çalışmamıza Ocak 2011-Nisan 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli örneklerden art arda izole edilmiş 117 metisiline dirençli stafilokok (33 MRSA ve 84 MRKNS) suşu alınmıştır. Metisiline dirençli stafilokok suşlarında vankomisin agar tarama ve E-Test® yöntemiyle vankomisin MIC değerleri araştırılmıştır.

Çalışmaya aldığımız stafilokok suşlarının 36 (%30.8)'sı cerrahi kliniklerden, 18 (%15.4)'i Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nden, 32 (%27.4)'si poliklinik hastalarından izole edilmiştir. MRSA suşlarının %39.4'ünü endotrakeal aspirat, MRKNS suşlarının ise %32.1'ini damar içi kateter ucu ve deri ve yumuşak doku örnekleri oluşturmaktaydı.

Çalışmaya alınan suşlardan 26 MRSA ve 21 MRKNS suşu 6 µg/ml vankomisin içeren BHI agarda 24. saatte üremiştir. Üreme gözlenen suşların hepsinde E-Test® yöntemi ile vankomisin için orta düzeyde dirençli sınırlarda MIC değerleri tespit edilmiştir. 117 metisiline dirençli stafilokok suşundan 47 (%40.1) suşun vankomisine orta düzeyde dirençli (VIS) olduğu saptanmıştır. 33 MRSA suşundan 26 (%78.8)'sı vankomisine orta düzeyde dirençli *S.aureus* (VISA), 84 MRKNS suşundan 21 (%25)'i vankomisine orta düzeyde dirençli VIKNS olarak bulunmuştur.

VIS olarak tanımlanan suşların izole edildiği hastalar incelendiğinde, son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı, hastanede ve YBÜ'de yatış öyküsü ve bazılarında büyük cerrahi girişim öyküsü olduğu saptanmıştır. Hastalardan izole edilen suşlar büyük oranda antibiyotik kullanımının ve cerrahi invazif işlemlerin sık uygulandığı YBÜ'den ve cerrahi kliniklerden gelen materyallerden elde edilmiştir.

Tedavi başarısızlığı ve hastane salgınları potansiyeli olan VISA/h-VISA suşlarının araştırılması için, özellikle MRSA izolatlarının sistematik olarak taranması faydalı olacaktır. Vankomisin MIC değerindeki küçük değişiklikler bile klinik olarak anlamlı olabileceğinden, ciddi stafilokoksik hastalıkların tedavisinde dikkatli kullanılmalı ve MIC her zaman rapor edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Stafilokok, vankomisin direnci, E-Test®, VISA.

VIII

ABSTRACT

Investigation of Susceptibility to Vancomycin by Etest[®] in Methicillin-Resistant Staphylococci. The isolates of 117 methicillin-resistant staphylococci (33 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 84 methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci) which are recovered from the clinical specimens between January 2011-April 2011 in Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University were included. The minimal inhibitory concentrations (MIC) of vancomycin in these isolates are studied by methods of vancomycin agar screening and Etest[®].

Staphylococcal isolates included are from surgery wards (n=36, 30.8%), adult intensive care unit (n=18, 15.4%), and outpatient clinics (n=32, 27.4%). The percentage of MRSA isolates from endotracheal aspirates was 39.4%, while MRCoNS isolates of 32.1% from catheter tips and specimens of skin and soft tissues.

Of the all isolates tested, 26 isolates of MRSA and 21 isolates of MRCoNS have been grown on the brain-heart infusion agar containing 6 µg/ml vancomycin in the 24th hour. The isolates from vancomycin screening agar were tested by Etest[®] as well, and all of them were observed as having intermediate category of vancomycin MICs. A total of 47 isolates (40.1%) from 117 methicillin-resistant staphylococci were showed an intermediate category of susceptibility to vancomycin (VIS). Of 33 MRSA isolates tested, 26 isolates (78.8%) were VISA, whereas 21 (25%) of 84 MRCoNS isolates were in the intermediate category in terms of susceptibility to vancomycin (VICO NS).

Most of the patients of whom VIS were isolated had the history of glycopeptid use, hospitalization in wards or intensive care units (ICU), and major surgery within previous 3 months. The isolates were mostly obtained from ICU and surgery patients having a heavy use of antibiotics and undergoing major surgical operations.

In conclusion, it would be useful to screen all MRSA isolates in order to detect of VISA/h-VISA which have a high potential of treatment failure and nosocomial outbreaks. Because minor increases in vancomycin MIC values can be clinically relevant, vancomycin should be used carefully, and MIC should always be reported in serious staphylococcal infections.

Key words: *Staphylococcus*, vancomycin resistance, Etest[®], VISA.

GİRİŞ

Stafilokoklar, insan normal florasında bulunmakla birlikte toplumda ve hastanede edinilmiş ciddi ve ölümcül infeksiyonlara sebep olabilen önemli bakterilerdir. Gram-pozitif kok morfolojisinde olan stafilokoklar *Micrococcaceae* ailesi üyesidirler. Bu ailenin en sık infeksiyon oluşturan cinsidirler. Bu cins içinde 37 tür bulunmasına karşın insanda en sık infeksiyon hastalığına neden olan türler *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus*' tur. *S.aureus*'u diğerlerinden ayıran özellik koagülaz pozitifliğidir. Bu bakteri dışındakiler, genel olarak koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) olarak adlandırılırlar. *S.aureus* insanda hastalık etkeni olarak sık rastlanan, virülansı yüksek bir mikroorganizmadır. Stafilokoklar doğada yaygın olmakla birlikte insanların deri, burun boşluğu ve lezyonlarında çoğalan bakterilerdir. Stafilokoklar yüzeysel deri infeksiyonlarından sepsise kadar geniş bir yelpazede infeksiyonlara yol açarlar.

Geçen yüzyılın, cerrahi yöntemlerdeki ilerlemeye paralel olarak, cerrahi infeksiyon etkenleri arasında ön sırada yer alan stafilokoklarla onları yenmek üzere yeni antibiyotikler geliştirmeye çalışan insanoğlu arasında sürekli bir savaşımın geçtiği söylenebilir.

1928' de Sir Alexander Fleming bir Noel tatili sırasında açık unutulmuş Petri kutusuna düşen ve küflenmiş olan kek parçasının etrafında, stafilokokların üremesinin durduğunu farketmiş, *Penicillium notatum* adlı bu küf mantarının ekstresine penisilin adını vermiştir. O dönemde penisilin tüm stafilokoklara etkiliydi. Antibiyotik tarihinin bu en önemli bulgusu Fleming'e 1945 Nobel Tıp Ödülünü vermiştir. 1940- 1950'li yıllarda stafilokoklar penisilini parçalayan penisilinazı geliştirdiler. Buna karşın 1959'da bilim adamları penisilinaza dayanıklı sentetik bir penisilin olan metisilin geliştirdiler. Bunu oksasilin, nafsilin gibi penisilinaza dayanıklı başka penisilinler de izledi. 1961'de, metisilin klinik kullanıma girmesinden sadece 2 yıl sonra stafilokoklar metisiline direnç kazandı. 1980'li yıllardan sonra tüm dünyada hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır. 21.yy. da bile metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve metisiline dirençli KNS (MRKNS) halen en güçlü infeksiyon etkenleri arasındadır. MRSA suşları hemen hemen tüm β -laktam antibiyotiklerle beraber β -laktam dışı antibiyotiklerin çoğuna da dirençli olduklarından, bu etkenlerle oluşan ağır infeksiyonların tedavisinde seçkin ajanlar glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. İlk kez 1996 yılında Japonya'dan Hiramatsu ve arkadaşları, vankomisine orta düzeyde direnç gösteren ilk MRSA klinik izolatını tanımlamışlardır. Bu izolatın vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) değeri, mikrodilüsyon yöntemi ile 8 μ g/ml olarak saptanmıştır. Bu olguyu takiben ABD'den (Michigan ve New Jersey) iki olgu ve

Fransa'dan bir olgu olmak üzere vankomisine orta düzeyde direnç gösteren diğer *S.aureus* suşları bildirilmiştir. Vankomisin MIC değerleri 8 µg/ml olarak saptandığı için bu izolatlar, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre vankomisine orta düzeyde dirençli *S.aureus* [vancomycin-intermediate resistant *S.aureus* (VISA)] olarak tanımlanmıştır. Bütün bu olgularda ortak olan özellik, direnç gelişiminden altı ay önceki dönem içinde birçok kez ve uzun süreli olmak üzere vankomisin ya da teikoplanin tedavisinin uygulanmış olmasıdır. Farklı duyarlılık paternleri gösteren bu izolatların, tedavide birçok kez vankomisin kullanılması sonucunda ya da başka bir ifadeyle vankomisine defalarca maruz kalma sonucunda ortaya çıktığı tezi ortaya atılmıştır. 1996 yılından sonra Asya, ABD ve Avrupa ülkelerinden olmak üzere vankomisin MIC değerleri 8-16 µg/ml arasında değişen diğer VISA izolatları bildirilmeye başlanmıştır.

VISA'ların ortaya çıkmasından çok kısa bir süre sonra 1997 yılında Hiramatsu ve arkadaşları, "heterojen VISA (h-VISA)" olarak adlandırılan yeni bir vankomisin direnç tipi tanımlamışlardır. Mu 3 olarak adlandırılan ilk h-VISA izolatı, 64 yaşında pnömoni tanısı almış ve vankomisin tedavisine yanıt vermeyen bir hastadan izole edilmiştir. Bugüne kadar değişik ülkelerden ve değişik oranlarda olmak üzere h-VISA izolatları bildirilmiştir. Vankomisin MIC değeri 2 µg/ml olarak saptanan h-VISA izolatları CLSI kriterlerine göre duyarlı olarak kabul edilmektedir. Ancak bu bakteri popülasyonu içinde vankomisinin değişik konsantrasyonlarına (2-9 µg/ml) direnç gösteren hücreler bulunduğu saptanmıştır. Bunu takiben ilk kez 2002 yılında Michigan'da olmak üzere vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) izolatı tanımlanmıştır.

Özellikle vankomisin tedavisine cevap vermeyen veya ilk başta düzelme gösterirken ve tedavi devam ederken aniden kötüleşen hastalarda, VISA ve h-VISA ihtimali göz önünde bulundurulmalı ve hastanelerde glikopeptid kullanımının yaygın olduğu ülkemizde bunların prevalansının tespit edilmesi için çalışmalar yapılmalıdır.

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli örneklerden art arda izole edilen stafilokok suşlarının vankomisine duyarlılığının araştırılması, günümüzde nozokomiyal patojenler arasında önemi giderek artan ve gelecek için bir tehdit gibi görünen, epidemilere yol açabilecek ve tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu VISA ve VRSA suşlarının hastanemizde bulunup bulunmadığının saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Stafilokokları ilk kez 1878’de Robert Koch tanımlamış, 1880’de Pasteur sıvı besiyerinde üretmiştir. 1881 yılında İskoçyalı cerrah Alexander Ogston, insan apse materyalinden elde ettiği bakteriyi üzüm tanelerine benzerliği nedeniyle *Staphylococcus* olarak adlandırmıştır (Grekçe üzüm salkımı=*staphyle*). 3 yıl sonra 1884’te Alman Anton Rosenbach kültürde farklı renklerde koloni yapan iki stafilokok türünü ayırmış, beyaz renkli kolonileri *Staphylococcus albus*, sarı-portakal rengi kolonileri ise *Staphylococcus aureus* adlarını vermiştir. Bu ayrım yakın zamana kadar devam etmiştir. Sonradan stafilokoklar, pek çok alt gruba ayrılmıştır. Ancak, infeksiyon etkeni olarak çoğunlukla *S.aureus* izole edildiği için çalışmalar daha çok bu bakteri üzerinde yoğunlaşmış ve bunun dışında kalan stafilokok alt grupları genel bir isimlendirmeye KNS olarak adlandırılmışlardır. Stafilokoklara karşı 1936 yılından itibaren sülfonamidler ve 1940’lı yılların başlarından itibaren de penisilinler kullanılmaya başlanmış, ancak 1944’ten itibaren penisilinazın üretilmesiyle meydana gelen penisiline direnç gittikçe artarak 5 yıl içinde %50’ye ulaşmıştır. Bugün bu direnç %95’in üzerindedir (1,2,3). β -laktamaz enziminin yol açtığı bu direnç sorunu, 1959 yılında β -laktamaz enzimine dayanıklı semisentetik bir penisilin olan metisilin klinikte kullanımının başlamasıyla aşılmıştır. Ancak iki yıl sonra, 1961 yılında, ilk MRSA izolatları İngiltere’den bildirilmiş ve sonradan 1960’lı yıllarda Avrupa’da ve 1970’li yıllarda ABD’de bir problem haline gelmiştir (4,5). Antibiyotiklere çoğul direnç gösteren MRSA suşları 1980’lerin sonlarında ve 1990’lı yıllarda tüm dünyaya yayılmıştır. 1982 yılının başından itibaren hastane infeksiyonu etkeni olan epidemik MRSA suşları ortaya çıkmıştır (6). MRSA halen tüm dünyada çeşitli büyüklüklerdeki hastanelerde en sık rastlanan nozokomiyal patojenler arasındadır. Çoklu direnç gösteren MRSA suşlarına bağlı infeksiyonların artması nedeniyle, son 25 senedir vankomisin, stafilokokal nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde kullanılır hale gelmiştir. Ayrıca, 1980’lerden itibaren KNS’lerin de çok önemli nozokomiyal infeksiyonların etkeni olduğu; sepsis, endokardit ve osteomyelit gibi değişik tablolar yapabildiği gösterilmiştir (7). İlk kez 1996 yılında Japonya’dan Hiramatsu ve arkadaşları, vankomisine orta düzeyde direnç gösteren ilk MRSA klinik izolatını tanımlamışlardır. Bu olguyu takip eden yıllarda ABD, Fransa, Kore, Güney Amerika, Brezilya ve İskoçya gibi pek çok ülkede vankomisine orta düzeyde direnç gösteren diğer *S.aureus* izolatları bildirilmiştir. Bu durum stafilokoklarda vankomisin direncinin global bir sorun olduğuna işaret etmiştir (8,9,10). 2002 ve 2004 yıllarında ABD’den bildirilen 3 VRSA suşu ($MIC \geq 32 \mu g/ml$) da bu konudaki endişeleri iyice arttırmıştır (11,12,13).

STAFİLOKOKLAR

Morfoloji ve Biyokimyasal Özellikleri

Stafilokoklar hareketsiz, spor oluşturmeyan, katalaz-pozitif, 0.5-1.5 µm çapında Gram-pozitif koklardır. Tipik kapsül oluşturmazlar veya laboratuvar şartlarında sınırlı kapsül oluştururlar. Tek tek, ikili, dörtlü gruplar veya kısa zincirler şeklinde görülmekle birlikte genellikle düzensiz kümeler ve üzüm salkımı şeklinde görülürler. *S.aureus* subs. *anaerobius* ve *S. saccharolyticus* dışındaki türler fakültatif anaeroptur. Bu iki tür anaerop ortamlarda ürer ve fakültatif anaerop olan diğer türlerin aksine çoğunlukla katalaz-negatiftirler. Dış çevre şartlarına, kuruluğa, yüksek tuz konsantrasyonuna dayanıklıdırlar. Optimal üreme ısıları 30-37°C ve pH değerleri de 7-7.5'tir (14). İnsanda nazofarinks, deri, giysiler, vajina, rektum, perine ve burunda (özellikle *S.aureus*) yaygın kolonizasyon gösterirler. İnsanda infeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen mikroorganizmalardan birini oluştururlar. İnsandan insana hava yoluyla ve direkt temasla bulaşabilirler. İnsanda en virülan türlerin başında *S.aureus* gelir. *S.epidermidis*, deri ve mukozaların normal florasının önemli bir bileşenidir.

Tablo 1. İnsanda Klinik Önemi Olan Stafilokok Türlerinin Temel Özellikleri

Özellik	<i>S.aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>	<i>S.saprophyticus</i>
Koagülaz	+	-	-
Hemoliz	+	-	-
Oksijensiz ortamda üreme ve glukoz fermantasyonu	+	+	-
Oksijenli ortamda mannitolden asit oluşturma	+	D	D
Oksijensiz ortamda mannitolden asit oluşturma	+	-	-
DNAaz varlığı	+	-	-
Alfa toksin	+	-	-
Novobiosin duyarlılığı	S	S	R

+ : pozitif - : negatif S : duyarlı R: dirençli D: Bazı suşlar pozitif, bazı suşlar negatif

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda cilt infeksiyonları, yabancı cisim infeksiyonları ve derin yerleşimli infeksiyonlara sıklıkla neden olurlar. *S.saprophyticus* genç bayanlarda alt

üriner sistem infeksiyonlarına neden olur. Diğer türler seyrek olarak izole edilirler (2,15). İnsanda klinik önemi olan stafilocok türlerinin temel özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir (19).

