

METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIĞI, HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER*

Meltem ZENCİR¹, Alpay ARI¹, Nisel YILMAZ², Meltem AVCI¹, Şebnem ÇALIK¹,
S. Ayten COŞKUNER¹, Fatma BAL¹, Neval AĞUŞ²

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

ÖZET

Staphylococcus aureus, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilen önemli bir patojendir. Hekimler, özellikle metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sorunlar yaşamaktadır. Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarının, çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, hastaların klinik özellikleri ve prognozu etkileyen faktörlerin retrospektif olarak irdelenmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2010 - Haziran 2013 tarihleri arasında iki eğitim ve araştırma hastanesinde MRSA izole edilen 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler hasta dosyalarından ve elektronik bilgi sisteminden elde edilmiştir. MRSA suşlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri E-test yöntemiyle belirlenmiş ve duyarlılık durumları değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 51 hastanın % 62.7'sinin erkek olduğu ve % 37.3'ünün 65 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Eşlik eden hastalıklar incelenmiş; % 33.3'ünde hipertansiyon, % 27.5'inde diabetes mellitus, % 21.6'sı kronik böbrek yetmezliği, % 17.6'sında serebrovasküler hastalık, % 11.8'inde malignite saptanmıştır. Hastaların % 51'i operasyon geçirmiştir. Hastaların % 92.2'si yatan hasta olup ortalama yatış süresi 42.8 gündür. Yatış tarihinden MRSA izole edilmesine kadar geçen süre ortalama 18 gündür. Ayaktan izlenen hastaların tümü son üç ay içinde ortopedik operasyon geçirmiştir. İzole edilen suşların tümü (% 100) hastane enfeksiyonu etkeni olarak kabul edilmiştir. Suşların 18 (% 35.3)'i yara, 13 (% 25.5)'ü kan, 11 (% 21.5)'i trakeal aspirat, biri (% 2) kateter, ikisi (% 3.9) balgam, ikisi (% 3.9) ameliyat materyali, ikisi (% 3.9) idrar, biri (% 2) periton sıvısı, biri (% 2) plevral sıvıdan izole edilmiştir. Tüm MRSA suşları vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine duyarlıdır. Antibiyotiklerin MİK₅₀/MİK₉₀ değerleri vankomisin için 0.75/1.5 µg/ml, teikoplanin için 2/4 µg/ml, linezolid için 0.5/1 µg/ml ve daptomisin için 0.125/0.5 µg/ml'dir. Yedi hastada (%13.7) üreme kolonizasyon kabul edildiği için tedavi verilmemiştir. Beş (% 9.8) hasta izolasyon öncesinde ölüm olduğundan uygun tedavi verilememiştir. Otuzdokuz hasta tedavi edilmiştir ve tedavi yanıt oranı % 61.5'tir. Tedavi verilen 20 hasta (% 51.3) ölmüştür. Mortaliteyi artıran faktörler ≥65 yaş olma, mekanik ventilatör kullanımı ve ≥72 saat süreyle gecikmiş antibiyoterapi olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak tüm suşlar vankomisine, teikoplanine, linezolide ve daptomisine duyarlı bulunmuş ancak linezolid ve daptomisin MİK değerleri daha düşük olduğu saptanmıştır. MRSA enfeksiyonlarında vankomisin ve teikoplaninin hala tedavi seçenekleri arasında olduğu görülmüştür. Yoğun bakımda izlenen, mekanik ventilatör gereken, ≥65 yaş hastalarda MRSA enfeksiyonlarının daha ağır seyrettiği gözlenmiştir. Bu hastalarda uygun tedavinin zamanında başlanması mortalite açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: daptomisin, linezolid, mortalite, MRSA, teikoplanin, vankomisin

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Strains, Clinical Features of Patients and Factors Affecting Mortality

Staphylococcus aureus, is an important pathogen that can cause community and hospital acquired infections. Physicians face problems in treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. In this study it is aimed to evaluate susceptibility of MRSA strains which was isolated clinical specimens to several antibiotics, clinical features of patients and factors effecting prognosis retrospectively.

