POSTMORTEM ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA METİSİLİN, VANKOMİSİN, TEİKOPLANİN VE MAKROLİD-LİNKOSAMİD-STREPTOGRAMİN B (MLS_B) DİRENCİ*

Nihan ZİYADE¹, Gülhan YAĞMUR¹, Neval ELGÖRMÜŞ¹, Ferah KARAYEL², Yalçın BÜYÜK³

¹Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

²Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Histopatoloji Şubesi, İSTANBUL

³Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Otopsi Şubesi, İSTANBUL

ÖZET

Stafilokokların etken olduğu infeksiyonlarda etkili antibiyoterapi, bakterilerin direnç durumlarının belirlenmesi ile yakından ilişkilidir. Stafilokoklarda metisilin direncinin artışı ve diğer bazı antibiyotiklere direnci de beraberinde getirmesi, bu infeksiyonların tedavisini ve kontrolünü zorlaştırmakta ve ölümlere sebep olabilmektedir. Çalışmamızda Adli Tıp Kurumu Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen 136 *Staphylococcus aureus* suşunun metisiline ve glikopeptid antibiyotiklere karşı hassasiyetlerinin araştırılması ve makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direncinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda suşların metisiline direnci Mueller Hinton agar (MHA) besiyerinde sefoksitin (30 µg, Becton-Dickinson) diski ile; MLS_B direnci ise, eritromisin (15 µg, Oxoid) ve klindamisin (2 µg, Oxoid) disklerinin merkezleri arasındaki uzaklık 15-26 mm olacak şekilde yerleştirilmesi ile araştırılmıştır. İzolatların vankomisin ve teikoplanine duyarlılıkları E-test yöntemiyle belirlenmiştir. Tanımlanan *S. aureus* suşlarının 47'si (% 34.6) metisiline dirençli (MRSA), 89'u (% 65.4) metisiline duyarlı (MSSA) bulunmuştur. MRSA suşlarının % 17'sinde iMLS_B direnci, % 2.2'sinde M tipi direnç, % 46.8'inde ise yapısal tipte direnç saptanırken; MSSA suşlarında iMLS_B direnci % 15.7, M tipi direnç % 11.2 olarak bulunmuş yapısal tipte direnç saptanmamıştır. Tüm izolatlar CLSI kriterlerine göre vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Toplum ve hastane kaynaklı stafilokok infeksiyonlarında çeşitli direnç mekanizmalarının ortaya çıkmasıyla birlikte, tedavi sorun oluşturmakta ve her geçen gün artan düzeyde mortalite karşımıza çıkmaktadır. Bu olguların postmortem değerlendirilmesi, bakteriye ait direnç oranlarının ortaya konulması, epidemiyolojik verilere katkıda bulunacak ve bu infeksiyonların önlenmesi için yapılacak çalışmalara büyük oranda yarar sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal direnç, MLS_B direnci, postmortem, *Staphylococcus aureus*

SUMMARY

Methicillin, Vancomycin, Teicoplanin and Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B (MLS_B) Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated from Postmortem Samples

The effective antibiotherapy of infections caused by staphylococci is closely associated with the determination of antibiotic resistance. The increase in the methicillin-resistance of staphylococci, which leads to resistance to other antibiotics, renders the therapy and control of staphylococcal infections difficult, which may be fatal. The purpose of this study was to determine the susceptibility to methicillin and glycopeptides and resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS_B) of 136 strains of *Staphylococcus aureus* isolated in the Postmortem Microbiology Laboratory of the Forensic Medicine Institute. According to the suggestions of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), methicillin-resistance was assessed on Mueller-Hinton agar (MHA) using cefoxitin disks (30 µg, Oxoid) and MLS_B resistance by placing erythromycin (15 µg, Oxoid) and clindamycin (2 µg, Oxoid) disks distanced at 15-26 mm from each other. The susceptibility of the isolates to vancomycin and teicoplanin was determined with the E-test. Of the *S. aureus* isolates, 47 (34.6 %) were methicillin-resistant (MRSA) and 89 (65.4 %) were methicillin-sensitive (MSSA). Among MRSA isolates, iMLS_B resistance was determined in 17 %, M-type resistance in 2.2 %, and structural type resistance in 46.8 %; among the MSSA strains, the iMLS_B and M-type resistance rates were 15.7 % and 11.2 %, respectively, and no structural type resistance was detected. All isolates were sensitive to vancomycin and teicoplanin according to the CLSI criteria. The mortality rates caused by community-acquired and nosocomial staphylococcal infections are increasingly rising due to the emergence of various antibiotic resistance mechanisms in staphylococci. The postmortem evaluation of staphylococcal infections and determination of the antibiotic resistance in those causative staphylococci will significantly contribute to epidemiological data, as well as to the prevention of staphylococcal infections.