Birçok besiyerinde üreyebilmelerine rağmen stafilocokları saptamak için en uygun ve sık kullanılan besiyeri koyun kanlı agardır. 24 saat inkübasyonda koloni çapı 1-3 mm olur. Stafilocok kolonileri genellikle yuvarlak kenarlı, mat, parlak yüzeyli, S (smooth) tipinde kolonilerdir. *S.aureus* türlerinden bazılarının kolonileri sarı, sarı-turuncu renkli pigmentli olabilirken, diğer türler kirli beyaz, gri koloniler oluşturur. *S.epidermidis* ve *S.saprophyticus*’un bazı kökenlerinde de sarı veya turuncu pigment görülebilir (15).

Stafilocoklar, %7.5 NaCl içeren basit besiyerlerinde, 18-45°C’de kolaylıkla ürer. Başta glikoz olmak üzere birçok karbonhidratı fermentatif olarak parçalar ve son ürün olarak laktik asid meydana getirirler. Gaz oluşturmazlar. Lizostafine duyarlı, lizozime dirençlidirler. Mannitole etkileri değişken olup özellikle *S.aureus* bu şekere etkilidir. Bu yüzden mannitol fermentasyonu bu bakteriyi diğerlerinden ayırmada kullanılan bir özelliktir. *S.saprophyticus* da novobiyosine dirençli olması ile diğer stafilocoklardan ayrılır (14,16,17). Koagülaz testinin pozitifliği, mannitolü fermente etmesi ve deoksiribonükleaz (DNaz) pozitif olması *S.aureus*’u insanda bulunan diğer stafilocok türlerinden ayırır (18).

S.aureus ve KNS’lerin bazı türleri β -hemoliz oluştururlar. Hemoliz inkübasyon süresi uzadıkça ve oda ısısında daha belirgin hale gelir. Uzun dönem antibiyotik kullanmış, kistik fibroz, yabancı cisim infeksiyonu, osteomyelit gibi uzun süreli altta yatan hastalığı olan hastalardan alınan kültürlerde *S.aureus* izolatları küçük koloni varyantları (KKV) olarak isimlendirilen küçük, atipik koloniler oluşturabilirler. Bu koloniler küçük, pigmentsizdirler ve karbondioksitli ortamda daha iyi ürerler. Metabolizmadaki değişiklikler sonucunda bu türler hemoliz yapmaz ve mannitolü fermente etmez. Koagülaz üretimi ise diğer türlere göre daha zayıftır. Bu özellikleri nedeniyle otomatize sistemlerin kullanıldığı pek çok laboratuvar da yanlış tanımlanabilmektedirler. Yavaş üremeleri, konvansiyonel yöntemlerle metisilin direncinin saptanmasını zorlaştırmaktadır. Özellikle sık tekrarlayan stafilocoksik infeksiyonlarda pinpon topuna benzer, pigmentsiz ve hemoliz oluşturmeyen Gram-pozitif kok üremesi mevcut ise KKV *S.aureus* suşları akla gelmelidir. KKV’nın ilk rapor edildikleri dönemlerde yavaş üremeleri nedeniyle diğer *S.aureus* suşlarına göre daha az virulan oldukları öne sürülse de, yapılan deneysel endokardit ve osteomyelit çalışmalarında bu varyantların en az, hızlı üreyen ana topluluklar kadar virulan olduğu gösterilmiştir. KKV ökaryotik hücrelerin içerisine invaze olup fagositer hücrelerden korunarak varlıklarını sürdürebilir. Bu durum latent infeksiyonlara yol açmalarında ana nedendir (15).

Virölans Faktörleri

1. Hücre Duvarı:

Diğer Gram-pozitif bakterilerde olduğu gibi stafilokokların da hücre duvarında peptidoglikan tabaka önemli bir makromoleküldür. Hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık %50'sini oluşturur (15,19,20). Stafilokoklar için vücudun önemli savunma mekanizmalarından biri olan lizozim (muramidaz) enziminin hedefi, hücre duvarındaki peptidoglikan tabakasıdır. Bu tabaka insanda Gram-negatif bakterilerin endotoksinlerine benzer aktivite gösterir. Yani makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, komplemanın aktivasyonuna yol açar ve trombosit agregasyonuna neden olur. Ayrıca monositlerden interlökin-1 salınımını uyatarak polimorfonükleer lökositlerin infeksiyon bölgesine toplanmalarına ve sonuçta apse oluşumuna da yol açar. Sadece Gram-pozitif bakterilerde bulunan teikoik asid stafilokokların hücre duvarında da yer alır ve mukozalarda bulunan özgül reseptörleri ile birleşerek stafilokokların konağa adherensini sağlar (21).

2. Kapsül:

Stafilokoklar sıklıkla gevşek bir polisakkarit kapsül ile çevrelenmiştir. Kapsül fagositozu engelleyerek bakterinin invazif karakterine katkıda bulunur, konak hücrelerine ve özellikle de kateter gibi yabancı cisimlere yapışmasını sağlar. Bugüne kadar tanımlanan 11 kapsüller serotip içinde insan infeksiyonlarının %75'inden sorumlu olanlar tip 5 ve 8'dir (15,19,21).

3. Yüzey Proteinleri:

Protein A, elastin, kollajen, fibronektin bağlayan proteinler ve “clumping” faktör, kimyasal yapıları ve hücre duvarı yerleşimleri birbirlerine benzeyen stafilokoksik yüzey proteinleridir. Bu proteinler stafilokokların konak dokularında kolonize olmasında en önemli faktörlerdir. Bu proteinlerin prototipi olan protein A'nın en önemli özelliği, IgG3 dışındaki tüm IgG ve IgA2 ile bazı IgM'lerin Fc reseptörleri ile birleşebilmesidir. Bu nedenle protein A'nın antikomplemanter ve antifagositer etkinliği vardır (7,21). Protein A, KNS'lerde bulunmamaktadır (15,19,20).

4. Enzimler:

a. Katalaz

Bakteri, fagositler tarafından hücre içine alındıktan sonra, oluşturulan toksik hidrojen peroksidi yıkarak su ve oksijene dönüşümünü katalizleyen enzimdir. Bakteriler, bu enzim sayesinde fagositlerin içinde toksik oksijen radikalleri tarafından öldürülmeye direnç kazanır.

b. Koagülaz

Stafilokoksik koagülaz ekstrasellüler bir proenzimdir. Koagülaz reaktif faktör ile birleşerek aktif duruma geçer ve plazmayı pıhtılaştırır. Koagülaz-pozitif stafilokokların üzerinde oluşan kalın fibrin tabakasının, mikroorganizmayı fagositoza karşı koruyarak, patojenliğe katkı sağladığı ileri sürülmektedir. Bir virülans faktörü olmakla birlikte laboratuvarı *S.aureus* ile diğer stafilokokların ayırımında bir test olarak kullanılır. Koagülazın bağlı ve serbest olmak üzere iki formu bulunur. Fibrinojeni fibrine direkt olarak dönüştüren bağlı koagülaz ve bu dönüşümü serumdaki koagülaz reaktif faktör yardımıyla yapabilen serbest koagülazdır. Bağlı koagülazı tespit etmek için lam testi, serbest koagülaz ise tüp testi ile araştırılır (7,22). Her iki test için de EDTA'lı tavşan plazmasının kullanılması önerilmektedir. *S.aureus* identifikasyonu için tüp koagülaz testi referans yöntem olarak kabul edilmektedir (19).

c. Hyalüronidaz

Hyalüronik asidi hidrolize ederek infeksiyonun yayılımını kolaylaştırır (7). *S.aureus* suşlarının %90'dan fazlası tarafından salgılanır.

d. Lipaz

S.aureus suşlarının tümü ve KNS'lerin 1/3'ü lipaz enzimi salgırlar. Bu enzim, yağları hidrolize ederek vücudun lipid içeren bölgelerinde bakterilerin yaşamasını ve yüzeyel dokuları invaze ederek fronkül ve karbonkül gibi infeksiyonları oluşturmaya neden olur (14,19,23).

e. Deoksiribonükleaz (DNase)

S.aureus' ların % 90-96'sında bulunan ısıya dirençli bir fosfodiesterazdır (7).

f. Penisilinaz

Penisilin grubu antibiyotiklerdeki β -laktam halkasının hidroksil grubunu parçalayarak etkisiz hale getirir. β -laktamaz, plazmidle kodlanır ve stafilokokların penisilin direncinden sorumlu olan mekanizma bu enzimin üretimidir.

5. Toksinler

Stafilokokların salgıladığı toksinler hemolizinler, lökositin, eksfoliyatif toksin A ve B, enterotoksinler ve toksik şok sendrom toksini-1 (TSST-1) 'dir.

Hemolizinler (α - β - γ - δ) hücre membranını etkileyen sitotoksik toksinlerdir ve hemolizden sorumludurlar. β -hemolizin ayrıca sfingomyelinaz aktivitesine sahiptir. Panton Valentine lökositini (PVL) bir tür γ -hemolizin olup, türler arasında aktarılabilir. *S.aureus* suşlarının %2'sinde bulunur ve özellikle çocuk ve genç erişkinlerdeki cilt infeksiyonları, pnömoniler ve toplum kökenli MRSA infeksiyonlarında saptanır (14,24).

Bu sitolitik toksinlerden α ve δ toksin, insanlarda hastalık oluşturan *S.aureus* suşlarında en çok bulunanlardır. *S.aureus* suşlarının %95'inde bunlardan biri, %82'sinde her ikisi birlikte bulunur.

Eksfoliyatif toksin A ve B, daha çok yenidoğanlarda görülen haşlanmış deri sendromuna yol açar. Derinin stratum granulozum tabakasında hücreler arası desmozomları parçalayarak etki gösterir. Dokuya spesifik bir serin proteaz enzimidir ve süperantijen olarak kabul edilir. Eksfoliyatif toksin A kromozom tarafından, eksfoliyatif toksin B plazmid tarafından kodlanır (19).

Lökositin, *S.aureus* tarafından oluşturulur. Polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar üzerine litik etkisi vardır. Diğer hücreleri etkilemez.

Toksik şok sendrom toksini (TSST); ateş, deskuamasyonlu deri döküntüleri, hipotansiyon ve çoğul organ yetmezliği ile seyreden toksik şok sendromuna yol açar. Aynı hastalık KNS'ler ve *Streptococcus pyogenes* tarafından da oluşturulabilmektedir (14).

Enterotoksinle ısıya dirençli, 100 °C'ye 30 dakika dayanabilen, polipeptit yapısında maddelerdir. Enterotoksinin A, B, C1, C2, D, E ve F şeklinde yedi immunolojik tipi vardır. İnsandan izole edilen *S.aureus* suşlarının yaklaşık yarısı enterotoksin üretir. Bunlar stafilokokal besin zehirlenmesinden sorumludur. İnsanda en sık rastlananlar enterotoksin A, B ve C' dir. Daha önce enterotoksin F olarak adlandırılan toksinin yukarıda bahsedilen stafilokokal TSST-1 olduğu anlaşılmıştır. Enterotoksin B ve C aynı zamanda TSST-1 ile beraber toksik şok sendromuna da yol açar. TSST-1, eksfoliyatif toksin ve enterotoksinler süperantijenler olarak adlandırılır (14,25).

Patogeneze

Stafilokoksik infeksiyonların patogenezinde rol oynayan mekanizmalar; bakterinin konağa yapışması (adherans), anatomik bariyerlerden girişi, fagositik hücrelerin

inaktivasyonu, konağın humoral savunmasının baskılanması ve toksinlerin salgılanması şeklinde özetlenebilir (26).

İnsanlardaki stafilokok infeksiyonlarında *S.aureus* öncelikli patojen olarak yer alır. *S.aureus*, infekte ettiği bölgede hızla kolonize olabilen bir bakteridir. Aynı zamanda deri ve mukozadaki minör çatlaklardan invaze olmasını ve konak savunma mekanizmalarının çoğundan kendini korumasını sağlayan biyokimyasal mekanizmalara da sahiptir. Deri ve mukozaların normal flora bakterileri olarak kabul edilen *S.epidermidis* ve *S.saprophyticus* gibi KNS'ler de infeksiyon yaparlar. Bu bakteriler fırsatçıdır ve bu grup içinde en sık (%70–80) izole edilen tür olan *S.epidermidis*'dir. Yabancı cisimlerin üzerine yapışma ve bu yüzeyler üzerinde biyofilm oluşturma yeteneğine sahiptir (26).

Epidemiyoloji

Yenidoğan döneminde *S.aureus* suşları; göbek çevresi, perianal bölge, deri ve bazen de gastrointestinal sistemde kolonize olurlar. Daha sonra ki yıllarda özellikle burunda kolonize olurlar. İnsanların %20 kadarı sürekli taşıyıcı durumdadır, %20'si ise hiçbir şekilde kolonize olmaz. Geriye kalan %60'ı ara ara burunlarında *S.aureus* taşırlar. Bakterinin etken olduğu hastane infeksiyonlarında en önemli kaynak, hastalar veya sağlık çalışanlarının burun taşıyıcılığıdır. Aynı zamanda etken sağlık çalışanlarının elleriyle bir hastadan diğerine doğrudan temas yoluyla geçer. Bu şekilde burun mukozası veya deride kolonize olan bakteri, küçük bir travma sonrası kana veya derin dokulara yayılır ve virülans faktörleri ile konak savunma mekanizmalarının etkilerine bağlı olarak ciddiyeti değişen infeksiyonlar oluşturur.

Tip I diyabet ve hemodiyaliz hastaları, kronik dermatolojik hastalıkları olanlar, intravenöz ilaç bağımlılığında ve HIV pozitif kişilerde taşıyıcılık oranı daha yüksektir.

Son yıllarda toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) infeksiyonları giderek önem kazanmaya başlamıştır. TK-MRSA infeksiyonları sağlıklı kişilerde, özellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Çoğunluğu PVL toksini taşıyan bu suşlar daha çok deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve pnömoniye yol açarlar.

Klinik Spektrum

1-Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları:

Toplumda sık görülen, genellikle hafif-orta şiddette ve kolay tedavi edilebilen infeksiyonlardır. Deri infeksiyonları sıklıkla, sıyrık, çizik, ezilme, kesikler ve yüzeyel mantar

infeksiyonları ile deri bütünlüğünün bozulması sonucu gelişir. Derinin yüzeysel bakteriyel infeksiyonları genellikle derinin (epidermis ve dermis) dışına yayılmaz. Epidermin infeksiyonu impetigo, yüzeysel dermin infeksiyonu follikülit, derin dermis infeksiyonu fronkül, karbonkül ve hidradenitis süpürativadır. Derin dermis ve deri altı dokularının infeksiyonu selülit ve nekrotizan fasiit'tir. Yüzeysel infeksiyonlar sıklıkla lokal yara bakımıyla iyileşir. Derin infeksiyonlar yaşamı tehdit edici olabilir. Sistemik antibiyoterapi ve bazen de cerrahi debridman ve drenaj gerektirir (27,28).

2-Kemik ve Eklem İnfeksiyonları:

Stafilokoklar kemik ve eklem dokusuna en sık travma veya penetran yaralar sonucunda direkt inokulasyonla ulaşılır. Çocuklarda daha sık olmak üzere, hematogen yayılım komplikasyonu olarak da osteomyelit veya septik artrit ortaya çıkabilir. Çocuklarda ve infantlarda görülen osteomyelitte en sık uzun kemiklerin metafizleri tutulur. Bakteriyemiye yol açan odak, yenidoğanlarda sıklıkla omfalit, daha büyük bebek ve çocuklarda ise genellikle follikülit gibi minör cilt lezyonları veya ağır mukozal kolonizasyonlardır. Direkt inokulasyon sonucu ortaya çıkan osteomyelitler, en sık ortopedik cerrahi komplikasyonu olarak veya penetran yaralanmalar sonucu görülür (14,21).

Stafilokokal septik artrit en sık diz, kalça, dirsek, omuz ve interfalangeal eklemlerde görülür. Romatoid artrit, osteoartrit gibi altta yatan kronik bir eklem hastalığı en önemli risk faktörüdür. Septik bursit, periartikuler bursayı içeren akut bir infeksiyondur ve sıklıkla olecranon ve prepatellar bölge gibi bası altındaki bölgelerde lokalizedir. Giriş kapısı genellikle lokaldir. Vakaların %90'ı *S.aureus*'a bağlıdır. Pyomiyozit, iskelet kaslarının *S.aureus* ile oluşturulan ateş, tutulan kasta ağrı, hassasiyet ve şişlik ile karakterize pürülan infeksiyonudur (14).