Fiftyone patients from whose specimens MRSA strains were isolated between January 2010 and June 2013 in two training and research hospitals were included the study. Data of patients were obtained from the patients' files and electronic information system. Minimum inhibitory concentration (MIC) values of vancomycin, teicoplanin, linezolid and daptomycin were determined by E-test and susceptibilities of the strains were evaluated. Of 51 patients, 62.7 % were male. 37.3 % of patients were ≥65 years of age. In terms of underlying disease 33.3 % of the patients had hypertension, 27.5 % had diabetes mellitus, 21.6 % had chronic renal failure, 17.6 % had cerebrovascular disease and 11.8 % had malignancy. 51 % of the patients underwent operations. 92.2 % of the patients was hospitalized and the average length of stay was 42.8 days. The average time between admission date and MRSA isolation was 18 days. All outpatients underwent orthopedic operations in the past three months. All isolated strains (100 %) were regarded as the causes of nosocomial infection or healthcare associated infection. Eighteen strains (35.3 %) were isolated from wounds, 13 (25.5 %) from blood, 11 (21.6 %) from tracheal aspirate, two (3.9 %) from sputum, two (3.9 %) from operation material, two (3.9 %) from urine, one (2 %) from catheter, one (2 %) from peritoneal fluid, one (2 %) from pleural fluid. All MRSA strains were susceptible to vancomycin, teicoplanin, linezolid and daptomycin. MIC₅₀/MIC₉₀ values of antibiotics were 0.75/1.5 µg/ml for vancomycin, 2/4 µg/ml for teicoplanin, 0.5/1 µg/ml for linezolid and 0.125/0.5 µg/ml for daptomycin. Treatment was not given in seven patients (13.7 %) because isolated pathogens were accepted as colonisation. Five (9.8 %) patients had died before culture results were reported, therefore appropriate treatment could not be given. Thirty nine patients were treated and treatment response rate was 61.5 %. 20 patients (51.3 %) who received treatment died. Twenty (51.3 %) of the treated patients had died. The factors that increased mortality were patients age of ≥65 years, mechanical ventilation used and ≥72 hours for delayed antibiotherapy.

Finally all strains were susceptible to vancomycin, teicoplanin, linezolid and daptomycin but linezolid and daptomycin MIC values were lower. Vancomycin and teicoplanin were still treatment of choice in MRSA infections. MRSA infections are more severe in patients who required admission to intensive care units and mechanical ventilation, had underlying diseases and are ≥ 65 years old. Timely initiation of appropriate therapy is important in the course of the disease.

Keywords: daptomycin, linezolid, mortality, MRSA, teicoplanin, vancomycin

İletişim adresi: Şebnem Çalık, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

Tel: (0232) 250 50 50 / 4671; GSM: (0506) 594 60 37

e-posta: sebnemozkoren@yahoo.com

Alındığı tarih: 22.12.2015, Yayına kabul: 15.03.2016

*XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No:P01-17 (25 -29 Mart 2015, Antalya)

GİRİŞ

Toplum ve hastane kökenli infeksiyonların önde gelen etkenlerinden olan stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorun metisilin direncidir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları genellikle hastane kaynaklı infeksiyonlarda izole edilmekte iken son yıllarda toplum kaynaklı infeksiyonlarda da sıklıkla karşımıza çıkmaktadır⁽⁹⁾. *S.aureus* bakteriyemisinin % 13-34 oranında mortaliteyle sonuçlandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^(10,11,19). Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) verilerine göre 2011-2013 yılları arasında ülkemizde bildirilen hastane infeksiyonlarında MRSA suşlarının oranı % 3.5-5.2 arasında değişmektedir⁽¹⁷⁾. Beta-laktam antibiyotiklere dirençli olan metisiline dirençli stafilokokların sıklığındaki artış, bakteriyemi gibi ciddi infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olarak glikopeptidlerin özellikle de vankomisin tercih edilmesine yol açmış, bu da son yıllarda vankomisine orta derecede duyarlı *S.aureus* (VISA) ve vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) suşlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur⁽⁵⁾. Dirençli suşların saptanması yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiş ve bu amaçla son yıllarda daptomisin, linezolid, kinopristin/dalfopristin, telitromisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler geliştirilmiştir^(1,8). Ülkemizde stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde bu antibiyotiklerden daptomisin ve linezolid yaygın olarak kullanılmaktadır. Son dönemde dirençli suşların artışı nedeniyle glikopeptid antibiyotikler ile bu yeni tedavi seçenekleri arasında etkinlik ya da direnç açısından fark olup olmadığı konusu klinisyenleri düşündürmektedir.