Keywords: antimicrobial resistance, MLS_B resistance, postmortem, *Staphylococcus aureus*

İletişim adresi: Nihan Ziyade, Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çobançeşme Mah. Sanayi Cad. Kımız Sok No:1 34196, Bahçelievler, İSTANBUL
Tel: (0212) 454 15 00/1457; GSM: (0505) 737 98 19
e-posta: nihanziyade@gmail.com

Alındığı tarih: 12.11.2014, Yayına kabul: 27.02.2015

*2.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster (Poster No.PS088) (10-13 Kasım 2013, Antalya);

*24. ECCMID Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde e-poster (Poster No.R174) (12-13 Mayıs 2014, Barselona, İspanya) olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Antibiyotiklerin henüz keşfedilmediği dönemlerde çok ağır seyreden, tedavisi güç, ölümcül infeksiyonlara neden olan *Staphylococcus aureus*, günümüzde de nozokomiyal patojenler arasında öneminin giderek artması, epidemilere yol açabilmesi ve çoklu antibiyotik direncine bağlı tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle dünya tıp gündeminin başlarında yer almaktadır. Stafilokokların etken olduğu infeksiyonlarda etkili antibiyoterapi, bakterilerin direnç durumlarının belirlenmesi ile yakından ilişkilidir. Stafilokoklarda metisilin direncinin artışı ve diğer bazı antibiyotiklere direnci de beraberinde getirmesi, bu infeksiyonların tedavisini ve kontrolünü zorlaştırmaktadır.

Son yirmi yıl içerisinde tüm dünyada çoklu direnç gösteren Gram pozitif mikroorganizmalar ile oluşan infeksiyonlar artmış ve vankomisin bu tür infeksiyonlarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda sağlık hizmetiyle ilişkili infeksiyonlarda saptanan stafilokokların Avrupa'da üçte birinden fazlasını, Amerika'da ise yarıdan çoğunu metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) oluşturmaktadır^(10,18). Ülkemizde ise MRSA oranı % 9-40 olarak bildirilmektedir⁽¹⁶⁾.

Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B (MLS_B) grubu antibiyotikler, stafilokoksik infeksiyonlarda kullanılan ve protein sentezini inhibe ederek etki gösteren ajanlardır. Her üç grup ilaç da aynı bağlanma bölgesini kullandıklarından, burada gelişen bir mutasyon üç farklı antibiyotiğe dirençle sonlanır (MLS_B direnci)^(7,8,9,25). Makrolid-Linkozamid-Streptogramin türü antimikrobiyaller kimyasal olarak farklı olsalar da bakterilerdeki 50S ribozomun 23S alt birimine bağlandıklarından bu antimikrobiyallere çapraz direnç gelişebilmektedir. *S.aureus*'ta görülen MLS_B direnci üç farklı şekilde olabilir. Bunlar; antibiyotğin hedefinde değişikliğin oluşması, antibiyotğin ATP bağımlı bir pompa ile hücre dışına pompalanması (efluks) ve antibiyotğin enzimle inaktive edilmesidir. MLS_B tipi antimikrobiyallere dirençli suşlarda en yaygın direnç tipi, 23S rRNA'yı metile eden bir enzim salgılanarak (metilaz) bu antimikrobiyallerin ribozoma bağlanmalarının engellenmesidir. Bu metilazı

kodlayan genler genel olarak *erm* (eritromycin ribosome methylation) olarak adlandırılırlar. 23S rRNA'nın metilasyonu sonrası her üç tip antimikrobijale de direnç gelişmektedir. Enzimin sentezi yapısal ya da indüklenebilen türdedir. Yapısal formda bakteri fenotipik olarak makrolidlere, linkozamidlere ve streptogramin B'ye dirençlidir. İndüklenebilen formda ise bakteri 14 atomlu makrolidlere dirençli iken 16 atomlu makrolidlere, linkozamidlere ve streptograminlere duyarlı görünür. Fakat tedavi sırasında bu ajanlara direnç gelişebilir. Bu indüklenebilir direnci ortaya çıkarmanın en pratik yolu D-test adı verilen çift disk difüzyon testinin yapılmasıdır⁽²⁰⁾.