3-Bakteriyemi:

S.aureus, bakteriyemi etkenleri arasında ön sırada gelen bir patojendir. Tedavisinin zor olmasının yanı sıra diğer patojenlere kıyasla morbitide ve mortalitesinin fazla olması nedeniyle önem taşımaktadır. Özellikle antibiyotiklere direnç kazanmasıyla birlikte *S.aureus* suşları hastanelerde ve toplumda daha sık görülmeye başlamıştır. İnvazif girişimlerin sayısında artış, kanser ve AIDS tedavisindeki gelişmeler bu yaygınlıkta rol oynayan diğer faktörlerdir (29,30).

S.aureus'a bağlı bakteriyemi gelişme riski; daha önce MRSA ile kolonize veya infekte olan hastalarda, hastaneye başvuru sırasında deri ülseri veya selülitli olan hastalarda, santral venöz kateter varlığında, idrar sondası takılanlarda, cerrahi alan infeksiyonu gelişen

hastalarda, intravenöz uyuşturucu bağımlılarında, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, kortikosteroid kullananlarda ve karaciğer hastalığı olanlarda daha yüksektir.

KNS'ler özellikle damar içi kateterlerin sık kullanıldığı hastanelerde nozokomiyal bakteriyeminin en sık nedenidir. Ancak aynı zamanda en sık rastlanan kontaminan olduklarından kontaminasyon-gerçek infeksiyon ayrımı yapılmalıdır (18).

4-Solunum Sistemi İnfeksiyonları:

Geniş stafilokok ailesi içinde pnömonilerden sorumlu olan türler hemen hemen *S.aureus* ile sınırlı gibidir. KNS'lerin neden olduğu pnömonilere seyrek olarak rastlanır. Pnömoni aspirasyona veya hematojen yayılım sonrası meydana gelir. Her iki durumda apse oluşumu ve plevral empiyem gibi lokal komplikasyonlara yol açabilir. Toplumdan kazanılmış *S.aureus* pnömonileri genellikle yaşlı, alkolik, diyabetik hastalarda ve influenza epidemilerinden sonra görülür. Hastane kökenli *S.aureus* pnömonileri ise genellikle entübasyon sonrası veya aspirasyona bağlı olarak gelişir. İntravenöz ilaç bağımlılarında, triküspit endokarditlerinde, kronik hemodiyaliz hastalarında hematojen yolla gelişen *S.aureus* pnömonisi görülmektedir (14,31).

5-Endokardit:

Stafilokoklar tüm bakteriyel endokardit vakalarının %20-30'undan sorumludurlar, bu vakaların da %80-90'ında etken *S.aureus*'dur. Stafilokok endokarditi olan hastaların %40'ında altta yatan en az bir veya daha fazla kolaylaştırıcı faktör vardır. En önemli risk faktörü kapak hastalığıdır. Kalıcı pacemaker, hemodiyaliz, diabetes mellitus, malignite, immünsupresif tedavi, intravenöz ilaç kullanımı sıkça eşlik eden durumlardır (32).

6-Menenjit:

Toplumdan kazanılmış bakteriyel menenjit vakalarının %2.4'ü *S.aureus*'a bağlıdır, ancak mortalitesi %43'tür. İleri yaş, kardiyovasküler hastalıklar ve immun bozukluklar predispozan faktörlerdir. Klinik tablo, %57 vakada endokarditin eşlik etmesi dışında diğer bakteriyel menenjitlerden farklılık göstermemiştir (14,31).

7-Toksinlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Hastalıklar:

a- Stafilokokal Besin Zehirlenmesi: Bakteriyel besin zehirlenmelerinin en sık görüleni, stafilokokal besin zehirlenmeleridir. Isıya dayanıklı stafilokokal enterotoksinlerin bulunduğu besinlerin alımıyla ortaya çıkar. Stafilokokal besin zehirlenmesinin epidemiyolojisi insandan insana bulaşla karakterizedir. Sorumlu organizma genellikle gıdayı hazırlayan bir kişiden izole edilebilir. Salgınlarda sorumlu olarak sütlü tatlılar, konserve, etli yiyecekler, patates salataları ve dondurma en sık rastlanan besinlerdir. İnfekte besinin kokusunda ve tadında değişiklik yoktur. Hastalık 2-6 saatlik bir inkübasyon periyodundan

sonra bulantı ve kusmayla başlar, daha sonra karında kramplar ve ishal tabloya eklenir. Sıvı kaybına bağlı dehidratasyon ve hipotansiyon görülür, vücut ısı normaldir. Stafilokokal besin zehirlenmesinin prognozu iyidir ve semptomlar genellikle 8 saatte kaybolur. Antibiyotik tedavisi gerekli değildir (14,31).

b- Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu: Çoğunlukla yenidoğan ve bir yaşın altındaki çocuklarda görülür. Stafilokokların eksfoliyatif toksinine bağlı olarak ortaya çıkar. Deride yaygın büller ve soyulmayla karakterize bir klinik tablodur. Ateş, ciltte hassasiyet ve kızıl tipi döküntülerle karakterizedir. Cildin sağlam görülen bölgeleri, hafif bir sürtünmeyle soyularak erode bölgeler ortaya çıkar, bu bulgu tanıda yardımcıdır (Nikolsky bulgusu). Geniş büller oluşur, rüptüre olur ve deri tabakaları ayrılır. Mukozal tutulum yoktur. Ciddi elektrolit ve sıvı kaybı sonucu sepsise yol açabilir (14,31).

c-Toksik Şok Sendromu: *S.aureus*'un toksin salgılayan suşlarıyla kolonizasyon veya infeksiyonu sırasında ortaya çıkan ateş, diyare, eritrodermi, mental konfüzyon ve ciddi refrakter hipotansiyonla karakterize bir klinik tablodur. ABD'de 1980'li yıllarda, bu multisistem hastalığın sıklıkla kadınlarda, esas olarak menstruasyon sırasında başladığı farkedilmiştir. Menstruel toksik şok sendromu 1980 ve 1981'de ABD'de epidemiler yapmış ve o tarihlerde piyasaya yeni çıkmış olan emiciliği yüksek tamponlarla ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Daha sonraları tampon dışında vajinal infeksiyonlar, kontraseptif araç kullanımı, düşükler, doğum, cerrahi yara infeksiyonları, kronik periton diyalizi, akciğer infeksiyonları ve osteomyelitler sonrasında da görülebildiği fark edilmiştir (14,21).

Menstruasyonla ilişkisiz toksik şok sendromunun özellikleri şunlardır: Erkek-kadın oranı 1/3'tür, sıklıkla daha önceki antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir, daha sıklıkla hastaneden kazanılır, renal ve santral sinir sistemi komplikasyonlarına daha sık yol açar. Vakaların sadece %50'sinde suşlar TSST-1 üretir, diğerleri enterotoksin B ve C üretirler. Hastada başlangıç semptomları miyalji, ateş, kusma ve ishaldir. Hasta halsiz ve konfudur, ancak fokal nörolojik veya meningeal bulgular yoktur. Hızla ciddi hipotansiyon, sıvı-elektrolit kaybına sekonder hipovolemik şok gelişir. Eritematöz, koyu kırmızı, güneş yanığına benzer cilt döküntüsü birkaç saat içinde gelişir, buna konjonktival inflamasyon eşlik eder (14,31).

Tedavi

Antibiyotik çağının başlamasından günümüze doğru kronolojik olarak incelendiğinde, stafilokoklarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir değişim geçirdiği gözlenmektedir. Bakteriler arasında giderek artan direnç problemi ve dirençli

bakterilerle oluşan ciddi infeksiyonlar sonucunda hastalarda morbidite ve mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta ve maliyet yükselmektedir. Stafilokoklar kendilerine karşı kullanılan antimikrobiyallere direnç geliştirmeyi sürdürmektedir (33).

Stafilokoklarla gelişen infeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotik seçimi, ancak antibiyotik duyarlılık testi yapıldıktan sonra yapılabilir. Ağır infeksiyonların tedavisinde yüksek dozlarda ve uzun süre antibiyotik kullanılması gerekebilir. Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde seçilecek en etkili ilaç vankomisindir.

1940'lı yılların başlarında penisilin G stafilokok infeksiyonlarında başarı ile kullanılmış, ancak bu yılların sonunda penisilin G'ye dirençli suşlar, özellikle hastane infeksiyonlarından izole edilmeye başlanmıştır. Penisilin G günümüzde, *S.aureus* suşlarının çoğunun β -laktamaz yapmaları nedeniyle stafilokokal infeksiyonların tedavisinde kullanılamaz duruma gelmiştir. *S.aureus* suşlarının tümü 1951'de eritromisine duyarlı iken, 6 ay kadar sonra bu antibiyotiklere karşı da direnç gelişmiştir. Metisiline dirençli stafilokok suşlarının çoğu, başta diğer β -laktam antibiyotikler olmak üzere, aminoglikozidlere ve tetrasikline de dirençlidir (7).

MRSA ve MRKNS suşlarında direncin artması, özellikle yakın zamana kadar direnç gelişmesi beklenmeyen glikopeptidlere direncin görülmesi [önce Japonya (8) ve ABD'de (34), daha sonra diğer bazı ülkelerde vankomisine orta düzeyde direnç veya direnç gösteren suşların bildirilmesi] yeni antibiyotiklere gereksinim olduğunu göstergesidir (35).

Stafilokoklarda Direnç Mekanizmaları

Metisilin Direnci

Bu direnci sağlayan özellik, metisiline duyarlı stafilokok suşlarında bulunmayan farklı bir penisilin bağlayan protein (PBP) içermeleridir. Bu PBP stafilokok suşlarında bulunan PBP-1, 2 ve 3'ten farklıdır ve PBP-2a olarak adlandırılır. Bu enzim sefalosporinler ve karbapenemler de dahil olmak üzere tüm β -laktam antibiyotiklere düşük afinitesi nedeniyle, bu antibiyotiklerin varlığında aktivitesini devam ettirir ve bakteri hücre duvarının peptidoglikan çapraz bağlarını bağlayarak bakterinin parçalanmasını engeller. PBP-2a enzimi MRSA suşlarında bulunan *mecA* geni tarafından kodlanır. *MecA* geni kromozom üzerinde IS431 ve IS527 insersiyon sekans elementleri arasında yerleşmiştir. Bu özellik gene başka bakterilere geçme ve yanına başka ilaç direnç genlerini alabilme özelliği de verir. MRSA suşlarının β -laktam dışı birçok antibiyotiğe de direnç göstermesinin altında bu özellik yatmaktadır. Metisiline karşı gelişen direnç homojen veya heterojen olabilir. Homojen

dirençte hücrelerin hepsi yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilme özelliği göstererek yüksek düzeyde direnç ortaya koyarlar. Heterojen dirençte ise o bakteri topluluğunda bulunan tüm hücreler metisiline direnç için gerekli olan bilgiyi yani *mecA* genini taşımalarına rağmen bu topluluğun sadece belirli bir kısmında direnç açığa çıkar. Heterojen direnç gösteren MRSA topluluğunda hücrelerin çoğu (%99.9 veya daha fazlası) düşük metisilin konsantrasyonlarına (1-5 µg/ml) duyarlı iken, bir kısmı da yüksek metisilin konsantrasyonlarına (≥ 50 µg/ml) direnç göstermektedir (18,36).

Aminoglikozid Direnci

Bir bifonksiyonel enzim olan 6'-AAC-2"-APH sentez eden stafilokoklar gentamisin, amikasin, kanamisin, tobramisin ve netilmisine dirençlidir. Bu direnç, stafilokoklarda en sık görülen aminoglikozit direnci mekanizmasıdır (33).

Kinolon Direnci

1980'li yılların sonlarından itibaren MRSA suşlarında fluorokinolonlara hızla direnç gelişmiştir. Bu dirençte en sık rastlanan mekanizma topoizomeraaz genlerindeki (*gyrA* ve *parC*) nokta mutasyonlarıdır. Bazen genlerde birden fazla mutasyon görülebilmekte ve fluorokinolonların MIC'i çok yüksek bulunabilmektedir (33).

Kloramfenikol Direnci

Stafilokoklar, kloramfenikol asetiltransferaz enzimini plazmid veya kromozom kontrolünde sentezleyerek ilacı asetile edip ribozomların 50S alt birimine bağlanmasına engel olur (37).

Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin B (MLSB) Direnci

Erm geni tarafından kodlanan metilaz enzimleriyle 23S RNA'nın değişikliğe uğratılarak MLSB grubu ilaçların ribozomlara bağlanmasının engellenmesi en önemli mekanizmadır (37). Bu ilaçların enzimatik olarak değiştirilmesi ve pompa mekanizması (*msrA*, *mefA* pompa sistemleri) ile bunlara geçirgenliğin azalması şeklinde direnç de tanımlanmıştır (38).

Tetrasiklin Direnci

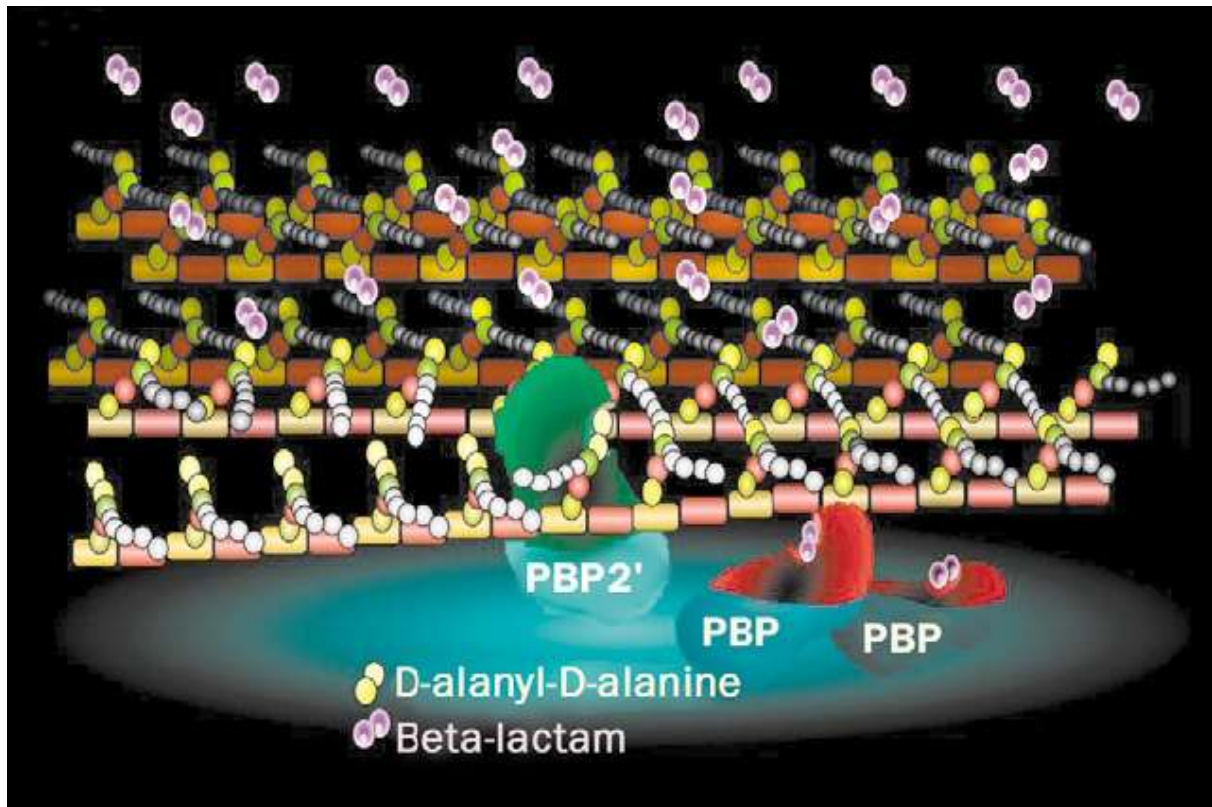
En önemli direnç mekanizması, ilacın dışarı pompalanmasıdır. Bu olay da plazmid, kromozom veya sıklıkla transpozonlarda bulunan tetrasiklin direnç geni (*tet A-G*, *tet K,L*) tarafından üretilen özgül bir membran proteinine bağlıdır. Bakteri, ilaçla ilk temas ettiğinde duyarlı olduğu halde temasın devam etmesi durumunda indüklenme sonucu enzim salgılanmasının artması nedeniyle çok kısa zamanda dirençli hale gelebilir (38).