Bu çalışmada, iki eğitim ve araştırma hastanesine ait klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 51 MRSA izolatının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin retrospektif olarak irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2010-Haziran 2013 tarihleri arasında İzmir Bozyaka ve İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastaneleri Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarları'nda 32'si erkek 19'u kadın toplam 51 hastanın çeşitli klinik örneklerinden izole edilmiş olan MRSA suşları dahil edilmiştir. Aynı hastadan alınan farklı örnekler ya da tekrarlayan üremeler çalışmaya alınmamıştır. İzole edildikten sonra -20 derecede boncuklu tüplerde saklanmış olan MRSA suşları kanlı agarda 35°C'de 24 saatlik inkübasyon sonrası canlandırılarak, Gram boyama, katalaz ve koagülaz yöntemleri ile tekrar doğrulanmıştır. Metisilin direncini saptamak için sefoksitin diski (30 µg, Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. İzolatların kanlı agardaki üremelerinden serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlanıp bu süspansiyonlardan Mueller Hinton Agar'a (MHA) sürüntü ekimleri yapılmış ve üzerine E-test şeritleri (AB Biodisk, İsveç) yerleştirilerek 35°C'de bir gece inkübe edilmiştir. İnhibisyon zonunun E-test şeridini kestiği noktadaki MİK değerleri kaydedilmiş ve elde edilen MİK değerleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽⁶⁾. Antibiyotik duyarlılık testlerinde kalite kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan 51 hastaya ait veriler elektronik bilgi sisteminden geriye dönük toplanmıştır. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalığı, yatırıldığı servis, operasyon öyküsü olması, infeksiyonun hastane kaynaklı olması, eşlik eden infeksiyon odağı olması, santral venöz kateter varlığı, mekanik ventilatöre bağlı olma, daha önce antibiyotik tedavisi alma, MRSA infeksiyonu için verilen antibiyotik tedavisi ve mortalite verileri kaydedilmiş ve mortaliteyi etkileyen faktörler değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır. Mortaliteye etkili faktörlerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlı bulunan değişkenler ileri lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirilmiştir. Değerlendirmede P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş aralığı 1-93 olup yaş ortalaması 53.2'dir. Hastaların dördü 18 yaşın altındadır. Çalışmaya alınan 51 hastanın yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıklar gibi demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. MRSA izole edilen hastaların demografik özellikleri [n (%)].

Demografik özellikler		
Cinsiyet	Erkek	32 (62.7)
	Kadın	19 (37.3)
Yaş	Yaş ≥65	19 (37.3)
	Hipertansiyon	17 (33.3)
Eşlik eden hastalıklar	Diabetes mellitus	14 (27.5)
	Kronik böbrek yetmezliği	11 (21.6)
	Serebrovasküler olay	9 (17.6)
	Malignite	6 (11.8)
	Kronik hastalık yok	9 (17.6)
	Operasyon geçirme öyküsü	26 (51)

MRSA izole edilen 51 hastadan elde edilen örneklerin 31 (% 60.8)'i yoğun bakım, 10 (% 19.6)'u dahili servisler, 6 (% 11.8)'sı cerrahi servisler, 4 (% 7.8)'ü ise polikliniklerden gönderilmiştir. Örnek türlerine ve hastaların servislere göre dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Yatarak izlenen hastaların hastanede yatış süresi 5-352 (ortalama 42.8) gün olup, yatış tarihinden MRSA üremesine kadar geçen süre ise ortalama 18 gün olarak bulunmuştur.

Poliklinikten gelen örneklerin tümünün ortopedi birimine ait olduğu ve hastaların hepsinin son üç ay içinde operasyon geçirmiş olduğu saptanmıştır. Çalışmadaki MRSA'ların tümü hastane infeksiyonu veya sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyon etkeni kabul edilmiştir.