Glikopeptidler, Gram pozitif hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-ala D-ala dizisine bağlanarak transglikolizasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe ederler. Hem vankomisin hem de teikoplanin MSSA ve MRSA'lara etkilidir. Otuz yıldır kullanımda olmalarına rağmen halen *S.aureus*'ta yaygın direnç görülmemiştir. Fakat son yıllarda kullanımları yaygınlaştığından nadiren de olsa azalmış duyarlılık gösteren suşlar bildirilmektedir. Bu azalmış duyarlılık gösteren suşlar VISA (Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*) olarak adlandırılmaktadırlar. İlk vankomisin dirençli *S.aureus* (VRSA) 2002'de A.B.D.'de tanımlanmıştır. VRSA'ların yaygınlaşmasından tüm dünyada korkulmaktadır. Bu yüzden özellikle hastane kaynaklı ciddi *S.aureus* infeksiyonlarında kullanılmaları önerilmekte, diğer antimikrobiyallere duyarlı olan *S.aureus* suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda glikopeptidlerin son seçenek olarak kullanılması tavsiye edilmektedir^(5,19).

Postmortem mikrobiyolojik incelemeler, adli olgularda ölümün infeksiyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda bilgi vermesi bakımından önemlidir. Adli şüphesi olan ölüm olgularında ve ani bebek ölümü sendromunda ölüm nedeninin belirlenmesi amacıyla postmortem mikrobiyolojik incelemelere gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca hastanede yatış sırasında oluşan ölümlerde ölüm nedeninin araştırılması, hastane kaynaklı nozokomiyal mikroorganizmalar ve hastane çevresinden kaynaklanan mikroorganizmaların varlığı ve toplu besin zehir-

lenmelerinde etyolojik etken hakkında bilgi vermesi bakımından da postmortem mikrobiyolojik incelemeler değerlidir⁽²⁷⁾. Postmortem mikrobiyolojik analiz endikasyonları, henüz net olarak belirlenmemiş ve ülkeden ülkeye veya bölgeden bölgeye farklılıklar gösteren bir konu olsa da bu konu ile ilgili çeşitli standardizasyon protokolleri bulunmaktadır. Bunlardan birinde örneklem endikasyonları genel olarak üç ana grupta sınıflandırılmaktadır. Sınıf 1; klinik olarak şüphelenilmiş ama tanısı konmamış vakalarda ölümün enfeksiyona bağlı gelişip gelişmediğinin gösterilmesi, sınıf 2; klinik olarak enfeksiyon şüphesi bulunmayan ya da sebebi açıklanamayan ani ölümlerde ölüm sebebinin enfeksiyona bağlı olup olmadığının gösterilmesi, sınıf 3 ise antemortem dönemde uygulanan antimikrobiyal tedavinin etkinliğinin araştırılmasıdır⁽⁴⁾. Postmortem kültür çalışmaları yapan otopsi merkezlerinde en sık sınıf 1 endikasyona yönelik kültür alınırken, burada da en önemli husus klinik olarak şüphelenilen hastalığa göre örnek alımı belirlemektir. Avrupalı uzmanlar tarafından hazırlanan son standardizasyon protokolünde ise mikrobiyolojik örneklem yaklaşımı dört klinik senaryoda özetlenmiştir:

- (i) Bebeklik ve çocukluk (0-16 yaş) döneminde ani beklenmedik ölümler (Klinik belirtisi olan ve olmayan),
- (ii) Genç erişkinlerde (17-35 yaş) ani beklenmedik ölümler (klinik belirtisi olmayan),
- (iii) Herhangi bir yaşta ani beklenmedik ölümler (klinik belirtisi olan),
- (iv) Herhangi bir yaşta iatrojenik ya da post-travmatik ölümler (hastane yatışı olan ya da olmayan).