Glikopeptid Direnci

Ciddi stafilokok infeksiyonlarının bakterisid etkili antimikrobiyallerle tedavi edilmesi gerekir. Metisiline dirençli stafilokoklar çoğunlukla aminoglikozitlere ve fluorokinolonlara da dirençli bulunduğundan, infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid (vankomisin, teikoplanin) antibiyotikler kullanılır. Metisilin direncinin artmasına paralel olarak özellikle vankomisinin kullanımı da bu nedenle artmıştır (15,39). Vankomisin kullanımının giderek artması, bu bakterilerde vankomisin duyarlılığının azalmasına neden olmuştur.

Vankomisin Etki Mekanizması

Vankomisin, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olur. Hücre duvarı sentezinin ikinci basamağında, peptidoglikanla birleşmeye hazır mürein monomerin D-alanil-D-alanin rezidülerine bağlanarak D-alanil-D-alanin ucunu gizler. Kütleleri nedeniyle bağlı vankomisin glikoziltransferaz ve transpeptidaz aktivitelerini engeller, böylece peptidoglikan zincirinin uzaması ve hücre duvarı sentezi durdurulur.



Şekil 1 β -laktamların etki mekanizması: β -laktam, D-alanil-D-alanin rezidülerinin yapısal analogudur. *S.aureus*'un PBP'lerini inaktive eder, fakat PBP 2'ye yüksek afiniteyle bağlanamaz. Bu yüzden MRSA, β -laktamların varlığında peptidoglikan sentezine devam edebilir. Halbuki MSSA bunu yapamaz (43).

Bu temel mekanizma dışında RNA sentezinin inhibisyonuyla sitoplazmik zarın geçirgenliğini ve hücre duvarında fosfolipid siklusunu bozarak bakterisidal etki de gösterirler (40,41).

Vankomisinin serum düzeyi inhibitör konsantrasyonunun altına düştükten sonra da, 2 saat süren bir postantibiyotik etkiyle, antibakteriyel aktivitesi sürmektedir (42).

Vankomisin Direnç Mekanizması

Vankomisin hücredeki hedefi D-alanin-D-alanin rezidülerine bağlanmaktadır. VRSA’larda görülen direnç, *vanA* geni varlığına bağlıdır. Bu gen varlığında D-alanin-D-alanin yerine D-alanin-D-laktat sentezlenir ki, böylece vankomisin bağlanacak bir hedef bulamaz. Bunun sonucunda vankomisin direnci ortaya çıkar. Bu genin vankomisin dirençli enterokoklardan Tn1546 transpozonu ile *S.aureus*’lara aktarıldığı düşünülmektedir (13). VISA’larda ve h-VISA’larda *vanA* geni saptanmamıştır. Bunun yerine, VISA hücresel fizyolojisini mutasyonlar ve/veya regülatuar sistemlerin modülasyonunun kümülatif etkilerinin sonucu olarak değiştirmiştir. Bu değişmiş fizyoloji, hücre duvar metabolizmasını, vankomisin için ölü-son bağlanma bölgeleri olarak, D-alanin-D-alanin rezidülerinin sayısında artışla sonlanmak üzere, değişmiş gibi görünmektedir. Bununla birlikte, *S.aureus*’ta görülen hücre duvarında meydana gelen kalınlaşmanın dirençte rol aldığı düşünülmektedir (43,44,45).

VRSA, VISA ve h-VISA

MRSA infeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. İlk kez 1996 yılında Japonya’dan Hiramatsu ve arkadaşları, vankomisine orta düzeyde direnç gösteren ilk MRSA klinik izolatını tanımlamışlardır (8). Bu izolatın vankomisin MIC değeri, mikrodilüsyon yöntemi ile 8 µg/mL olarak tespit edilmiş ve bu suş Mu50 olarak adlandırılmıştır. Bu olguyu takiben ABD’den (Michigan ve New Jersey) iki olgu ve Fransa’dan bir olgu olmak üzere vankomisine orta düzeyde direnç gösteren diğer *S.aureus*’lar bildirilmiştir. Vankomisin MIC değerleri 8 µg/mL olarak saptandığı için bu izolatlar, CLSI kriterlerine göre VISA olarak tanımlanmıştır (9,10). Bütün bu olgularda ortak olan özellik, direnç gelişiminden 6 ay önceki dönem içinde birçok kez ve uzun süreli olmak üzere vankomisin ya da teikoplanin tedavisinin uygulanmış olmasıdır. Farklı duyarlılık paternleri gösteren bu izolatların, tedavide birçok kez vankomisin kullanılması sonucunda ya da başka bir ifadeyle vankomisine defalarca maruz kalma neticesinde ortaya çıktığı tezi ortaya atılmıştır (46). 1996 yılından sonra Asya, ABD ve Avrupa ülkelerinden olmak üzere vankomisin MIC değerleri 8-16 µg/mL arasında değişen diğer VISA izolatları bildirilmeye başlanmıştır (47,48).

VISA’ların ortaya çıkmasından çok kısa bir süre sonra 1997 yılında Hiramatsu ve arkadaşları, h-VISA olarak adlandırılan yeni bir vankomisin direnç tipi tanımlamışlardır. Mu3

olarak adlandırılan ilk h-VISA izolatu, 64 yaşında pnömoni tanısı almış ve vankomisin tedavisine yanıt vermeyen bir hastadan izole edilmiştir. Bugüne kadar değişik ülkelere ve değişik oranlarda olmak üzere h-VISA izolatları bildirilmiştir (49-52). Vankomisin MIC değeri 2 µg/mL olarak saptanan h-VISA izolatları CLSI kriterlerine göre duyarlı olarak kabul edilmektedir. Ancak bu bakteri popülasyonu içinde vankomisin değişik konsantrasyonlarına (2-9 µg/mL) direnç gösteren hücreler bulunduğu saptanmıştır (36). Klinik önemi tartışmalı olsa da h-VISA ile ilişkili vankomisin tedavisi başarısızlıkları bildirilmiştir.

Bunu takiben ilk kez 2002 yılında Michigan’da olmak üzere VRSA izolatu tanımlanmıştır. Diyabetik bir hastanın diyaliz kateterinin ucundan ve kronik ayak ülserinden izole edilmiş olup vankomisin MIC değeri >128 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu suştaki direncin yüksek seviyeli ve *van A* orijinli olduğu, suşun enterokokal vankomisin direnç genlerini kazandığı tespit edilmiştir. Nitekim aynı hastanın ayak ülserinden glikopeptid dirençli *E.faecalis* izolasyonu da yapılmıştır (11). Bugüne kadar, VRSA enfeksiyonunun görüldüğü yedi olgu tanımlanmış olmakla birlikte, bu direnç fenotipinin klinik ve epidemiyolojik önemi henüz aydınlığa kavuşmamıştır (53).

İlk klinik VISA suşu olan Mu50 ile vankomisin direncinin mekanizması araştırılmıştır. Mu50 suşunda yapılan biyokimyasal ve transmisyon elektron mikroskopisi (TEM) bulguları, bakterinin artmış miktarda peptidoglikan sentezlediğini göstermiştir. Hücre duvarında daha fazla mürein monomerleri ve tabakalar olabileceği düşünülmüştür Bunların bir sonucu olarak daha fazla sayıda vankomisin molekülü peptidoglikan sentezinin meydana geldiği sitoplazmik membrana ulaşmadan peptidoglikan tabakalarına takılmaktadır. Bu yüzden Mu50’de artmış olan tüm mürein monomerlerini doyurmak için daha yüksek konsantrasyonlarda vankomisine ihtiyaç duyulacaktır. Hücre duvarının kalınlaşması, şimdiye kadar değişik ülkelere izole edilen tüm VISA klinik suşlarının direncinin temel mekanizmasıdır. TEM ile yapılan ölçümlerde 7 ülkeden izole edilen 16 VISA suşunun hücre duvarı kalınlığı vankomisine duyarlı olanlarınkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (54).

Teorik olarak hücre duvarı peptidoglikan tabakalarının kalınlaşması için 2 farklı yol vardır. Birisi, Mu50’de görüldüğü gibi aşırı miktarda peptidoglikan üretimidir. Diğer ise peptidoglikan döngüsünün azalmasıdır. Yeni peptidoglikan tabakaları daima sitoplazmik membranın yüzeyinde üretilir. Bunlar, kendilerinden önce sentezlenmiş tabakaların yerine geçer ve en sonunda parçalanarak hücre yüzeyinden dışarıya atılırlar. Otolitik enzimler (peptidoglikanı hidrolize edenler) bu parçalama olayında rol oynarlar. Bu şekilde peşpeşe devam eden olayların sonucunda peptidoglikan tabakalarındaki D-alanil-D-alanin oranı artar. Gerçekten de Mu50’de bir ünite saflaştırılmış peptidoglikanda vankomisine duyarlı *S.aureus*

suşlarında bulunanın 2–4 katı D-alanil- D-alanin rezidüsü bulunmuştur (8). Bu şu anlama gelir: Hücre duvar kalınlığı 1,5 kat artmış olan bir Mu50 hücresi, metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA)’a göre 3–6 kat daha fazla vankomisin molekülünü tutar. Yapılan bazı deneylerde peptidoglikan çapraz bağlarındaki azalma tek başına glikopeptid direncine sebep olmazken, bakteri kalınlaşmış hücre duvarına sahipse peptidoglikan çapraz bağlarındaki azalmanın direnç gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir (55). Özetle, hücre duvarının kalınlaşması, vankomisin direnci için bir ön şart olarak düşünülmüştür. Ayrıca, amid grubu eklenmemiş mürein monomerinin normal olana nazaran vankomisine bağlanma afinitesinde azalma gözlenmiştir. Bu nedenle, anormal mürein monomerlerinin üretiminin de Mu50’nin vankomisin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Vankomisine direncin genetik temeli henüz tam olarak açığa kavuşturulmuş değildir. Şu anda net olarak bilinen bir şey, *mecA* geni taşıyan Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) kromozomlarının vankomisin direnci için gerekli olmadığıdır. Mu50, Mu3 ve Japonya’dan izole edilen h-VISA suşlarından bu bölgelerin çıkarılması, vankomisin direncinin seviyesi ve paternini değiştirmemiştir. Son zamanlarda izole edilen vankomisin dirençli, metisilin duyarlı suş da, vankomisin direncinin MRSA ile sınırlı olmadığına dair yeni bir bilgi daha sağlamıştır (55-57).

MATERYAL VE METOD

Seçilen Hasta ve Bakterilerin Özellikleri

Çalışmamıza Ocak 2011-Nisan 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli örneklerden art arda izole edilmiş 117 metisiline dirençli stafilokok (33 MRSA ve 84 MRKNS) suşu alınmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hangi klinik ve poliklinikten geldiği, yatış nedenleri, daha önce yattığı klinikler, yatış süreleri gibi epidemiyolojik verileri, altta yatan hastalıkları, son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı, operasyon ve YBÜ'de yatış öyküsü gibi risk faktörleri, tanı tarihi, enfeksiyon etkenleri hasta dosyalarından toplanmıştır.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2011/165-434 dosya numaralı etik kurul izni ile yapıldı ve İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından desteklendi (Ek).

Mikroorganizmaların Tanımlanması

Kültürlerde üreyen stafilokok şüpheli kolonilerden Gram boyaması yapılmıştır. Gram boyamasında üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturmuş Gram-pozitif koklar araştırma kapsamına alınmış ve katalaz testi yapılmıştır. Saf bakteri kültüründen birkaç koloni, öze ile alınarak lam üzerine bırakılmış, üzerine bir iki damla %3'lük hidrojen peroksit (H_2O_2) damlatılarak hava kabarcığı oluşturan bakteriler katalaz-pozitif olarak değerlendirilmiş ve stafilokok oldukları kabul edilmiştir. *S.aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırmak için DNaz testi uygulanmıştır. DNaz besiyerine saf bakteri kültüründen bir koloni çizgi ekim yapılarak 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası besiyerine 1 N HCl damlatılmış, ekim çizgisi çevresinde saydam bir zon oluşturan bakteriler *S.aureus*, diğerleri KNS olarak kabul edilmiştir (16,19).

Duyarlılık Testleri

1-Sefoksitin disk difüzyon yöntemi:

Stafilokok suşlarının metisilin direncini tespit etmek için CLSI önerilerine göre disk difüzyon yöntemiyle sefoksitin diski (30 µg) kullanılmıştır. Test için 4 mm kalınlığında Mueller-Hinton agar besiyeri kullanılmıştır. Bakteri suşlarından, yoğunluğu 0.5 McFarland (10^8 bakteri/ml) standardına uygun olarak steril serum fizyolojik içinde süspansiyonlar

hazırlanıp % 4 NaCl içeren Mueller-Hinton agar (Oxoid) besiyerine bir eküvyon yardımı ile ekim yapılmıştır (58).

Besiyerlerine 30 µg'lık sefoksitin diski yerleştirilip 35°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra inhibisyon zonları ölçülmüştür. Sefoksitin diski çevresindeki inhibisyon zonu ≤ 21 mm olan *S.aureus* suşları dirençli, ≥ 22 mm olanlar duyarlı; ≤ 24 mm olan KNS suşları dirençli, ≥ 25 mm olanlar duyarlı kabul edilmiştir. Bu suşların vankomisine duyarlılıkları disk testi güvenilir olmadığı için değerlendirilmemiştir (58).

MRSA ve MRKNS suşları beyin-kalp infüzyon (Brain-Heart Infusion-BHI) buyyonu içeren saklama tüplerinde -20°C'de dondurularak saklanmıştır. Çalışılacağı zaman derin dondurucudan çıkarılan suşlar oda sıcaklığında çözündürüldükten sonra kanlı agara pasajları yapılarak optimum canlılıkları sağlanmış ve kontaminasyon olmadığından emin olunmuştur.

2-Vankomisin agar tarama yöntemi:

Kanlı agarda 24 saat inkübe edilen suşlardan 0.5 McFarland standardında süspansiyon hazırlanmıştır. Bu süspansiyondan 0.01 ml alınarak laboratuvarında hazırlanan 6 µg/ml vankomisin içeren BHI agar besiyerine ekim yapılmıştır. 35°C'de inkübe edilerek 24. saatte değerlendirilmiştir. 24 saatte besiyerinde görülen üremenin vankomisin duyarlılığında azalmayı, herhangi bir üremenin olmaması ise vankomisine duyarlılığı göstereceği öngörülmüştür (58).

3- E-Test® Yöntemiyle Vankomisin Direncinin Belirlenmesi:

Stafilokoklarda vankomisin duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan E-Test® (AB Biodisk) için üretici firmanın önerileri uygulanmıştır. Kanlı agardaki bakteri kültüründen BHI buyyonunda 2 McFarland standardına uygun olarak hazırlanan süspansiyonun 200 µl'si alınıp BHI agarına yayılmıştır. Yaklaşık 10 dakikalık kuruma süresinin ardından besiyerlerinin yüzeyine vankomisin E-Test® (AB Biodisk) şeritleri yerleştirilerek 35°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra elips şeklindeki inhibisyon alanının şeriti kestiği konsantrasyon MIC değeri olarak okunmuştur. Sonuçlar 48. saatte doğrulanmıştır. İki uç arasında yükseklik farkı olduğunda daha yüksek olan üstteki uç MIC değeri olarak kabul edilmiştir.

MRSA için vankomisin MIC değerleri, ≤ 2 µg/ml, duyarlı; 4-8 µg/ml, orta düzeyde dirençli (VISA); ≥ 16 µg/ml dirençli (VRSA) olarak kabul edilmesi öngörülmüştür. MRKNS için vankomisin MIC değerleri ise ≤ 4 µg/ml, duyarlı; 8-16 µg/ml, orta düzeyde dirençli (VIKNS); ≥ 32 µg/ml, dirençli (VRKNS) olarak kabul edilmesi öngörülmüştür (58).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için “Statistical Package for Social Sciences” SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. Veriler, sıklık, yüzde oran, aritmetik ortalama, standard sapma hesaplanarak tanımlanmıştır. Kesikli değişkenler χ^2 ve Fisher’in kesin testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler Student-t testi, uymayanlar Mann Whitney-U testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli testlerden lojistik regresyon kullanılarak analiz edilmiştir. p değeri ≤ 0.05 için anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma dönemimiz içerisinde hastanemizde yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen 166 *S.aureus* suşunun 33 (19.9)'ü MRSA, 149 KNS suşunun 84 (56.4)'ü MRKNS olarak saptanmıştır. Çalışma metisiline dirençli olduğu saptanan bu 117 stafilokok suşuyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza alınan 117 metisiline dirençli stafilokok suşunun klinik örneklerle göre dağılımı Tablo-2'de görülmektedir.