Yirmi hasta (% 39.2) kaybedilmiştir. Kaybedilen hastaların 18'i (% 90) yoğun bakımda izlenmiştir. Değerlendirmeye alınmayan iki hastadan biri acil servise başvurduğu gün kaybedilmiştir. Diğer hasta ise başka bir hastaneye sevk edilmiş ve orada kaybedilmiştir. Bu iki hastanın klinik izlemiyle ilgili veriler elde edilemeyeceğinden mortalite üzerinde etkili faktörler sadece yoğun bakım hastaları arasında değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık, operasyon geçirme, son iki ay içinde hastaneye yatma, yatış sebebinin infeksiyon olması, yatış süresi, eşlik eden infeksiyon varlığı, santral venöz kateter kullanılması, mekanik ventilatöre bağlı olma kullanılması, antibiyotik tedavisinin uygun olması, üreme öncesinde antibiyoterapi, ≥72 saat süreyle uygun antibiyoterapinin gecikmesi mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (Tablo 3). Bunlardan ≥65 yaş (p= 0.01), mekanik ventilatöre bağlı olma (p= 0.027) ve ≥72 saat süreyle uygun antibiyoterapinin gecikmesi (p= 0.012) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu faktörler arasında ileri lojistik regresyon analizi yapıldığında yaşın ≥65 olması tek anlamlı faktör olarak saptanmıştır.

İzole edilen MRSA suşlarının MİK değerleri (ug/ml) Tablo 4'de bildirilmiştir.

Hastaların yedisinde (% 13.7) kültürlerdeki üreme kolonizasyon kabul edildiğinden bu hastalara etkene yönelik tedavi verilmediği, beş (% 9.8) hasta ise kültürleri sonuçlanmadan kaybedildiği için uygun antibiyoterapiye başlanmadığı görülmüştür. Tedavi verilen 39 hastanın 24'ünde (% 61.5) tedavi yanıtı alınmıştır. Tedavi yanıtı alınan hastaların yedisinde (% 29.2) vankomisin, beşinde (% 20.8) teikoplanin, dokuzunda (% 37.5) linezolid, üçünde (% 12.5) daptomisin kullanıldığı tespit edilmiştir. Kaybedilen hastaların doku-

Tablo 2. MRSA üremesi olan kültür örneklerinin servislere göre dağılımı [n (%)].

Örnek	Yoğun Bakım Üniteleri	Dahili servisler	Cerrahi servisler	Poliklinikler	Toplam
Yara	6 (33.3)	6 (33.3)	2 (11.2)	4 (22.2)	18 (35.3)
Kan	11 (84.6)	1 (7.7)	1 (7.7)	-	13 (25.5)
Trakeal aspirat	11 (100)	-	-	-	11 (21.5)
Balgam	-	2 (100)	-	-	2 (3.9)
İdrar	2 (100)	-	-	-	2 (3.9)
Ameliyat materyali	-	-	2 (100)	-	2 (3.9)
Kateter	1 (100)	-	-	-	1 (2)
Periton	-	1 (100)	-	-	1 (2)
Plevra	-	-	1 (100)	-	1 (2)
Toplam	31 (60.8)	10 (19.6)	6 (11.8)	4 (7.8)	51 (100)

Tablo 3. Yoğun bakım hastalarının klinik özelliklerinin mortalite görülenler ile görülmeyenler arasında karşılaştırılması [n (%)].

Klinik özellikler	Mortalite görülenler	Mortalite görülmeyenler	p*
Yaş≥65 olanlar	14 (77.7)	2 (15.4)	0.01
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	13/5 (72.2/27.8)	7/6 (53.8/46.2)	0.249
Ek hastalık varlığı	15 (83.3)	10 (76.9)	0.499
Operasyon geçirme	5 (27.7)	5 (38.5)	0.403
Son iki ay içinde hastane yatışı öyküsü	9 (50)	2 (15.3)	0.052
İnfeksiyon nedeniyle yatış	6 (33.3)	4 (30.8)	0.597
Eşlik eden infeksiyon varlığı	16 (88.8)	10 (76.9)	0.341
Santral kateter varlığı	18 (100)	12 (92.3)	0.419
Mekanik ventilatöre bağlı olma	13 (72.2)	4 (30.8)	0.027
Uygun antibiyoterapi	10 (55.5)	10 (76.9)	0.200
Üreme öncesinde antibiyoterapi	15 (83.3)	11 (84.6)	0.659
Gecikmiş antibiyoterapi (≥72 saat)	10 (55.5)	10 (76.9)	0.012
Toplam	18 (100)	13 (100)	

*Fisher's Exact Test

Tablo 4. MRSA izolatlarında belirlenen MİK değerleri (µg / ml).