İlk senaryoya göre, alınması gereken minimum örnekler nazofarengeal sürüntü, kan, serum, akciğer, dalak, miyokard ve gaita örnekleridir. Şüphelenilen ölüm sebebine göre (bakteriyel menenjit, ensefalit, septik şok, pnömoni ve diğer solunum sistemi enfeksiyonları, kardiyak enfeksiyonlar v.b.) ek mikrobiyolojik örneklem yapılmalıdır⁽¹¹⁾.

Çalışmamızda 2012 yılı başından bu yana Adli Tıp Kurumu Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen *S.aureus* suşlarının metisiline ve glikopeptid antibiyotiklere

karşı hassasiyetlerinin araştırılması ve makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direncinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Adli Tıp Kurumu Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2012-Şubat 2014 tarihleri arasında enfeksiyon şüphesi olan otopsilerden mikrobiyolojik örneklem için gönderilen 80 olgunun, çeşitli örneklerinden izole edilen ve enfeksiyon etkeni olduğu düşünülen 136 *S.aureus* suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Laboratuvarımızda "Morg İhtisas Dairesi Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı Numune Alma Talimatı"na göre, 48 saatten daha fazla hastane yatışı olan olgulardan, ani-bebek çocuk ölümlerinden, gastrointestinal enfeksiyon şüphesi olan olgulardan, öncesinde enfeksiyon şüphesi olduğu bilinen ya da otopsi sırasında enfeksiyon bulgusu saptanan olgulardan örnekler alınarak bakteriyolojik ve viral incelemeler yapılmaktadır.

Bu olguların örneklerinden izole edilen bakteriler % 5 koyun kanlı agar besiyerinde koloni morfolojisi, Gram boyanma özelliği, katalaz testi, kart koagülaz testi ve gerektiğinde API 20 Staph (Biomerieux, Fransa) sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri uyarınca suşların metisilin direnci Mueller Hinton agar (MHA) besiyerinde sefoksitin (30 µg, Becton-Dickinson) diski ile; MLS_B direnci ise, eritromisin (15 µg, Oxoid) ve klindamisin (2 µg, Oxoid) disklerinin merkezleri arası uzaklık 15-26 mm olacak şekilde yerleştirilmesi ile araştırılmıştır⁽⁶⁾. Sonuçlar 35-37°C'de 24 saat inkübasyon sonrası Tablo 1'e göre okunmuştur⁽¹⁵⁾. İnkübasyon sonrası klindamisin diskinin eritromisin diskine bakan kenarındaki zonda bir küntleşme ile D-zonu olarak tanımlanan bölgenin oluşması indüklenabilir MLS_B (iMLS_B) direncini gösterirken, eritromisin ve klindamisinin her ikisine de direnç tespit edilmesi yapısal (konstitütif) MLS_B (cMLS_B) direnci olarak değerlendirilmiştir⁽⁶⁾. İzolatların vankomisin ve teikoplanine duyarlılıkları E-test yöntemiyle, üretici firmanın önerileri doğrultusunda belirlenmiştir. Çalışmaya

alınan izolatların koyun kanlı agardaki pasajlarından, serum fizyolojik içinde 2 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlardan "Brain Heart Infusion" agara (BHIA) yapılan sürüntü ekimleri üzerine E-test şeritleri (BioMerieux, Fransa) yerleştirilerek 37°C'de bir gece inkübe edilmiştir⁽³⁰⁾. İnhibisyon zonunun E-test şeridini kestiği noktada minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak kaydedilmiş ve sonuçlar CLSI önerilerine göre değerlendirilmiştir. Vankomisin için ≤ 2 µg/ml duyarlı, 4-8 µg/ml orta duyarlı, ≥ 16 µg/ml dirençli; teikoplanin için ≤ 8 µg/ml duyarlı, 16 µg/ml orta duyarlı, ≥ 32 µg/ml dirençli kabul edilmiştir. Çalışmada kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 29213 (vankomisine duyarlı) ve *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 (vankomisine dirençli) kullanılmıştır.