Tablo 2. İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Klinik Örneklerle Göre Dağılımı

Klinik Örnek	MRSA		MRKNS		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Deri ve yumuşak doku örnekleri	12	(36.4)	27	(32.1)	39	(33.3)
Endotrakeal aspirat	13	(39.4)	5	(6.0)	18	(15.4)
Damar içi kateter ucu	2	(6.1)	27	(32.1)	29	(24.8)
Vücut sıvıları	3	(9.1)	7	(8.3)	10	(8.5)
Balgam	2	(6.1)	4	(4.8)	6	(5.1)
Apse	—	—	7	(8.3)	7	(6.0)
Kan	—	—	6	(7.1)	6	(5.1)
İdrar	—	—	1	(1.2)	1	(0.9)
Burun sürüntüsü	1	(3.0)	—	—	1	(0.9)
Toplam	33	(100)	84	(100)	117	(100)

MRSA suşlarının %39.4'ünü endotrakeal aspirat, MRKNS suşlarının ise %32.1'ini damar içi kateter ucu ve deri ve yumuşak doku örnekleri oluşturmaktaydı.

Yaş ortalaması 59.17 ± 15.61 olan 117 hastanın 73 (%62.4)'ü erkek, 44 (%37.6)'ü kadın idi. 65 yaş ve üstü olan hasta sayısı ise 52 (%44.4) olarak bulunmuştur. Çalışmaya aldığımız stafilokok suşlarının 36 (%30.8)'si cerrahi kliniklerden, 18 (%15.4)'i Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nden, 32 (%27.4)'si poliklinik hastalarından izole edilmiştir. İzole edilen suşların yatan ve ayaktan hastalar arasındaki dağılımı Tablo-3'te görülmektedir. Kliniklere göre dağılımı ise Tablo-4'te görüldüğü gibidir.

Tablo 3. Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Yatan ve Ayaktan Hastalara Göre Dağılımı

	MRSA		MRKNS		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Yatan hasta	22	(66.7)	63	(75.0)	85	(72.6)
Ayaktan hasta	11	(33.3)	21	(25.0)	32	(27.4)
Toplam	33	(100)	84	(100)	117	(100)

Tablo 4. Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Kliniklere Göre Dağılımı

Klinik	MRSA		MRKNS		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cerrahi	3	(13.6)	33	(52.4)	36	(42.4)
Dahiliye	2	(9.1)	9	(14.3)	11	(12.9)
YBÜ	12	(54.5)	6	(9.5)	18	(21.2)
Ortopedi	1	(4.5)	4	(6.3)	5	(5.9)
Göğüs Hastalıkları	2	(9.1)	—	—	2	(2.4)
Nöroloji-Nöroşirürji	1	(4.5)	9	(14.3)	10	(11.8)
Sualtı Hekimliği	1	(4.5)	2	(3.2)	3	(3.5)
Toplam	22	(100)	63	(100)	85	(100)

Çalışmaya alınan yatan hastalarda etken olan MRSA suşlarının en sık YBÜ’de, MRKNS suşlarının ise cerrahi servislerde yatan hastalardan izole edildiği saptanmıştır.

Tablo 5. Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının İzole Edildiği Hastalarda Saptanan Enfeksiyonların Dağılımı

Tanı	MRSA		MRKNS		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
İntraabdominal enfeksiyon	9	(27.3)	15	(17.9)	24	(20.5)
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	7	(21.2)	28	(33.3)	35	(29.9)
Kemik ve eklem enfeksiyonu	7	(21.2)	8	(9.5)	15	(12.8)
Nozokomiyal pnömoni	8	(24.2)	16	(19.0)	24	(20.5)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	2	(6.1)	7	(8.3)	9	(7.7)
Üriner sistem enfeksiyonu	—	—	1	(1.2)	1	(0.9)
Kan dolaşımı enfeksiyonu	—	—	9	(10.7)	9	(7.7)
Toplam	33	(100)	84	(100)	117	(100)

Stafilokok suşlarının izole edildiği hastalarda saptanan en sık enfeksiyon deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olmuştur. Bunu intraabdominal enfeksiyon, nozokomiyal pnömoni ve kemik-eklem enfeksiyonu izlemektedir (Tablo-5).

Çalışmaya alınan suşlardan 26 MRSA ve 21 MRKNS suşu 6 µg/ml vankomisin içeren BHI agarda 24. saatte üremiştir. Üreme gözlenen suşların hepsinde E-Test® yöntemi ile vankomisin için orta düzeyde duyarlı sınırlarda MIC değerleri tespit edilmiştir. 117 metisiline dirençli stafilokok suşundan 47 (%40.1) suşun vankomisine orta düzeyde dirençli (VIS) olduğu saptanmıştır. 33 MRSA suşundan 26 (% 78.8)'sı VISA, 84 MRKNS suşundan 21 (%25)'i VIKNS olarak bulunmuştur. Metisiline dirençli stafilokok suşlarının E-Test® yöntemiyle değerlendirilen vankomisin MIC değerlerine göre dağılımı Tablo-6'da görülmektedir.

Tablo 6. Metisiline Dirençli Stafilocokların E-Test® Yöntemiyle Değerlendirilen Vankomisin MIC Değerlerine Göre Dağılımı

	MIC (µg/ml)							MIC ₅₀	MIC ₉₀
	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32		
MRSA (n=33)	0	1	6	20	6	0	0	4	8
MRKNS (n=84)	3	10	10	40	16	5	0	4	8

Tablo 7. Metisiline Dirençli Stafilocokların İzole Edildiği Hastalardaki Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	n	(%)
Diabetes mellitus	51	(43.6)
Böbrek yetmezliği	9	(7.7)
Karaciğer yetmezliği	3	(2.6)
Kalp yetmezliği/myokard infarktüsü	15	(12.8)
KOAH	11	(9.4)
Malignite	38	(32.5)
Gastrointestinal tümör varlığı	24	(20.5)
İleri yaş (65 yaş üstü)	52	(44.4)
Son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı	53	(45.3)
Son 3 ay içinde YBÜ’de yatış öyküsü	29	(24.8)
Son 3 ay içinde operasyon öyküsü	56	(47.9)
Son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü	73	(62.4)

Risk faktörlerinin metisiline dirençli stafilocoklardaki vankomisin duyarlılığına etkisi tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde; son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı, operasyon öyküsü, hastanede ve YBÜ’de yatış öyküsünün vankomisine orta düzeyde direnç saptanmasını istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı saptanmıştır (Tablo-8). Anlamlı bulunan bu değişkenlere lojistik regresyon analizi yapıldığında, glikopeptid kullanımı ve YBÜ’de yatış öyküsünün anlamlılığını koruduğu bulunmuştur ($p < 0.001$, $p=0.004$).

Tablo 8. Risk Faktörlerinin Vankomisin Orta Duyarlılığına Etkisinin Tek Değişkenli Analizi

Risk Faktörleri	VSS (n=70)		VIS (n=47)		p
	n	(%)	n	(%)	
Diabetes mellitus	37	(52.9)	14	(29.8)	0.01
Böbrek yetmezliği	3	(4.3)	6	(12.8)	0.15
Karaciğer yetmezliği	2	(2.3)	1	(2.1)	0.20
Kalp yetmezliği/myokard infarktüsü	8	(11.4)	7	(14.9)	0.50
KOAH	—	—	11	(23.4)	0.14
Malignite	20	(28.6)	18	(38.3)	0.10
Gastrointestinal tümör varlığı	13	(18.6)	11	(23.4)	0.64
İleri yaş (>65 yaş)	32	(45.7)	20	(42.6)	0.85
Son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı	9	(12.9)	44	(93.6)	< 0.001
Son 3 ay içinde YBÜ’de yatış öyküsü	4	(5.7)	25	(53.2)	< 0.001
Son 3 ay içinde operasyon öyküsü	23	(32.6)	33	(70.2)	< 0.001
Son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü	28	(40.0)	45	(95.7)	< 0.001

Vankomisine duyarlı ve orta düzeyde dirençli stafilocokların üretildiği hastalar karşılaştırıldığında; vankomisine duyarlı grupta diabetes mellitus varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (Tablo-8). Buna karşılık vankomisine direnç gelişiminde bağımsız risk faktörü olan glikopeptid kullanımının diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara göre daha az olduğu saptanmıştır ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$).

Risk faktörlerinin MRSA suşlarında VISA gelişimine etkisi tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı, operasyon öyküsü ve hastanede yatış öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo-9). Ancak bu değişkenlere lojistik regresyon analizi uygulandığında anlamlılığını koruyan değişkenin son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı olduğu saptanmıştır ($p=0.05$).

Tablo 9. Risk Faktörlerinin VISA Gelişimine Etkisinin Tek Değişkenli Analizi

Risk Faktörleri	VSSA (n=7)		VISA (n=26)		p
	n	(%)	n	(%)	
Diabetes mellitus	5	(71.4)	7	(26.9)	0.71
Böbrek yetmezliği	—	—	3	(11.5)	1.00
Karaciğer yetmezliği	—	—	1	(3.84)	1.00
Kalp yetmezliği/myokard infarktüsü	2	(28.6)	2	(7.7)	1.00
KOAH	—	—	7	(26.9)	0.71
Malignite	1	(14.3)	8	(30.8)	1.00
Gastrointestinal tümör varlığı	1	(14.3)	6	(23.1)	1.00
İleri yaş (>65 yaş)	5	(71.4)	14	(53.8)	0.67
Son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı	3	(42.9)	25	(96.2)	< 0.001
Son 3 ay içinde YBÜ’de yatış öyküsü	2	(28.6)	18	(69.2)	0.08
Son 3 ay içinde operasyon öyküsü	1	(14.3)	18	(69.2)	0.02
Son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü	3	(42.9)	25	(96.2)	< 0.001

Risk faktörlerinin MRKNS suşlarında VIKNS gelişimine etkisi tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı, operasyon öyküsü, hastanede ve YBÜ’de yatış öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo-10). Bu değişkenlere lojistik regresyon analizi uygulandığında son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı ve YBÜ’de yatış öyküsü anlamlı değişkenler olarak saptanmıştır ($p < 0.001$, $p=0.042$).

Tablo 10. Risk Faktörlerinin VIKNS Gelişimine Etkisinin Tek Değişkenli Analizi

Risk Faktörleri	VSKNS (n=63)		VIKNS (n=21)		p
	n	(%)	n	(%)	
Diabetes mellitus	32	(50.8)	7	(33.3)	0.21
Böbrek yetmezliği	3	(4.8)	3	(14.3)	0.16
Karaciğer yetmezliği	2	(3.2)	—	—	0.18
Kalp yetmezliği/myokard infarktüsü	6	(9.5)	5	(23.8)	0.20
KOAH	—	—	4	(19.0)	0.16
Malignite	19	(30.1)	10	(47.7)	0.60
Gastrointestinal tümör varlığı	12	(19.0)	5	(23.8)	0.75
İleri yaş (>65 yaş)	27	(42.9)	6	(28.6)	0.30
Son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı	6	(9.5)	19	(90.5)	< 0.001
Son 3 ay içinde YBÜ’de yatış öyküsü	2	(3.2)	7	(33.3)	< 0.001
Son 3 ay içinde operasyon öyküsü	22	(34.9)	15	(71.4)	< 0.001
Son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü	25	(39.7)	20	(95.2)	< 0.001

Tablo 11. VISA ve VIKNS Suşlarının İzole Edildikleri Hastaların Enfeksiyon Tanılarına Göre Dağılım

Tanı	VSSA		VISA		VSKNS		VIKNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
İntraabdominal enfeksiyon (n=24)	—	—	9	(34.6)	11	(17.5)	4	(19.0)
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu (n=35)	5	(71.4)	2	(7.7)	24	(38.1)	4	(19.0)
Kemik ve eklem enfeksiyonu (n=15)	—	—	7	(26.9)	4	(6.3)	4	(19.0)
Nozokomiyal pnömoni (n=24)	1	(14.3)	7	(26.9)	13	(20.6)	3	(14.3)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu (n=5)	1	(14.3)	1	(3.8)	5	(7.9)	2	(9.5)
Üriner sistem enfeksiyonu (n=1)	—	—	—	—	—	—	1	(4.8)
Kan dolaşımı enfeksiyonu (n=6)	—	—	—	—	6	(9.5)	3	(14.3)
Toplam	7	(100)	26	(100)	63	(100)	21	(100)

9 VISA suşu intraabdominal infeksiyon tanısı ile tedavi gören hastalarda, 4'er VIKNS suşu ise intraabdominal infeksiyon, deri ve yumuşak doku infeksiyonu, kemik eklem infeksiyonu tanısı ile tedavi gören hastalardan izole edilmiştir (Tablo-11).

Tablo 12. Hastaların İnfeksiyon Tanıları ile İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Vankomisin Orta Duyarlılığı Arasındaki İlişki

Tanı	VSS		VIS		p
	n	(%)	n	(%)	
İntraabdominal infeksiyon	11	(45.8)	13	(54.2)	0.16
Diğer infeksiyonlar	59	(63.4)	34	(36.6)	
Deri ve yumuşak doku infeksiyonu	29	(82.9)	6	(17.1)	< 0.001
Diğer infeksiyonlar	41	(50.0)	41	(50.0)	
Kemik ve eklem infeksiyonu	4	(26.7)	11	(73.3)	< 0.001
Diğer infeksiyonlar	66	(64.7)	36	(35.3)	
Nozokomiyal pnömoni	14	(58.3)	10	(41.7)	1.00
Diğer infeksiyonlar	56	(60.2)	37	(39.8)	

Kemik ve eklem infeksiyonu tanısı ile tedavi gören hastalardan izole edilen 15 stafilokok suşunun 11 (%73.3)'inin VIS olduğu saptanmıştır. Bu suşların izole edildiği hastalar diğer infeksiyonları olan hastalarla karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$) saptanmıştır (Tablo-12). Bu hastalarda saptanan 9 (%81.8) VIS suşunun ayaktan hastalara ait örneklerden izole edildiği bulunmuştur.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen stafilokok suşlarında ise vankomisin duyarlılığı diğer infeksiyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo-12). Deri ve yumuşak doku infeksiyonu nedeni ile tedavi gören hastalarda glikopeptid kullanım öyküsü de azdı (%77.1, $p < 0.001$).

117 metisiline dirençli stafilokok suşunun 18'i YBÜ'de yatan hastalardan izole edilmiştir. 18 stafilokok suşunun 15'inin VIS olduğu bulunmuştur (Tablo-13). Bu durum istatistiksel olarak değerlendirildiğinde YBÜ'de diğer kliniklere göre vankomisine orta düzeyde dirençli suş saptama oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%83.3, $p < 0.001$, Tablo-14).

Tablo 13. Yatan ve Ayaktan İzlenen Hastalardan İzole Edilen VISA ve VIKNS Suşlarının Dağılımı

Klinik	VSSA		VISA		VSKNS		VIKNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cerrahi (n=36)	1	(14.3)	2	(7.7)	28	(44.4)	5	(23.8)
Dahiliye (n=11)	—	—	2	(7.7)	6	(9.5)	3	(14.3)
YBÜ (n=18)	1	(14.3)	11	(42.3)	2	(3.2)	4	(19.0)
Ortopedi (n=5)	—	—	1	(3.8)	3	(4.8)	1	(4.8)
Göğüs Hastalıkları (n=2)	—	—	2	(7.7)	—	—	—	—
Nöroloji-Nöroşirürji (n=10)	1	(14.3)	—	—	5	(7.9)	4	(19.0)
Sualtı Hekimliği (n=3)	—	—	1	(3.8)	2	(3.2)	—	—
Poliklinik (n=32)	4	(57.1)	7	(26.9)	17	(27.0)	4	(19.0)
Toplam	7	(100)	26	(100)	63	(100)	21	(100)

Tablo 14. Yatan ve Ayaktan İzlenen Hastalardan İzole Edilen Stafilokoklar ile Vankomisin Duyarlılığı Arasındaki İlişki

Tanı	VSS		VIS		P
	n	(%)	n	(%)	
Cerrahi	29	(80.6)	7	(19.4)	< 0.001
Diğer klinikler	41	(50.6)	40	(14.9)	
Dahiliye	6	(54.5)	5	(45.5)	0.75
Diğer klinikler	64	(60.4)	42	(39.6)	
YBÜ	3	(16.7)	15	(83.3)	<0.001
Diğer klinikler	67	(67.7)	32	(32.3)	
Poliklinik	21	(65.6)	11	(34.4)	0.52
Diğer klinikler	49	(57.6)	36	(42.4)	

Cerrahi kliniklerdeki hastalardan izole edilen stafilokok suşlarının vankomisine duyarlılığı diğer kliniklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo-14). Diğer kliniklerle karşılaştırıldığında cerrahi kliniklerde istatistiksel olarak değerlendirildiğinde glikopeptid kullanım öyküsü azdı (%72.2, $p=0.015$).