Antibiyotik	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı
Vankomisin	0.75	1.5	0.19 - 2
Teikoplanin	2	4	0.25 - 6
Linezolid	0.5	1	0.25 - 1
Daptomisin	0.125	0.5	0.025 - 0.75

zunda vankomisin, üçünde linezolid, birinde daptomisin kullanıldığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* gibi çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar tedavide sorun oluşturmaktadır. Vankomisin MRSA infeksiyonlarında yaygın olarak kullanılması birçok ülkede vankomisin duyarlılığında azalmaya yol açmıştır. Centers for Disease Control and Prevention'ın (CDC) ilk VRSA suşunu bildirmesinin ardından pek çok VRSA suşu bildirilmiştir^(4,16). Artmış MİK değerlerinin de tedavi başarısını etkileyebileceğine ilişkin veriler mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda MRSA bakteriyemisi olan hastalarda özellikle vankomisin MİK > 1.5 µg/ml olduğu saptanan hastalarda vankomisin tedavisiyle başarı oranlarının düştüğü ve mortalitenin anlamlı olarak arttığı görülmüştür^(3,10). Sunduğumuz çalışmada, izole edilmiş tüm suşlar hastane infeksiyonu ya da sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyon etkeni olarak kabul edilmiş olup tümünün vankomisi-

ne, teikoplanine, linezolide ve daptomisine duyarlı olduğu saptanmıştır.

Teikoplanin, vankomisine benzer etki spektrumunda, yan etkisi az olduğu için vankomisine alternatif olarak sıklıkla tercih edilen bir glikopeptiddir. Ancak yaygın kullanımı sonrasında özellikle koagülaz negatif stafilokok suşlarında MİK değerlerinde yükselme saptanması teikoplaninin tercih edilme sıklığında azalmaya neden olmuştur⁽¹⁸⁾. 2001 ve 2007 yılları arasında Birleşik Krallık ve İrlanda'da yapılan bir çalışmada izolatların biri vankomisine dirençli iken teikoplanine dirençli sekiz izolat saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Çelikkilek ve ark.⁽⁷⁾ ise sonuçlarımıza benzer şekilde vankomisine ve teikoplanine karşı direnç gözlememiştir.

Linezolid, son zamanlarda MRSA infeksiyonlarında sıkça kullanılmaya başlanan oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir. Etki mekanizması diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı olduğundan linezolide in vitro direnç gelişimi ender görülmektedir⁽⁶⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda henüz linezolide karşı direnç gelişmesine rastlanmamıştır^(2,8).

Daptomisin lipopeptid yapılı bir antibiyotik olup komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu bakteriyemi ve sağ kalp infektif endokarditi tedavisi için onay almıştır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada toplam 260 MRSA suşu arasından sadece bir (% 0.4) suşta daptomisin direnci saptandığı bildirilmiştir⁽⁵⁾. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada 111 MRSA suşunun

tümü daptomisine in vitro duyarlı bulunmuştur⁽²⁾. Bu çalışmada da bütün MRSA suşları daptomisine ve linezolide duyarlı bulunmuştur.

Çeşitli kaynaklarda MRSA'ya bağlı görülen mortalite oranı % 20-40 arasında bildirilmiştir^(2,12). Bu çalışmada da benzer şekilde mortalite oranı % 39.2 saptanmıştır. Mortalite oranlarının yüksek olması ve hastane infeksiyonu etkenleri arasındaki sıklığının giderek artması nedeniyle MRSA infeksiyonlarının izlemi ve tedavisi, üzerinde daha çok düşünülen bir konu haline gelmiştir. Mortalite üzerindeki risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda uygun ampirik antibiyotik seçimi ve zamanlama anlamlı bulunmuştur^(3,14). Çalışmamızda da ≥ 72 saat uygun antibiyoterapinin gecikmesi ile hastanın kaybedilmesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Ancak antibiyotiklerin MİK değerleri anlamlı değildir.