Tablo 1. Eritromisin ve klindamisin disk sonuçları ile fenotipin saptanması.

	Eritromisin	Klindamisin
Yapısal tip	R	R
İndüklenebilir tip (D zonu +)	R	S
M tipi (D zonu -)	R	S
L tipi	S	R
Duyarlı	S	S

BULGULAR

Postmortem olarak incelenen 80 olgunun otopsi raporlarının sonuçlarından elde edilen bilgiler ışığında olguların 30'unun (% 37.5) en az iki günlük hastane yatışı sonrası öldüğü görülmüştür. İki yaş ve altı ölümler ayrı bir sınıfta gruplanmış olup 28 (% 35) olgu bu gruptadır. Evde, sokakta, otelde vs. ölü bulunanların sayısı 18 (% 22.5) olup bu gruba hastaneye eks duhul olarak getirilenler ve hastanede çok kısa sürede müdahale görüp kurtarılamayan olgular dahil edilmiştir. Dört (% 5) olgunun ölüm şekli hakkında herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır.

Çalışmaya alınan toplam 136 *S.aureus* suşunun izole edildiği örneklerin dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Tanımlanan *S.aureus* suşlarının 47'si (% 34.6) metisiline dirençli (MRSA), 89'u (% 65.4) metisiline duyarlı (MSSA) bulunmuştur.

Duyarlılık testi yapılan MRSA suşlarının 22'sinde (% 47) klindamisine, 30'unda (% 64) eritromisine direnç bulunurken, MSSA suşlarının ikisinde (% 2) klindamisine, 24'ünde (% 27) eritromisine direnç olduğu tespit edilmiştir. Buna göre MRSA suşlarının % 46.8'inde ise yapısal tipte direnç saptanırken, MSSA suşlarında yapısal tipte direnç saptanmamıştır. Test edilen *S.aureus* suşlarında saptanan direnç fenotipleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Genel olarak çalışmamızdaki *S.aureus* suşları arasında ise; iMLS_B direnç fenotipi ile yapısal tipte direnç fenotipi eşit oranda saptanmıştır (% 16.2).

Test edilen *S.aureus* suşlarının tümü vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur.

Tablo 2. *S.aureus* suşlarının izole edildiği örneklerle göre dağılımı.

Örnek	S.aureus suşları	
	n	%
Kan	29	21.3
Beyin omurilik sıvısı	16	11.8
Akciğer dokusu	53	39
Dalak dokusu	13	9.6
Karaciğer dokusu	4	2.9
Trakeal sürüntü	16	11.8
Plevra sıvısı	2	1.5
İnguinal abse	1	0.7
Yara yeri sürüntüsü	2	1.5
Toplam	136	100

Tablo 3. *S.aureus* suşlarında direnç fenotiplerinin dağılımı [n (%)].

	MRSA	MSSA	Toplam
iMLS _B	8 (17)	14 (15.7)	22 (16.2)
M tipi	1 (2.2)	10 (11.2)	11 (8.1)
Yapısal	22 (46.8)	-	22 (16.2)
Duyarlı	16 (34)	65 (73.1)	81 (59.5)
Toplam	47 (100)	89 (100)	136 (100)

TARTIŞMA

S.aureus tüm dünyada yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olan, hastane ve toplum kaynaklı birçok infeksiyonun etkenidir. Deri, sindirim ve solunum yollarının normal florasında yer alıp, hem yüzeylerde tutunmalarını sağlayan hücre duvarı yapıları, hem de deri

ve yumuşak dokuya kolayca penetre olmalarını sağlayan enzimleri sayesinde sabit ve geçici flora üyesi oldukları vücut bölgelerinde birçok farklı enfeksiyona yol açabilirler ve neden oldukları enfeksiyon uygun şekilde tedavi edilmezse daha ciddi sistemik enfeksiyonlara, sepsis tablolarına yol açabilirler. Başarılı tedavi yanıtı için bakterinin direnç mekanizmalarının iyi bir şekilde belirlenmesi ve uygun antibiyoterapinin seçimi gereklidir^(3,13).