Tablo 15. VISA ve VIKNS Suşlarının İzole Edildikleri Örneklerle Göre Dağılımı

Örnek	VSSA		VISA		VSKNS		VIKNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Deri ve yumuşak doku örnekleri (n=39)	6	(85.7)	6	(23.1)	23	(36.5)	4	(19.0)
Endotrakeal aspirat (n=18)	—	—	13	(50.0)	4	(6.3)	1	(4.8)
Damar içi kateter ucu (n=29)	—	—	2	(7.7)	17	(27.0)	10	(47.6)
Vücut sıvıları (n=10)	—	—	3	(11.5)	5	(7.9)	2	(9.5)
Balgam (n=6)	1	(14.3)	1	(3.8)	3	(4.8)	1	(4.8)
Apse (n=7)	—	—	—	—	6	(9.5)	1	(4.8)
Kan (n=6)	—	—	—	—	4	(6.3)	2	(9.5)
İdrar (n=1)	—	—	—	—	1	(1.6)	—	—
Burun sürüntüsü (n=1)	—	—	1	(3.8)	—	—	—	—
Toplam	7	(100)	26	(100)	63	(100)	21	(100)

Tablo 16. Suşların Vankomisin Duyarlılığı ile İzole Edildikleri Klinik Örnekler Arasındaki İlişki

Örnek	VSS		VIS		P
	n	(%)	n	(%)	
Endotrakeal aspirat	4	(22.2)	14	(77.8)	< 0.001
Diğer örnekler	66	(66.7)	33	(33.3)	
Kateter	17	(58.6)	12	(41.4)	1.00
Diğer örnekler	53	(60.2)	35	(39.8)	
Vücut sıvıları	5	(50.0)	5	(50.0)	0.52
Diğer örnekler	65	(60.7)	42	(39.3)	

Endotrakeal aspirat, MRSA suşları arasında en çok VISA izole edilen klinik örnek olmuştur. (n=13, %50.0) MRKNS suşları arasında ise en çok VIKNS kateter ucu ve doku örneklerinde saptanmıştır (Tablo-15).

Suşların vankomisine duyarlılığı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen stafilokoklarda vankomisine orta düzeyde direnç saptama oranı diğer örneklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%77.8, $p < 0.001$, Tablo-16).



Resim 1. Çalışmamızda izole edilen bir VISA suşu

TARTIŞMA

Bakteriler arasında giderek artan direnç problemi ve dirençli bakterilerle oluşan ciddi infeksiyonlar sonucunda hastalarda morbidite ve mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta ve maliyet yükselmektedir. MRSA ve MRKNS suşlarında direncin artması, özellikle yakın zamana kadar direnç gelişmesi beklenmeyen glikopeptidlere direncin görülmesi önce Japonya (8) ve ABD (34)'de, daha sonra diğer bazı ülkelerde vankomisine orta düzeyde dirençli veya direnç gösteren suşların bildirilmesi yeni antibiyotiklere gereksinim olduğunun göstergesidir (35).

Stafilokoklar spor oluşturmeyen bakteriler arasında en dayanıklı olanlardan biridir ve fizyolojik olmayan çeşitli çevresel koşullarda yaşamlarını sürdürebilirler. Kurumuş klinik materyallerden aylarca sonra bile izole edilebilirler, rölatif olarak ısıya dayanıklıdırlar ve yüksek tuz oranına sahip besiyerlerinde üreyebilirler. Dolayısıyla potent antimikrobiyal ajanların varlığına, gelişmiş sağlık koşullarına ve hastane infeksiyon kontrol önlemlerine rağmen, *Staphylococcus aureus*'un major bir insan patojeni olmaya devam etmesi şaşırtıcı değildir (62).

S.aureus suşlarında β -laktamaz üretimine bağlı penisilin direnci penisilinin kullanıma girmesinden kısa süre sonra rapor edilmiştir. XX. yüzyılın 2. yarısından itibaren yaygın olarak görülmeye başlanmıştır. Günümüzde hastane kaynaklı *S.aureus* izolatlarının %95'ten fazlası β -laktamaz üretmektedir. Ardından klinik kullanıma sunulan antistafilokoksik penisilinlere (metisilin, oksasilin, nafsilin), makrolidlere, tetrasiklinlere ve aminoglikozidlere de direnç gelişmesi ve bu dirençli suşların yayılmasıyla birlikte stafilokok infeksiyonlarının tedavisi tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiştir. CDC verilerine göre 1987–1997 arasında yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkan stafilokok infeksiyonları içinde MRSA infeksiyonlarının oranı % 20'lerden % 45'lere ulaşmıştır. Metisiline dirençli bir stafilokok infeksiyonunda kullanılabilecek antibiyotikler birçok kez sadece glikopeptidler ile sınırlı kalmaktadır. Nitekim metisiline dirençli suşlar içinde sadece vankomisine duyarlı suşların oranı da bu 10 yılda % 22.8'den % 56.2'ye yükselmiştir. Bu durum dirençle savaşı neredeyse hastanın altta yatan sorununa çare bulmaktan daha ön plana geçirmekte, bu da çeşitli maddi ve manevi olumsuzluklarla sonuçlanmaktadır (15,63).

Vankomisin, ciddi MRSA infeksiyonlarında yaygın olarak kullanılması nedeniyle başta VRE olmak üzere vankomisin ve diğer glikopeptidlere duyarlılığı azalmış stafilokok suşlarının sıklığının artmasına neden olmuştur. MIC >1 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolatlarında vankomisin ile tedavide başarısızlık ve mortalitede artış bildirilmektedir (64-66). Yüksek MIC

değerlerinin (1.5 ve 2 µg/ml gibi duyarlılık sınırındaki), düşük MIC değerleriyle kıyaslandığında, klinik başarısızlık oranlarını artırdığı gösterilmiştir (67). Vankomisin MIC düzeyi ≤ 0.5 µg/ml olan suşlar ile infekte hastalarda klinik tedavi başarısı %55.6 iken, MIC düzeyi 1-2 µg/ml olan hastalarda ancak %9.5 bulunmuştur (64). Türkiye suşlarını da içeren ve 1997-1999 yıllarındaki izolatların çalışıldığı çok merkezli bir çalışmada (SENTRY), Avrupa ülkelerinde *S.aureus* suşlarının %0.3'u için vankomisinin MIC düzeyi > 4 µg/ml, %0.1'i için teikoplaninin MIC düzeyi >16 µg/ml bulunmuştur. Bu oranlar KNS suşları için sırasıyla %2.3 ve %0.4 olarak bildirilmiştir ve VRSA suşu saptanmamıştır (68). Daha sonra 1999-2002 yıllarına ait suşların incelendiği bir Avrupa çalışmasında (EARSS) da vankomisin direncine rastlanmamış, sadece Fransa'da izole edilen 1117 MRSA suşundan 5'inin (% 0.4) vankomisine duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (69). 2003-2004 yılı yayınlarına göre ülkemizde izole edilen stafilokok suşlarında vankomisin direnci görülmemiş, MRSA suşlarının %0.3'ünün vankomisine, % 0.8'inin teikoplanine duyarlılığın azaldığı, MRKNS suşlarında ise bu oranların % 0.4 ve % 1.3 olduğu saptanmıştır (33).

Vankomisine dirençli ilk enterokok suşunun 1988'de bildirilmesi tıp dünyasında yoğun bir ilgiye neden olmuştur. Noble ve arkadaşlarının 1992'de enterokoklarda vankomisin direncinden sorumlu genlerden biri olan *vanA* genini laboratuvar ortamında enterokoklardan *S.aureus*'a aktarmayı başarmaları ilgiyle birlikte kaygı da yaratmıştır (12,59,70,71). Stafilokoklarda vankomisine direnç gelişimi, başka mikroorganizmalardan gen aktarımı veya stafilokokların diğer bazı antibiyotiklere direnç geliştirmesinde görüldüğüne benzer şekilde küçük varyant kolonilerden kaynaklanmaz. VISA suşlarındaki direnç mekanizması, *vanA* geni olmaksızın, vankomisin molekülünün hedefine ulaşmasını engelleyecek şekilde hücre duvarının kalınlaşmasıdır (43,72,73). Farklı yedi ülkeden 16 VISA izolatıyla yapılan bir çalışmada, bu izolatların 10-84 gün antibiyotiksiz ortamda pasajlanmaları sonrası vankomisin MIC değerlerinin düştüğü ($MIC < 4$ µg/ml) gözlenmiştir. Dolayısıyla hücre duvarı kalınlaşmasının, klinik VISA suşlarında yaygın bir fenotipik özellik olduğu ve *S.aureus* suşlarında fenotipik bir belirleyici faktör olabileceği belirtilmektedir (74).

Stafilokoklarda glikopeptid duyarlılığında azalma, yaygın glikopeptid kullanımının direnç seçilimine neden olmasına bağlıdır (59). Nitekim, in vitro koşullarda vankomisin konsantrasyonunun giderek artırılması ile VRSA mutantları elde edilebilmektedir (75). Yine bunu destekler şekilde, bugüne kadar izole edilmiş olan VISA suşlarının hemen tamamı, son 3-6 ay içinde uzun süreli (6-18 hafta) vankomisin tedavisi gören hastalardan izole edilmiştir (76). Nozokomiyal KNS suşları arasında glikopeptid duyarlılığında azalma gösteren suşlara rastlanmaktadır. Bu direnç in vitro olarak glikopeptid konsantrasyonlarına maruz kalmış *S.*

epidermidis ve *S. haemolyticus* suşlarında ortaya çıkmaktadır. Teikoplanin direnci vankomisine göre daha kolay gelişmekte ve MIC değerleri daha yüksek olmaktadır. Vankomisine duyarlı, ancak teikoplanine duyarlılığı azalan suşlara giderek artan sıklıkta rastlanmaktadır. Bir çalışmada 807 nozokomiyal KNS izolatının yaklaşık %30'unda teikoplanine duyarlılığın azaldığı saptanmış ve bu suşların hepsi vankomisine duyarlı bulunmuştur. Kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen suşların daha yüksek oranda teikoplanine duyarlılığın azaldığını bildirilmiştir (77). Öksüz ve arkadaşları (78)'nin çalışmasında 49 MRSA ve 59 MRKNS suşunda vankomisine direnç saptanmamıştır. Teikoplanin direnci ise MRSA suşlarında saptanmazken, MRKNS'lerin %5'i teikoplanine dirençli bulunmuştur. Glikopeptidlerin yaygın kullanımı, tam direnç oluşturmaya bile dirençli alt grupların oluşmasına katkıda bulunmuştur (9). Ayrıca yetersiz doz nedeniyle düşük doku konsantrasyonu, diabetes mellitus, bağışıklık sisteminin baskılanması, maligniteler, son dönem böbrek yetmezliği, infeksiyon saptanmasından sekiz hafta önce geçirilmiş cerrahi müdahaleler, endokardit, apse, ortopedik cihaz infeksiyonu gibi bakteriyel yükün yüksek olduğu durumlar da bu faktörler arasında sayılmıştır (15,43,79,80). Buna karşın Brezilya'dan 4 KNS suşunda vankomisin duyarlılığında azalma bildirilmiştir ve bu vakalar sağlıklı taşıyıcılardır. İzolatların hiçbirinde *vanA*, *vanB* ve *vanC* geni saptanmamıştır; vankomisin içeren ortamda kültür sonrası hücre duvarları kalınlaşmıştır (81).

Glikopeptidler, özellikle vankomisin, 1980'lerden beri MRSA prevalansının artması ile MRSA'ya bağlı sepsis ve bakteriyemide ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Bu da glikopeptidlere duyarlılığı azalmış pek çok fenotipin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (53,82). Yakın zamandaki çalışmalar, MIC değerleri yüksek olan suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde vankomisin kullanıldığı zaman, MRSA bakteriyemisi ile ilişkili mortalitenin yüksek olduğunu göstermiştir. Takesue ve arkadaşları (83), 128 MRSA bakteriyemi atağında, 2 µg/ml MIC değeri olan suşlarla bakteriyemisi olan hastalarda mortalite %65.8; ≤ 1 µg/ml MIC değeri olan suşlarla bakteriyemisi olanlarda ise %19.5 ($p<0.001$) saptamışlardır. Ayrıca glikopeptidlerin etkinliğini, bakteriyemide, 2 µg/ml MIC değerli suşlarla infekte hastalarda, ≤ 1 µg/ml MIC değeri olan suşlarla infekte hastalara oranla, anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Bakteriyemilerde 2 µg/ml MIC değeri olan MRSA'ların izole edilmesi durumunda; diğer infeksiyon bölgelerine göre daha yüksek insidans, vankomisin tedavisi ile daha düşük tedavi başarısı ve kötü prognoz gibi birçok özellik doğrulanmıştır. MIC değeri ≥ 2 µg/ml olduğunda standard vankomisin uygulama dozlarının ideal farmakokinetik değerleri yakalayamadığı da bildirilmiştir (84). Vankomisin

için MIC duyarlılık sınırı-kırılma noktası (“breakpoint”) yakın zamanda 2 µg/ml’ye indirilmiştir (85).

Türkiye’de ise glikopeptid antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin) klinik kullanıma sırasıyla 1994 ve 1996’da girmiştir. Bu tarihten sonra metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmışlardır. Bu ilaçlara karşı duyarlılığın azalması tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır. Çalışmamızda klinikte sık kullanılan bir glikopeptid antibiyotik olan vankomisine orta düzeyde dirençli stafilokok suşlarının ortaya çıkmış olması, dikkatle takip edilmesi gereken bir durumdur.

h-VISA suşları ilk kez Japonya’dan rapor edildikten sonra, birçok ülkeden bu konuyla ilgili geriye dönük epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır ve dünyanın çeşitli yerlerinden VISA ve h-VISA suşları bildirilmiştir. Çalışmalarda kullanılan yöntemlerin farklılığı, h-VISA suşlarının prevalanslarının karşılaştırılmasında zorluklar yaşanmasına neden olmaktadır. Song ve arkadaşları (86) tarafından, 12 Asya ülkesindeki merkezlerden toplanan 1357 MRSA suşuyla yapılan çalışmada ise, 347 suş (%25.6), 4 µg/ml vankomisin içeren BHI agar plaklarında ürerken, bunlardan 58 (%4.3)’i h-VISA olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda h-VISA oranları ülkelere göre Japonya’da %8.2, Hindistan’da %6.3, Güney Kore’de %6.1, Filipinler’de %3.6, Vietnam’da %2.4, Singapur’da %2.3 ve Tayland’da da %2.1 olarak bulunmuş, Çin, Endonezya, Suudi Arabistan, Sri Lanka ve Tayvan’da h-VISA kökeni saptanamamıştır. VISA ve VRSA suşuna rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Malloval ve arkadaşları (87), Belçika’da hospitalize hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole ettikleri 455 MRSA suşuyla yaptıkları çalışmada suşların E-Test® yöntemiyle vankomisin MIC değerlerini araştırmışlar, çalışma sonucunda VISA izolatlarına rastlamadıklarını ancak popülasyon analiziyle 3 tane (%0.7) h-VISA suşu saptadıklarını bildirmişlerdir. Belçika’da yapılan başka bir çalışmada ise incelenen 1000’den fazla MRSA arasında sadece bir VISA ve beş h-VISA suşu saptanmıştır. Güney ve Kuzey Amerika ülkelerinin katıldığı altı yıllık bir VISA tarama çalışmasında ise toplam 427 MRSA suşu içinde Brezilya’dan 1, Arjantin’den 2 ve ABD’den de 9 h-VISA suşu bildirilmiştir (88). h-VISA suşlarının prevalansı Avrupa ülkelerinden İtalya, Almanya, Fransa ve Hollanda’dan sırasıyla %1.1, %0.21, %0.6, %6, Tayland ve Kore’den ise %1.93 ve %0.54 olarak bildirilmiştir. Japonya’da 1991-1998 arasında 978 MRSA suşunun 23’ü (%2.4) VISA olarak saptanmıştır. Kore’de de vankomisin tedavisine rağmen ölümle sonlanan bir VISA infeksiyonu olgusu bildirilmiştir (89,90).