İleri yaş ve organ yetmezliklerinin eşlik ettiği hastalarda MRSA infeksiyonlarında mortalitenin yüksek olduğu bildirilmektedir^(13,14). Çalışmamızda da benzer şekilde, yoğun bakımda izlenmiş, mekanik ventilatöre bağlanmış ve yaşı ileri olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu faktörlerin tek başına hastanın kaybedilmesi riskini artırdığı unutulmamalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada MRSA infeksiyonlarında glikopeptidlerin hala tedavide kullanılabileceği, ancak MİK yükselmelerine karşı dikkatli olunması gerektiği görülmüştür. Linezolid ve daptomisin ise MİK değerlerinin glikopeptidlere göre çok daha düşük olduğu saptanmıştır. Özellikle yoğun bakım hastalarının tedavilerinde bu iki antibiyotikğin uygun seçenekler olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Aktaş G, Derbentli Ş. Daptomisinin VRE ve MRSA suşlarına in vitro etkinliği, *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(1):123-8.
2. Bozkurt GY, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni bir antibakteriyel ajan: daptomisin, *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm* 2010;63(3):85-8. http://dx.doi.org/10.1501/Tıpfak_0000000767
3. Cameron DR, Howden BP, Peleg AY. The interface between antibiotic resistance and virulence in *Staphylococcus aureus* and its impact upon clinical outcomes, *Clin Infect Dis* 2011;53(6):576-82. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir473>
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States 2002, *MMWR* 2002;51(26):565-7.
5. Cesur S, Irmak H, Şimşek H et al. Türkiye'de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının saptanması, *Mikrobiyol Bul* 2012;46(3):352-8.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement M100-S25. <http://clsi.org/blog/2015/01/08/clsi-publishes-new-antimicrobial-susceptibility-testing-standards/> (son erişim: 20.12.2015).
7. Çelikkilek N, Özdem B, Gürel FC, Güvenman S, Güner HR, Açıkgöz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):512-8.
8. Dinç F, Dinç FT, Akca B, Sınırtaş AM, Özakın C. Kandan izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarının CLSI ve EUCAST kriterlerine göre vankomisin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin in vitro duyarlılık sonuçları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41(3):120-6.
9. Hancı H, Uyanık MH, Bilici D, Albayrak A, Ayyıldız A. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafillokok suşlarında daptomisin etkinliğinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2013; 27(2):64-9.
10. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations, *J Infect Dis* 2011;204(3):340-7. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir270>
11. Kızılarşanoğlu MZ, Sancak B, Yağcı S, Haşçelik G, Ünal S. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* bakteriyemisinin incelenmesi ve vankomisin MİK değerlerine göre prognozun karşılaştırılması: son on yıllık deneyim, *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):199-210. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.4530>
12. Lamagni TL, Potz N, Powell D, Pebody R, Wilson J, Duckworth G. Mortality in patients with meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia, England 2004-2005, *J Hosp Infect* 2011; 77(1):16-20.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2010.07.015>
13. Pastagia M, Kleinman CL, Lacerda de la Cruz EG, Jenkins SG. Predicting risk for death from MRSA bacteremia, *Emerg Infect Dis* 2012;18(7):1072-80.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1807.101371>
 14. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(12):2658-65.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq373>
 15. Reynolds R, Hope R, Warner M, MacGowan AP, Livermore DM, Ellington MJ. Lack of upward creep of glycopeptide MICs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated in the UK and Ireland 2001-07, *J Antimicrob Chemother* 2012;67(12):2912-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks324>
 16. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JB. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006, *Clin Infect Dis* 2008;46(5):668-74.
<http://dx.doi.org/10.1086/527392>
 17. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı. Ed. Şencan İ. Ulusal Hastane İnfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu, 2014. Mayıs, 2015. <http://hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/belge/1-38927/uhesa---ulusal-hastane-infeksiyonlari-ozet-raporlari.html> (son erişim: 20.12.2015).
 18. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections:a systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2012;54(6):755-71.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir935>
 19. Wang JT, Wang JL, Fang CT et al. Risk factors for mortality of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infection: with investigation of the potential role of community-associated MRSA strains, *J Infect* 2010;61(6):449-57.