Çalışmamızda otopsi sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmede 80 olgunun tamamından çeşitli organ örneklemeleri yapılmıştır. 80 olgunun 54 (% 63.7)'ünde en az bir organda enfeksiyon bulgusu saptanmış olup, 26 (% 32.5) olguda ise enfeksiyon lehine bulgu tespit edilmemiştir. Bulgu saptanan organlar içerisinde de özellikle akciğerlere ve solunum sistemine (bronşlar, plevra) ait bulgular ön sıralarda yer almaktadır. Olguların otopsi raporları hazırlanırken ulaşılabiliyorsa ölüm öncesi klinik öykü, postmortem makroskopik, histopatolojik ve mikrobiyolojik sonuçlar birlikte değerlendirilmekte ölüm sebebinin enfeksiyona bağlı olup olmadığı kararı multidisipliner bir çalışma sonucu verilmektedir. Postmortem mikrobiyolojik değerlendirmeler özellikle nedeni bilinmeyen şüpheli ölümlerde ve ani bebek ölümlerinde ölüm sebebinin belirlenmesinde özel bir öneme sahip bulunmaktadır. Adli / post-mortem davalarla ilgili postmortem mikrobiyolojik incelemeler sonuçların daha iyi yorumlanmasını ve mekanizmaları ayrıca adli uygulamada umulmadık bulaşıcı hastalıklara bağlı ölüm şekillerinin de daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Klindamisin, stafilokokların neden olduğu özellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan bir antibiyotiktir⁽¹⁸⁾. Penisilin grubu ilaçlara alerjisi olanlarda penisiline alternatif bir ilaçtır. Ancak son zamanlarda bildirilen MLS_B direnci nedeniyle tedavide sorunlar yaşanabilmektedir. Klindamisine karşı direnç fenotiplerinin araştırılması tedavi başarısızlığının önlenmesi açısından önemlidir⁽²⁵⁾.

MLS_B direnci sıklığı, ülkeden ülkeye aynı ülkede merkezler, hasta grupları hatta bakteri türleri arasında değişkenlik göstermektedir. Vallianou ve ark.'nın⁽²⁹⁾ çalışmasında 322 *S.aureus* suşunda indüklenbilir MLS_B direnci

% 11.3 iken, yapısal tipte direnç % 88.7 oranında saptanmıştır. Baragundi Mahesh ve ark.'nın⁽²⁾ yaptığı bir çalışmada 128 *S.aureus* suşunda indüklenbilir MLS_B direnci % 16.4, yapısal tipte direnç % 17.9 olarak bulunmuştur. Yine yurt dışından bildirilen başka bir çalışmada ise *S.aureus* suşlarında indüklenbilir MLS_B direncinin % 10, yapısal tipte direncin % 9 olduğu tespit edilmiş olup indüklenbilir MLS_B direnci ve yapısal tipte direncin MRSA'larda daha yüksek oranlarda olduğu gözlenmiştir⁽¹⁷⁾. Amerika'da yapılan iki ayrı çalışmada ise, *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklarda indüklenbilir MLS_B direnç oranı % 30 civarında iken, diğer çalışmada % 20 civarında olmak üzere birbirinden farklı oranlar bildirilmiştir^(12,24). Bizim çalışmamızdaki stafilokok suşları arasında ise; indüklenbilir MLS_B direnç fenotipi ile yapısal tipte direnç fenotipi eşit oranda saptanmış (% 16.2); iMLS_B direnci MRSA'da % 17, MSSA'da % 15.7 olarak bulunmuştur. Yapısal tipte direnç ise MRSA'da % 46.8 olarak saptanmış, MSSA suşlarında yapısal tipte dirence rastlanmamıştır. MLS_B ve yapısal tipte direnç fenotiplerinin ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda olduğu gözlenmiştir. Uzun ve ark.⁽²⁸⁾ iMLS_B direncini MRSA'da % 22, MSSA'da % 4; yapısal tipte direnci ise MRSA'da % 26, MSSA'da % 19 olarak bildirmişlerdir. Yaşar ve ark.'nın⁽³¹⁾ çalışmasında ise iMLS_B direnç oranları MRSA'da % 20, MSSA'da % 19 olarak saptanmış olup yapısal tipte direnci ise sırasıyla % 43 ve % 19 olduğu gözlemlenmiştir. Dinç ve ark.'nın⁽⁸⁾ 211 MRSA izolatı ile yaptıkları başka bir çalışmada ise iMLS_B direnci % 83.9, yapısal tipte direnç % 16.1 olarak bulunmuştur. Genel olarak indüklenbilir makrolid direncine bakıldığında, metisilin dirençlilerde oran daha yüksek olsa da aradaki fark yapısal dirence kıyasla çok daha azdır. Yurtiçi ve yurtdışında yapılan çalışmalarda MLS_B direnç fenotiplerinin bölgelere hatta hastanelere göre farklılık gösterebileceği bildirilmiş olup; bu durum coğrafi bölge farklılığı kadar yöntem farklılığından da kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki suşların postmortem dönemde izole edilen suşlar olması da farklılık yaratan sebeplerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Metisiline dirençli *S.aureus* enfeksiyonla-