Hiramatsu ve arkadaşları (55) sekizi üniversite hastanesi olmak üzere 203 hastaneden, 1149 MRSA izolatında yaptıkları çalışmada, üniversite hastanelerinde h-VISA prevalansını %9.3, diğerlerinde ise %1.3 olarak bulmuşlardır. Fransa’da yapılan bir çalışmada, 30 izolattan

hiçbirinde VISA suşu saptanmamış, yine aynı ülkeden yapılan başka bir çalışmada, 1983-2002 yılları arasında toplanan 1445 MRSA izolatından sadece biri VISA olarak saptanmıştır (91,92). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise 99 *S.aureus* suşu içinde sadece 1 adet h-VISA saptanmıştır (93). Avrupa genelinde, 20 üniversite hastanesinden, 302 MRSA izolatında yapılan prevalans araştırmasında ise h-VISA ya da VISA suşu saptanmamıştır (94). İtalya'da 179 MRSA suşundan 2 (%1.1)'si; Tayland'da ise 155 MRSA suşundan 3 (%1.9)'ü h-VISA olarak bulunmuştur (90,95). h-VISA'nın klinik önemi tartışmalıdır. İlk h-VISA izolatı 1997'de Japonya'dan bildirilmiştir, o zamandan beri %0 ile %50 arasında tüm dünyadan bildirilmektedir (96). Fakat yapılan araştırmalar bunların VISA öncülleri olduğunu ve derin yerleşimli infeksiyon tedavilerini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Bir glikopeptid antibiyotikle tedavinin başarısız olduğu durumlarda h-VISA varlığından şüphelenilerek ileri araştırmalar yapılmalıdır (49,57,97).

Ülkemizde çeşitli hastanelerde izole edilmiş stafilocoklarda vankomisin direncinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Yurdumuzda ilk kez Gülay ve arkadaşları (98)'nin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde klinik örneklerden izole ettikleri 95 MRSA suşunda vankomisin direncini araştırdıkları çalışmada, mikrodilüsyon yöntemi ile suşların 5'inde (%5.3) vankomisine duyarlılığında azalma (MIC: 8 µg/ml) saptamışlardır. Ankara'dan Sancak ve arkadaşları (51)'nin çalışmasında, klinik örneklerden izole edilen 256 MRSA izolatı değerlendirilmiş; makro E-Test® ve 4 µg/ml vankomisin içeren BHI agar (BHI-V4) tarama yöntemleriyle izolatların 46 (%17.9)'sı h-VISA olarak tespit edilmiş ve bu suşlar popülasyon analizi ile de doğrulanmıştır.

İstanbul'dan Nakipoğlu ve arkadaşları (99), klinik örneklerden ve sağlık çalışanlarının el kültürlerinden izole edilen 81'i *S.aureus*, 54'ü KNS olmak üzere toplam 135 metisiline dirençli ve duyarlı stafilocok suşunda yaptıkları çalışmada, *S.aureus* suşlarından sadece birinde teikoplanine azalmış duyarlılık tespit etmiş; buna karşın altı KNS suşunda hem vankomisin hem de teikoplanine, bir KNS suşunda da sadece vankomisine heterojen direnç bildirmişlerdir. Sumbül ve arkadaşları (100), çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 39 *S.aureus*, 60 KNS suşunun E-Test® yöntemi ile vankomisin MIC değerlerini 0.125-4 µg/ml arasında bulmuşlardır. Aktaş ve arkadaşları (101) da 100 stafilocok suşunda agar dilüsyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada vankomisine direnç saptamamışlardır. Ögünç ve arkadaşları (102), kan kültürlerinden izole edilen 100 *S.aureus* suşu ile yaptıkları çalışmada MRSA oranını %38 olarak bulmuşlar, suşların hiçbirinde E-Test® yöntemiyle vankomisin direnci saptamamışlardır.

Diler ve arkadaşları (103), hastane ve toplum kaynaklı değişik örneklerden izole ettikleri 252 stafilokok suşuyla yaptıkları çalışmada mikrodilüsyon yöntemiyle vankomisin duyarlılığını araştırmışlar ve vankomisine karşı direnç saptamadıklarını bildirmişlerdir. Aslan ve arkadaşları (104) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 90 *S.aureus* suşunun 27'sinin (%30) metisiline dirençli olduğunu, dirençli suşlarda disk difüzyon yöntemiyle vankomisine direnç saptamadıklarını belirtmişlerdir. Arslan ve arkadaşları (105), Kurultay ve arkadaşları (106), Sönmez ve arkadaşları (107), Ulusoy ve arkadaşları (108), *S.aureus* suşlarında vankomisin direnci saptamadıklarını belirtmişlerdir. Güleroglu ve arkadaşları (109), önemli bir kısmını yara-apse, kan ve trakeal aspirat kültürlerinden izole ettikleri 80 MRSA suşuyla yaptıkları çalışmada, E-Test® ile suşların vankomisin MIC aralığını 0.5-4 µg/ml olarak bulmuşlar ve vankomisine dirençli suş saptamamışlardır. Ülkemizde vankomisin direnci saptanmamıştır. Bugüne değin dünyada toplam 7 VRSA suşu bildirilmiştir (53).

Çalışmamızda incelenen tüm suşlar değerlendirildiğinde, vankomisin için 70'inin MIC değerleri duyarlı aralıkta iken, 47'sinin MIC değerinin orta düzeyde dirençli olduğu saptanmıştır. Tablo-5 incelendiğinde 33 MRSA'dan 26'sinin MIC aralığının 4-8 µg/ml ve 84 MRKNS'den 21'inin 8-16 µg/ml olduğu görülmektedir. Bu değerler CLSI önerilerine göre orta derecede duyarlı ("intermediate") grubuna girmektedir (58). Çalışmamızda incelenen suşların hiçbirinde vankomisin için dirençli düzeyde MIC değeri saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalar, VISA ve h-VISA suşlarının neden olduğu infeksiyonların gelişiminde, bazı risk faktörlerinin varlığını işaret etmektedir. Glikopeptidlerin yaygın kullanımıyla seçici baskı, vankomisinin düşük doku konsantrasyonlarının olması, vankomisin tedavi başarısızlıkları; diyabet, immünoşüpresyon, malignite, son dönem böbrek yetmezliği gibi altta yatan hastalıklar; h-VISA tespit edilmeden önceki sekiz hafta içinde cerrahi operasyon geçirmiş olmak; endokardit, derin apseler ve ortopedik alet ile ilişkili infeksiyonlar gibi yüksek bakteri yükü barındıran infeksiyonlar, tanımlanmış risk faktörlerindendir (49,74,79,80).

Çalışmamızda da, VIS olarak tanımlanan suşların izole edildiği hastalar incelendiğinde, son 3 ay içinde glikopeptid kullanımı, hastanede ve YBÜ'de yatış öyküsü ve bazılarının büyük cerrahi girişimler geçirdiği saptanmıştır. Hastalardan izole edilen suşlar büyük oranda antibiyotik kullanımının ve cerrahi invazif işlemlerin sık uygulandığı YBÜ'den ve cerrahi kliniklerden gelen materyallerden elde edilmiştir.

Çalışmamızda VIS suşlarının izole edildiği dönemde hastalarda var olan infeksiyon kliniği araştırıldığında intraabdominal infeksiyon %27.7, nozokomiyal pnömoni %21.3, kemik ve eklem infeksiyonu %23.4, deri ve yumuşak doku infeksiyonu %12.8 bulundu.

İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu tanımlar arasında kemik ve eklem infeksiyonu anlamlı bulundu. Bu hastaların çoğunluğunu cerrahi öyküsü ve uzun süre glikopeptid kullanımı olan kronik osteomyelit hastaları oluşturmaktaydı.

Ülkemizde Ege Üniversitesi'nde VISA'lar için oran %1.3, h-VISA ve VRSA'lar için ise %0 iken, Ankara'da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde h-VISA oranı %17.96 bulunmuş, VISA ve VRSA kökeni saptanamamıştır (110,111). Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 120 *S.aureus* suşunda 2 h-VISA saptanmış, h-VISA oranı için % 1.7 olarak bulunmuştur. VISA ve VRSA saptanamamıştır (54). Benzer şekilde dünyadan bildirilen prevalans oranları da, bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bunun nedenlerinden biri tarama ve tanı için kullanılan yöntemlerin çalışmalar arasında farklılıklar olmasıdır.

Hücre duvarı kalınlaşmasına bağlı gelişen VISA suşlarından daha çok, *vanA* geni nedeniyle ortaya çıkan vankomisine yüksek düzeyde dirençli suşların yayılımı açısından daha tehlikeli oldukları söylenmektedir. VISA suşlarındaki direnç mekanizmasında bu kadar yüksek düzeyde MIC değeri (32 µg/ml) saptanamamaktadır. Bunun nedeni, bakterilerin enerji tüketmesidir. Yüksek miktarda peptidoglikan tabakanın üretilmesi için çok fazla enerji gereksinimi olmaktadır. Bu da VISA suşlarında biyolojik sınırlamalara girmek zorunda kalmalarına yol açmakta ve direnç belli bir düzeyde kalmaktadır. *VanA* genine bağlı direnç ise dünyada kolaylıkla yayılmış olan enterokoklarda olduğu gibi, ekolojik ve epidemiyolojik olarak oldukça avantajlıdır. Aynı zamanda *vanA* operonunun sadece glikopeptidlerin ortamda bulunduğu durumlarda indüklenmesi; ortamda antibiyotik yok iken aktive olmaması da önemli enerji tasarrufu sağlamaktadır (61,112).

VISA suşları ile oluşan infeksiyonların tedavisinde vankomisinin kullanımı ve tedavi başarısı henüz tam olarak netleşmemiştir. Ciddi MRSA infeksiyonları; kötü sonuçlar, farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) hedeflere ulaşamadığına ve direnç artışına dair kanıtların artmasına rağmen vankomisin ile tedavi edilmeye devam edilmektedir (85). Ancak bir antibiyotiğin kullanılabilirliği, aşırı antibiyotik kullanımı ile hızlanan bir süreç olan hedef organizma tarafından direnç gelişimine bağlı olarak azalır. Bazı çalışmalarda, VISA ve h-VISA arasında, uzun süre vankomisine maruz kalma sonucu h-VISA kökenlerinin VISA'ya dönüşmesi gibi önemli bir ilişki bulunmaktadır. VRSA'nın ortaya çıkışı dirençli mikroorganizmaların yayılmasını önlemek ve antimikrobiyal ajanların uygun olarak kullanımını sağlamak için hastane kontrol programlarına duyulan ihtiyacı bir kez daha gözler önüne sermiştir (43).

SONUÇ

Büyük ölçüde MRSA infeksiyonlarına karşı ampirik veya direkt tedavi olarak vankomisin kullanımı, 1980'lerden bu yana dünya genelinde dramatik olarak artmıştır. Kısıtlı seçeneklerle, klinisyenler ciddi MRSA infeksiyonlarına yaklaşımda tek başına vankomisine güvenmiş ve *S.aureus* da vankomisin direnci olmayan anlamlı bir dönemin tadını çıkarmıştır. Hatta günümüzde, piyasaya çıkışından 5 dekad sonra bile *S.aureus* suşları arasında, mikrobiyolojik olarak tanımlanan vankomisin direnci nadir olmaya devam etmiştir. Ancak, vankomisinin MRSA'yı içeren *S.aureus* suşlarına karşı etkinliğini kaybettiği netleşmektedir. Bu durum; MRSA ile infekte hastalarda mortalitenin artması ve *S.aureus*'ta vankomisin heterorezistansı ile oluşan vankomisin etkinliğindeki azalma ile gösterilmiştir (45).

Stafilokoklarda orta düzeyde glikopeptid direncinin taranması ve doğrulanması için kullanılacak ve tüm dünyada kabul görmüş bir yöntemin geliştirilebilmesine gereksinim vardır. Bu yöntemler geliştirilene kadar da, glikopeptid tedavisine yanıt vermeyen ya da VIS gelişimi için risk taşıyan hastalardan izole edilenler olmak üzere, tüm stafilokoklarda bu direncin varlığı konusunda dikkatli olunması gerektiği söylenebilir. Direnci saptadıktan sonra izolasyon ve korunma da çok önemlidir. Direnci saptamadaki amaç, hastayı uygun şekilde tedavi etmek olmasının yanı sıra yayılımını da önlemek olmalıdır. Bilindiği gibi bu direnç kişilerin elleri, burun taşıyıcılığı, aletler gibi çeşitli faktörlerle hastalar arasında yayılabilir. Bu konuda CDC gibi kuruluşların önerilerini dikkate almak gerekir.

Son yıllardaki verilere göre hem *S.aureus* hem de KNS suşlarında vankomisin MIC değerleri gittikçe yükselmektedir. VISA suşlarının dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilmesi, rasyonel antibiyotik kullanımı ilkelerine tam olarak uyulmayan ülkemizde böyle bir tehlikenin her zaman geçerli olduğunu akla getirmektedir. Çalışmamızın sonuçları en azından kendi hastanemizde metisiline dirençli stafilokokların tedavisinde glikopeptid kullanımını sorgulamamız gerektiğini göstermektedir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımları antibiyotiklere direnç gelişiminde başlıca faktördür. Zamanla toplum içinde dirençli kökenlerin oluşturduğu infeksiyonların artması, sağaltımın hem maliyetini artırmakta, hem de zorlaşmasına neden olmaktadır. Dünya çapında giderek artan sıklıkta bildirilmeye başlanan h-VISA, VISA ve VRSA suşları ülkemizde de yakın bir gelecekte görülecek direnç gelişiminin ilk uyarılarını vermektedir. Sonuç olarak bu seçkin antibiyotiğin kullanımında özenli olunması ve gerek tedavi öncesi, gerekse tedavi sırasında hastaların mikrobiyolojik yönden yakın izlemi önemli ve gereklidir.

Çalışmaya Ocak 2011- Nisan 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli örneklerden izole edilmiş 33 adet MRSA ve 84 adet MRKNS suşu, gelen örnek ve gönderen klinik ayırt edilmeksizin rastgele olarak seçilmiştir. Bunlara vankomisin agar tarama ve E-Test® yöntemiyle vankomisin MIC değerleri araştırılmıştır. Vankomisin tarama agarda üreyen stafilokok suşları VIS ve VRS yönünden değerlendirmeye alınmıştır.

Sunulan çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan ikinci vankomisine dirençli stafilokok taramasıdır; ilki 2005 yılında yapılmıştır ve o çalışmada vankomisin direnci saptanmamıştır (113). 117 stafilokok suşun çalışıldığı bu çalışmada ise 47 (%40.1) suşun vankomisine orta düzeyde dirençli olduğu saptanmıştır. 33 MRSA suşunda VISA sayısı 26 (% 78.8), 84 MRKNS suşunda ise bu sayı 21 (%25) olarak bulunmuştur.

VISA oranının ülkeler arasında, hatta aynı ülkede yapılan çalışmalar arasında bile büyük farklılıklar göstermesi, stafilokoklarda glikopeptid direncini saptamada standard bir yöntemin olmamasından kaynaklanabilir. Uygulama kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle rutin laboratuvarlarda vankomisin direncinin araştırılmasında 6 µg/mL vankomisin içeren BHI agar tarama yöntemi kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin özgüllük ve duyarlılığı, maliyeti yüksek olan E-Test® yöntemine göre oldukça düşüktür. Altın standard olarak kabul edilen popülasyon analizi yönteminin ise rutin laboratuvarlarında uygulanması oldukça zordur. Sonuç olarak ülkemizdeki stafilokok izolatlarında vankomisine direnç durumunun belirlenmesi için standard yöntemlerin kullanıldığı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Tedavi başarısızlığı ve hastane salgınları potansiyeli olan VISA/h-VISA suşlarının araştırılması için, özellikle MRSA izolatlarının sistematik olarak taranması faydalı olacaktır. Uygunsuz veya yetersiz antibiyotik tedavisi duyarlı kommensal bakterileri uzaklaştırarak MRSA gelişimini teşvik eder. Antibiyotik tedavisinin stafilokok yayılmasını kolaylaştırdığına dair kanıtlar in vitro çalışmalara dayalıdır. Antibiyotik kullanımının yoğun olduğu ülkelerde MRSA enfeksiyon hızları da yüksek olma eğilimindedir. Buna karşın MRSA enfeksiyonun düşük olduğu ülkelerde (kuzey Avrupa ülkeleri) en düşük antibiyotik kullanımları rapor edilmektedir (114). Genel kabul edilen bir düşünce antibiyotik kullanımının ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasında kuvvetli bir seçici özelliği olduğu yönündedir. Dirençli bakterilerin yayılmasını önlemek için el hijyeni, temas önlemleri, çevre dekontaminasyonu ve taşıyıcıların saptanması için aktif sürveyans kullanılabilir (115).