rında ana tedavi seçeneği glikopeptidlerdir. *S.aureus* bu iki glikopeptide uzun süre direnç geliştirememiş ancak, 1997 yılında glikopeptidlere orta duyarlı ve 2002 yılında da dirençli izolatların neden olduğu enfeksiyonlar bildirilmiştir⁽⁸⁾. Çeşitli çalışmalarda da, ülkeler arasında değişen oranlarda VISA ve hVISA oranları bildirilmektedir⁽¹⁾. Türkiye’de yapılan çalışmalarda da ilk hVISA suşu 1998 yılında rapor edilmiştir⁽¹⁴⁾. 2005 yılında Sancak ve ark.⁽²²⁾ % 18, Torun ve ark.⁽²⁶⁾ ise % 0.2 oranında hVISA saptadıklarını bildirmişlerdir. 2013 yılında ülkemizden bildirilen iki farklı çalışmanın ilkinde; kandan izole edilen MRSA izolatlarında hVISA oranı % 13.7 olarak saptanmış; ikinci çalışmada ise beş yıllık periyotta izole edilen 102 MRSA suşunun 3’ünde hVISA saptandığı rapor edilmiştir^(21,23). Bizim çalışmamızda vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı E-test yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışılan 136 *S.aureus* suşunun hiçbirinde vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır.

Hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açan *S.aureus* suşlarında çeşitli direnç mekanizmalarının ortaya çıkmasıyla birlikte, her geçen gün artan düzeyde mortalite karşımıza çıkmaktadır. *S.aureus* enfeksiyonları sonrası kaybedilen vakaların postmortem değerlendirilmesi, bu bakteriye ait direnç oranlarının ortaya konulması, mortalitesi yüksek olan suşları belirleyerek epidemiyolojik verilere katkıda bulunacak ve bu enfeksiyonların önlenmesi için yapılacak çalışmalara katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aktaş E, Mengeloğlu FZ, Külah C, Cömert FB. Klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarında vankomisine karşı azalmış duyarlılığın araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2010;44(2):339-41.
2. Baragundi Mahesh C, Kulkarni Ramakant B, Sataraddi Jagadeesh V. The prevalence of inducible and constitutive clindamycin resistance among the nasal isolates of staphylococci, *J Clin Diagn Res* 2013;7(8):1620-22.
3. Bartlett JG. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, *Top HIV Med* 2008;16(5):151-5.
4. Caplan MJ, Koontz FP. Cumitech 35, Postmortem Microbiology. McCurdy BW (Coordinating Editor). ASM Press, Washington DC (2001).
5. CDC. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin-United States, *MMWR* 2002;51(26):565-7.
6. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 23th Informational Supplement. M100-S23, CLSI, Wayne, PA (2013).
7. Çolakoğlu Ş, Alışkan H, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H. Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında indüklenebilir klindamisin direnç prevalansı, *Mikrobiyol Bul* 2008;42(3):407-12.
8. Dinç BM, Karabiber N, Arca EA. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) izolatlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci ve fusidik asit duyarlılığı, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Derg* 2009;66(3):89-94.
9. Duval J. Evolution and epidemiology of MLS resistance, *J Antimicrob Chemother* 1985;16(Suppl A):137-49.
http://dx.doi.org/10.1093/jac/16.suppl_A.137
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; (2010).
11. Fernandez-Rodriguez A, Cohen M, Lucena J et al. How to optimize the yield of forensic and clinical post-mortem microbiology with an adequate sampling: a proposal for standardization, *Eur J Clin Microbiol* 2015.
[doi: 10.1007/s10096-015-2317](https://doi.org/10.1007/s10096-015-2317).
12. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci, *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4740-4.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.10.4740-4744.2003>
13. Gönüllü N, Karaköse AR, Çatal F, Küçükbaşmacı Ö, Altınkum S, Mamal Torun M. Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının makrolid ve linkozamid direnç fenotipleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39(1-2):12-5.
14. Gülay Z, Atay T, Küçükğüven M, Yuluğ N. Staphylococcus aureus strains heterogeneously resistant to vancomycin at a hospital in Turkey. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 24-27, 1998, San Diego, CA, USA. Programme and Abstracts, C-136.
15. Hamilton-Miller JM, Shah S. Patterns of phenoty-

- pic resistance to the macrolide-lincosamide-ketolide-streptogramin group of antibiotics in staphylococci, *J Antimicrob Chemother* 2000;46(6): 941-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/46.6.941>
16. Karadenizli A. Hastanelerde metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kontrol politikaları ve MRSA, *Hastane Enfeksiyonları Derg* 2002;6(1): 12-8.
17. Kavitha P, Sunil R, Venkatakrishna R. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples, *J Lab Physicians* 2011;3(1):25-7.
<http://dx.doi.org/10.4103/0974-2727.78558>
18. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States, *JAMA* 2007;298(15): 1763-71.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.15.1763>
19. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
20. Nakajima Y. Mode of Action and Resistance Mechanisms of Antimicrobial Macrolids, "Omura S. Macrolide Antibiotics ikinci baskı" kitabında, s.464-5, Elsevier Science U.S.A. (2002).
21. Oksuz L, Dupieux C, Tristan A, Bes M, Etienne J, Gurler N. The high diversity of MRSA clones detected in a university hospital in Istanbul, *Int J Med Sci* 2013;10(12):1740-5.
<http://dx.doi.org/10.7150/ijms.6438>
22. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu S, Haşcelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):519-23.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki272>
23. Sancak B, Yağcı S, Gür D et al. Vancomycin and daptomycin minimum inhibitory concentration distribution and occurrence of heteroresistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates in Turkey, *BMC Infect Dis* 2013; 13:583.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-583>
24. Schreckenberger PC, Ilendo E, Ristow KL. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in a community and a tertiary care hospital, *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2777-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.6.2777-2779.2004>
25. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotipleri, *ANKEM Derg* 2012;26(3):116-9.
26. Torun MM, Bahar H, Demirci M et al. Two heterogeneously vancomycin-intermediate clinical isolates of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Turkish university hospital: brief report of a surveillance study, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):508-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.001>
27. Tsokos M, Püschel K. Postmortem bacteriology in forensic pathology: diagnostic value and interpretation, *Leg Med* 2001;3(1):15-22.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1344-6223\(01\)00002-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1344-6223(01)00002-5)
28. Uzun B, Güngör S, Pektaş B ve ark. Klinik stafilokok izolatlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotipleri ve telitromisin etkinliğinin araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2014;48(3):469-76.
<http://dx.doi.org/10.5578/mb.7748>
29. Vallianou N, Evangelopoulos A, Hadjisoteriou M, Avlami A, Petrikos G. Prevalence of macrolide, lincosamide, and streptogramin resistance among staphylococci in a tertiary care hospital in Athens, Greece, *J Chemother* 2014.
<http://dx.doi.org/10.1179/1973947814Y.00000000205>
30. Walsh TR, Bolmström A, Qwärnström A et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides, *J Clin Microbiol* 2001;39(7):2439-44.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.7.2439-2444.2001>
31. Yaşar KK, Bilir YA, Pehlivanoğlu F, Gürsoy S, Şengöz G. Stafilokok suşlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotipi, *Haseki Tıp Bül* 2011;49(3):102-4.