Vankomisin MIC değerindeki küçük değişiklikler bile klinik olarak anlamlı olabileceğinden, vankomisin MIC’i duyarlılık sınırını geçtiğinde, olası tedavi başarısızlığını önlemek için alternatif tedaviler önerilmektedir. Bununla beraber vankomisin ciddi stafilokoksik hastalıkların tedavisinde dikkatli kullanılmalı ve MIC her zaman rapor edilmelidir. Vankomisin için, ulaşılabilir FK/FD hedeflere dayanan ve güçlü MIC testlerinin kullanıldığı daha iyi sonuç verileri, acil olarak gereklidir (85).

KAYNAKLAR

1. Bulger RJ, Sherris JC. Decreased incidence of antibiotic resistance among *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1968; 69: 1099–108.
2. Sheagren JN, Schaberg DR. Gram-positive cocci. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1697-703.
3. Verhoef J, Fluit AC, Schmitz FJ. Staphylococci and other Micrococcaceae. In: Cohen J, Powderly WG, Berkeley SF, et al. eds, *Infectious Diseases*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2004: 2119-32.
4. Brumfitt W, Hamilton-Miller J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1989; 320: 1188-96.
5. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 3): 165-70.
6. Duckwort GJ, Lothian JL, Willams JD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of an outbreak in a London teaching hospital. *J Hosp Infect* 1988; 11: 1-15.
7. Cengiz AT. *Staphylococcus*. In: Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş kitabevi, 1999: 339–46.
8. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-6.
9. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 493-501.
10. Ploy MC, Grelaud C, Martin C. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351: 1212.
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 565-7.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 902.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-New York. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 322-3.

14. Moreillon P, Que Y, Glauser MP. Staphylococcus aureus (including staphylococcal toxic shock). In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2321-51.
15. Becker K, von Eiff C. Staphylococcus, Micrococcus and other catalase-positive cocci. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington, DC: ASM Press, 2011: 308-30.
16. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 4. baskı. İzmir: Barış Yayınları 2004: 495-6.
17. Hajek V, Meugnier H, Bes M, et al. Staphylococcus saprophyticus subs. Bovis subs. nov. isolated from bovine nostrils. *Int. J Syst. Bacteriol.* 1996; 46: 792-6.
18. Dündar V, Dündar DÖ. Stafilokokklar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 3. baskı. 2008: 2065-77.
19. Washington DC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2006: 624-62.
20. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. St. Louis: Mosby, 2002: 285-92.
21. Tünger A. Staphylococcus aureus: mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. *Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 9-68.
22. Baird D. Staphylococcus: cluster-forming Gram-positive cocci, In: Collee JG, Fraser AG, Marmion BP, Simmons A, eds. *Mackie&McCartney Practical Medical Microbiology*. 14th ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 245-61.
23. Shulman ST. Staphylococci, staphylococcal disease, and toxic shock syndrome. In: Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR, eds. *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 505-14.
24. Boyle Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87(1): 3-9.
25. Balaban N, Rasooly A. Staphylococcal enterotoxins. *Int J Food Microbiol* 2000; 61(1): 1-10.
26. Cohen ML. Staphylococcus aureus: biology, mechanisms of virulence, epidemiology. *J Pediatr* 1986; 108: 796-9.

27. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC. Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-tissue Infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406
28. Usluer G. Staphylococcus aureus'un neden olduğu infeksiyonlar. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, eds. *Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2004: 39-54
29. Benfield T, Espersen F, Frimodt-Moller NN, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, Skov R, Westh H, Skinhoj P. Increasing incidence but decreasing in hospital mortality of adult Staphylococcus aureus bacteraemia between 1981 and 2000. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 257-63.
30. Cosgrove SE, Fowler Jr VG. Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 386-93
31. Noble WC. Staphylococcus disease. In: Collier L, Balows A, Tenover FC, eds. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. New York: Oxford University Press, 1998: 231-56.
32. Akova M, Şardan YÇ. İnfektif endokardit. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2065-77.
33. Derbentli Ş. Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *Ankem Derg* 2005; 19(Ek 2): 53-77.
34. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agent Chemother* 2004; 48(1): 275-80.
35. Kaptan F. Yeni antimikrobikler ve klinik uygulamaları: yeni antibakteriyeller ve klinik kullanımı. In: Saltoğlu N, Sakarya S, eds. *14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (25-29 Mart 2009, Antalya) Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2009: 100-8.
36. Sancak B. Staphylococcus aureus'ta metisilin ve vankomisin direnci. *Hacettepe Tıp Derg* 2007; 38: 127-34.
37. Eraksoy H. Antibiyotik direnci ve direnç mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi* 2011; 4(1): 1-14.

38. Kayaalp SO, ed. *Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10.baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002: 182–426.
39. Climo MW, Archer GL, Monroe S. Vancomycin-resistant Gram-positive pathogens: potential approaches for prevention and control. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 169-85.
40. Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gerard A (Söyletir G, Bal Ç, Gür D, Willke Topçu A, çevirenler). *Antibiyotik Duyarlılık Testinden Reçeteye*. 2. baskı. İstanbul: bioMerieux Yayınları, 2003: 78–83.
41. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Asya Mikrobiyoloji. 4. baskı. İzmir: Asya Tıp Kitabevi, 2005: 54.
42. Arman D. Glikopeptidler, streptograminler ve lipopeptidler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 326-37
43. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 147–55.
44. Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 539-45.
45. Sakoulas G, Moellering RC. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 360–7
46. Rahman M. Alternatives to vancomycin in treating methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 325-8.
47. Hanaki H, Hososaka Y, Yanagisawa C, et al. Occurrence of vancomycin-intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Infect Chemother* 2007; 13: 118-21.
48. Lassence A, Hidri N, Timsit JF, et al. Control and outcome of a large outbreak of colonization and infection with glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 170-8.
49. Ariza J, Pujol M, Cabo J, et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet* 1999; 353:1587-8.
50. Howe RA, Wootton M, Bennett PM, et al. Interactions between methicillin and vancomycin in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains displaying different phenotypes of vancomycin susceptibility. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3068-71.

51. Sancak B, Erciş S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu S, Hascelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 519-23.
52. Maor Y, Rahav G, Belausov N, Ben-David D, Smollan G, Keller N. Prevalence and characteristics of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care center. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1511-4.
53. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 398-408.
54. Güneş H. *Metisiline Dirençli Stafilokoklarda Glikopeptid Antibiyotiklere Duyarlılık Durumunun Araştırılması* [Uzmanlık Tezi]. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2008.
55. 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. *Lancet* 1997; 350: 1670–73.
56. Bert FJ, Clarissou F, Durand D, Delefosse C, Chauvet P, Lefebvre N, *et al.* Prevalence, molecular epidemiology, and clinical significance of heterogeneous glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5147–52.
57. Moore MR, Perdreau-Remington F, and Chambers HF. Vancomycin treatment failure associated with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a patient with endocarditis and in the rabbit model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1262–66.
58. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement*. M100-S20. Wayne, PA: CLSI, 2010.
59. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, *et al.* Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1020-7
60. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory capacity to detect antimicrobial resistance. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 48: 1167-71.
61. Walsh TR, Bolmstr.m A, Qwarnstr.m A, *et al.* Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2439-44.

62. Kutlu SB, Yaşar KK, Şengöz G, Berzeg D, Yıldırım F, Nazlıcan Ö. Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci ve E-Test ile vankomisin MİK değerlerinin araştırılması. *Haseki Tıp Bül* 2007; 45(4): 213-7.
63. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med* 1998; 339(5): 520–31.
64. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2398-402.
65. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, *et al.* Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant Staphylococcus aureus is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1700-5.
66. Soriano A, Marco F, Martínez JA, *et al.* Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193–200.
67. Bland CM, Porr WH, Davis KA, Mansell KB. Vancomycin MIC susceptibility testing of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates: a comparison between Etest® and an automated testing method. *South Med J* 2010; 103: 1124-8.
68. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, *et al.* SENTRY Participants Group. 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 Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 114-32
69. Tiemersma EW, Bronzwaer SLAM, Lyytikäinen O, *et al.* Methicillin resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(9): 1627-34.
70. Başustaoğlu A. Antibiyotiklere direnç□ mekanizmaları ve çözüm önerileri: Glikopeptidlere direnç. *Hastane İnfeksiyon Derg* 2001; 5: 202-9.
71. Tenover FC. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: a perfect but geographically limited storm? *Clin Infect Dis* 2008; 46: 675-7.
72. Appelbaum PC, Bozdoğan B. Vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. *Clin Lab Med* 2004; 24: 381-402.
73. Rehm SJ, Tice A. Staphylococcus aureus: methicillin-susceptible S.aureus to methicillin-resistant S.aureus and vancomycin-resistant S.aureus. *Clin Infect Dis* 2010; 51(Suppl 2): S176-82.

74. Cui L, Ma X, Sato K, *et al.* Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2003; 41(1): 5-14.
75. Daum RS, Gupta R, Sabbagh R, Milewski WM. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates with decreased susceptibility to vancomycin and teicoplanin: isolation and purification of a constitutively produced protein associated with decreased susceptibility. *J Infect Dis* 1992; 166: 1066-72.
76. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 108-15.
77. Bertin M, Muller A, Bertrand X, Cornette C, Thouverez M, Talon D. Relationship between glycopeptide use and decreased susceptibility to teicoplanin in isolates of coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 375-9.
78. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları. *Ankem Derg* 2009; 23: 71-7.
79. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38(3): 448-51.
80. Howden BP, Ward PB, Charles PG, *et al.* Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38(4): 521-8.
81. Palazzo IC, Araujo ML, Darini AL. First report of vancomycin-resistant staphylococci isolated from healthy carriers in Brazil. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 179-85.
82. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1303-04.
83. Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, Ichiki K, *et al.* Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 µg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. *J Infect Chemother* 2011; 17: 52-57
84. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschahfer JC, *et al.* Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 325-7.

85. Gould IM, Cauda R, Esposito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37(3): 202-9.
86. Song JH, Hiramatsu K, Suh N, Ko KS, Ito T, Kapi M, Kiem S, *et al.* Emergence in Asian countries of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (12): 4926–8.
87. Malloval FO, Carricajo A, Delavenna F, *et al.* Detection of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a French hospital. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 459-61.
88. Ruef C. Epidemiology and clinical impact of glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infection* 2004; 32: 315-27.
89. Griethysen AV, Veen AV, Buiting A, Walsh T, Kluytmans J. High percentage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibility to glycopeptides in the Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 2487-91.
90. Trakulsomboon S, Danchaivijitr S, Rongrungruang Y. First report of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Thailand. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 591-5.
91. Bobin-Dubreux S, Reverdy ME, Nervi C, *et al.* Clinical isolate of vancomycin-heterointermediate *Staphylococcus aureus* susceptible to methicillin and in vitro selection of a vancomycin-resistant derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(1): 349-52.
92. Robert J, Bismuth R, Jarlier V. Decreased susceptibility to glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 20 year study in a large French teaching hospital, 1983-2002. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(3): 506-10.
93. Kantzanou M, Tassios PT, Tseleni-Kotsovili A, Legakis NJ, Vatopoulos AC. Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (5): 729–731.
94. Schmitz FJ, Krey A, Geisel R, Verhoef J, Heinz HP, Fluit AC. Susceptibility of 302 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 20 European university hospitals to vancomycin and alternative antistaphylococcal compounds. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18(7): 528-30.
95. Marchese A, Balistreri G, Tonoli E, Debbia EA, Schito GC. Heterogeneous vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in a large Italian hospital. *J Clin Microbiol* 2000; 38(2): 866-9.

96. Musta AC, Riederer K, Shemes S, Chase P, Jose J, Johnson LB, Khatib R. Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years. *J Clin Microbiol* 2009; 1640-4.
97. Walsh TR, How RA. The prevalence and mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol* 2002; 56: 657-75.
98. Gülay Z, Atay T, Yuluğ N. *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması [Özet]. *Ankem Derg* 1998; 12 (2): 101.
99. Nakipoğlu Y, Derbentli S, Çağatay AA, Katrancı H. Investigation of *Staphylococcus* strains with heterogeneous resistance to glycopeptides in a Turkish university hospital. *BMC Infect Dis* 2005; 5(1): 31.
100. Sümbül M, Eroğlu C, Çınar T, Hökelek M, Leblebicioğlu H. Stafilocok suşlarında vankomisin ve teikoplanin duyarlılığını belirlemede buyyonda mikrodilüsyon ve E-Test yöntemlerinin karşılaştırılması, *Ankem Derg* 1998: 12-483.
101. Aktaş Z, Şalcıoğlu M, Akbulut K, Bal Ç, Anğ Ö. Stafilocoklarda fusidik asit, vankomisin ve teikoplanin etkinliğinin agar dilüsyon yöntemi ile karşılaştırılması [Özet]. In: Balç, Gür D, Söyletir G G, Sümerkan B, Dünder V, eds. 4. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler* (17-19 Mayıs 1999, İstanbul) *Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No. 37, 1999: 209.
102. Ögünç D, Çolak D, Saygan MB, Gökay S, Öngüt G, Vural T, Gültekin M. Kandan izole edilen *S.aureus* suşlarında vankomisin ve teikoplanin etkinliği. *Ankem Derg* 1999; 13(4):479-84.
103. Diler M, Kocabeyoğlu O, Birinci İ, Erdemoğlu A, Özbek A. Vankomisin ve teikoplaninin metisiline dirençli 252 stafilocok suşuna etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *Ankem Derg* 1998; 12(4): 437-41.
104. Aslan G, Seyrek A, Ulukanlıgil M, Özbilge H. Şanlıurfa yöresinde izole edilen stafilocok suşlarında metisilin direnci, *Ankem Derg* 1998; 12(4): 474-7.
105. Arslan H, Tunçbilek S, Nazlıer S. Nosokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilocoklarda glikopeptit antibiyotiklerin etkinliği [Özet]. In: Tekeli E, Willke A, eds. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (6-10 Ekim 1997, Antalya) *Kongre Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997: 784.

106. Kurultay N, Özer P, Türker M. Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok suşlarında vancomycin için makrodilüsyon, mikrodilüsyon ve E-Test yöntemlerinin karşılaştırılması [Özet]. In: Tekeli E, Willke A, eds. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (6-10 Ekim 1997, Antalya) *Kongre Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997: 479.
107. Sönmez E, Durmaz B, Çınar Y, Taştekin N, Köroğlu M. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında teikoplanin ve vankomisin in vitro aktivitelerinin karşılaştırılması [Özet]. In: Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, eds. 3. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler* (16-22 Mayıs 1997, Kuşadası) *Konferans-Simpozyum Metinleri ve Serbest Bildiri Özetleri*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No. 31, 1997: 313.
108. Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özkan F, Tünger A, Tokbaş A. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ların antibiyotik direnci [Özet]. In: Anğ Ö, Bozok-Johansson C, Söyletir G, Babacan F, Ener B, Gülen D, eds. II. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler* (2-4 Mayıs 1995, Antalya) *Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No. 21, 1995: 26.
109. Güleroğlu S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş. Metisiline dirençli stafilokoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *Ankem Derg* 2002; 16(4):457-62.
110. Yaygın YE. *Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus Kökenlerinde Vankomisin Direncinin Araştırılması* [Uzmanlık Tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2005.
111. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu Ş, Haşcelik G. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yatan hastalardan izole edilen metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında orta düzeyde vankomisin direnci prevalansı [Özet]. In: XXXI. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (19-23 Eylül 2004, Kuşadası, Aydın) *Kongre Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2004: 261.
112. Geisel R, Schmitz FJ, Fluit AC, Labischinski H. Emergence, mechanism, and clinical implications of reduced glycopeptide susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 685-97.

113. Akal D. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde Yatan Hastalardan İzole Edilen MRSA Suşlarında Vankomisine Karşı Değişik Düzeylerde Direnç Araştırması* [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2005.
114. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851-3.
115. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 347-54.



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 596

Tarih : 16.03.2011

Konu : Prof. Dr. Haluk ERAKSOY hk,

Sayın Prof. Dr. Haluk ERAKSOY
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD
Öğretim Üyesi
İlgi : 04.01.2011 tarihli 8 sayılı yazınız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıp Uzm. Öğr. Dr. Esra ÜNALCIĞEROĞLU'nun yürüteceği 2011/165-434 dosya numaralı "Stafilokoklarda Vankomisin Direncinin E-Test Yöntemiyle Araştırılması" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 21.01.2011 tarihli 02 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak