

# Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde Yatan Hastalarda Saptanan Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Bakteriyemilerinde Risk Faktörleri (2004-2011), Antibiyotik Kullanımı ve İzolatların Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Yuvalandırılmış Olgu-Kontrol Çalışması

Risk Factors and Antibiotic Use in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Hospitalized Patients at Hacettepe University Adult and Oncology Hospitals (2004-2011) and Antimicrobial Susceptibilities of the Isolates: A Nested Case-Control Study

Özgür ATMACA<sup>1</sup>, Pınar ZARAKOLU KÖŞKER<sup>2</sup>, Ceren KARAHAN<sup>3</sup>, Banu ÇAKIR<sup>4</sup>, Serhat ÜNAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

<sup>1</sup> Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey.

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

<sup>2</sup> Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

<sup>3</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

<sup>3</sup> Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

<sup>4</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

<sup>4</sup> Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 30.06.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 30.09.2014

## ÖZET

Bu çalışmada, Ocak 2004-Aralık 2011 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde yatan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi tarafından takip edilen, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) bakteriyemisi saptanan hastaların irdelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, kan kültürlerinden MRSA izolasyonu yapılan 99 hasta (olgu grubu) ile eş zamanlı

**İletişim (Correspondence):** Uzm. Dr. Özgür Atmaca, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sıhhiye 06100, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 305 2302, **E-posta (E-mail):** ozgur\_atmaca@hotmail.com

olarak aynı servislere yatan ve kan kültüründe MRSA üremesi olmayan 99 hasta (kontrol grubu) olmak üzere toplam 198 hasta dahil edilmiştir. Olgu (60 erkek, 39 kadın; yaş ortalaması:  $59.37 \pm 16.96$  yıl) ve kontrol (60 erkek, 39 kadın; yaş ortalaması:  $59.11 \pm 17.60$  yıl) gruplarının demografik özellikleri, altta yatan kronik hastalıkları, MRSA bakteriyemisi için olası risk faktörleri, kullanılan antibiyotikler ve kullanım süreleri karşılaştırılmıştır. İzolatların metisilin direnci, sefoksitin (30 µg, BD, ABD) diskleriyle yapılan disk difüzyon yöntemi ve PCR ile *mecA* geninin saptanmasıyla doğrulanmıştır. Suşların çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılığı, CLSI önerilerine göre disk difüzyon ve Etest (BioMerieux, Fransa) yöntemleriyle belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grubu hastaları arasında yaş, cinsiyet, diyabet, kronik hastalık, yanık, hemodiyaliz, malignansi varlığı, immün süpresyon durumu açısından anlamlı bir fark belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Tek değişkenli analizde obezite, serebrovasküler olay, hastanede ve yoğun bakımda yatış öyküsü, santral/arteriyel kateter, trakeostomi varlığı, invazif olan/olmayan mekanik ventilatör, proton pompa inhibitörü, H<sub>2</sub> reseptör blokeri, sükralfat, nazogastrik veya üriner sonda kullanımı, gastrostomi, total parenteral beslenme, akut organ hasarı ve cerrahi operasyon varlığı, olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Hastanede ortalama kalış süresi de olgu grubunda kontrole daha yüksektir (59 güne karşı 8 gün;  $p < 0.001$ ). Çok değişkenli analizde ise obezite (OR= 7.98;  $p = 0.013$ ), santral kateter varlığı (OR= 6.65;  $p = 0.005$ ), H<sub>2</sub> reseptör blokeri kullanımı (OR= 4.41;  $p = 0.010$ ), nazogastrik sonda takılması (OR= 16.58;  $p < 0.001$ ) bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. En az bir antibiyotik kullanılan hasta sayısı (olgu grubunda 92, kontrol grubunda 51), antibiyotik kullanılmayan hasta sayısı (olgu grubunda 48, kontrol grubunda 7) göre anlamlı derecede yüksek (OR= 14.86;  $p < 0.001$ ) bulunmuştur. Antibiyotikler gruplandırılarak incelendiğinde; olgu grubunda sulbaktam-ampisilin ve/veya amoksisilin-klavulanik asit, florokinolon, aminoglikozid, piperasilin-tazobaktam (TZP), meropenem (MEM), imipenem (IPM), vankomisin (VAN), sefalosporinler ve teikoplanin (TEC) kullanımı, tek değişkenli analizde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Çok değişkenli analiz yapıldığında TZP (OR= 6.82;  $p < 0.001$ ), IPM (OR= 3.97;  $p = 0.023$ ) ve VAN (OR= 8.46;  $p = 0.001$ ) kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Olgu grubunda antibiyotik kullanım süreleri MEM ( $p = 0.037$ ) ve sefalosporinler ( $p < 0.001$ ) için anlamlı olarak uzun iken, diğer antibiyotiklerin kullanım süreleri arasında belirgin bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Tümü *mecA* geni pozitif olan MRSA ( $n = 99$ ) izolatlarının antimikrobiyal direnç paterni incelendiğinde; siprofloksasin, rifampin, gentamisin, tetrasiklin, sefoksitin, eritromisin ve klindamisin direnç oranları sırasıyla, %95, %95, %94, %96, %98, %71 ve %36 olarak izlenmiştir. Tüm suşların trimetoprim-sülfametoksazol, tişesiklin, vankomisin, teikoplanin, daptomisin ve linezolid duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Vankomisin MİK değeri  $\leq 1.0$  µg/ml olan suşlar ( $n = 49$ ) ile, MİK değeri  $> 1.0$  µg/ml olan suşların ( $n = 50$ ) izole edildiği hastalarda mortalite oranları sırasıyla, %34.6 (17/49) ve %60 (30/50) olarak gözlenmiş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.012$ ). Diğer bir deyişle, vankomisin MİK değeri yüksek ( $> 1.0$  µg/ml) MRSA suşları ile enfekte olan hastalarda mortalite oranı artmaktadır. Sonuç olarak verilerimiz, obezite, santral kateter ve nazogastrik sonda varlığı ve H<sub>2</sub> reseptör blokeri, TZP, IPM ve VAN kullanımının MRSA bakteriyemisi için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, vankomisin MİK değeri artışı ile mortalite artışı arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından Türkiye'den bildirilen ilk çalışmadır.

**Anahtar sözcükler:** Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; bakteriyemi; risk faktörleri; antimikrobiyal duyarlılık; vankomisin MİK.

## ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia cases who were followed at the Infectious Diseases Unit of Internal Medicine Department, at Hacettepe University Adult and Oncology Hospitals between January 2004-December 2011. A total of 198 patients, of them 99 had positive MRSA blood cultures (case group), and 99 without MRSA bacteremia (control group) who were selected randomly among patients at the same wards during the same time period, were included in the study. Demographic data, risk factors for MRSA bacteremia and antibiotic use of case (60 male, 39 female; mean age:  $59.37 \pm 16.96$  yrs) and control (60 male, 39 female; mean age:  $59.11 \pm 17.60$  yrs) groups were obtained from the patient files and the hospital data system and were

compared. Methicillin susceptibility was determined by the cefoxitin (30 µg, BD, USA) disc diffusion method and confirmed by *mecA* PCR test. Antimicrobial susceptibilities were also determined by disc diffusion and Etest (BioMerieux, France) methods according to CLSI guidelines. There was no statistically significant difference between the two groups according to age, gender, presence of an underlying chronic disease, burn, hemodialysis, malignancy or immunosuppression ( $p > 0.05$ ). The results of the univariate analysis revealed that antibiotic use and parameters most likely to be associated with MRSA bacteremia (obesity, cerebrovascular event, hospitalization history, central/arterial catheter, presence of tracheostomy, invasive/non-invasive mechanical ventilation, use of proton pump inhibitors, H<sub>2</sub> receptor blockers, sucralfate, nasogastric or urinary tubes, gastrostomy, total parenteral nutrition, acute organ failure and surgical operation) were found to be statistically higher in the case group ( $p < 0.05$ ). Median length of hospital stay was also higher in the case group (59 days versus 8 days;  $p < 0.001$ ). Multivariate regression analysis indicated that obesity (OR= 7.98;  $p = 0.013$ ), central venous catheterization (OR= 6.65;  $p = 0.005$ ), nasogastric tube (OR= 16.58;  $p < 0.001$ ) and use of H<sub>2</sub> receptor blockers (OR= 4.41;  $p = 0.010$ ) were independent risk factors. The number of patient given at least one antibiotic (92 in case group, 51 in control group) was statistically higher than those who were not (48 in case group, 7 in control group) (OR= 14.86;  $p < 0.001$ ). Use of antibiotics [ampicillin-sulbactam and/or amoxicillin-clavulanate, fluoroquinolones, aminoglycosides, piperacillin-tazobactam (TZP), meropenem (MEM), imipenem (IPM), vancomycin (VAN), cephalosporins and teicoplanin (TEC)] were found to be statistically significantly higher in the case group by univariate analysis ( $p < 0.05$ ). In multivariate analysis, it was determined that TZP (OR= 6.82;  $p < 0.001$ ), IPM (OR= 3.97;  $p = 0.023$ ) and VAN (OR= 8.46;  $p = 0.001$ ) use were independent risk factors in MRSA bacteremia. The duration of MEM ( $p = 0.037$ ) and cephalosporin use ( $p < 0.001$ ) were significantly longer in the case group, however there was no statistically significant difference between the duration of use of other antibiotics ( $p > 0.05$ ). All MRSA isolates were *mecA* gene positive ( $n = 99$ ), the resistance rates for ciprofloxacin, rifampin, gentamicin, tetracyclin, cefoxitin, erythromycin and clindamycin were 95%, 95%, 94%, 96%, 98%, 71% and 36%, respectively. All of the isolates were found to be susceptible to trimethoprim-sulfamethoxazole, VAN, TEC, tigecycline, linezolid and daptomycin. Mortality rates in patients who were infected with MRSA strains exhibiting vancomycin MIC value of  $\leq 1.0$  µg/ml ( $n = 49$ ) and with MRSA strains exhibiting MIC  $> 1.0$  µg/ml ( $n = 50$ ) were 34.6% (17/49) and 60% (30/50), respectively. This difference was found to be statistically significant ( $p = 0.012$ ). Thus it was concluded that the mortality rate increased in patients infected with MRSA with high ( $> 1.0$  µg/ml) vancomycin MIC value. The results of this study indicated that obesity, presence of central venous catheter and nasogastric tube, and the use of H<sub>2</sub> receptor blockers, IPM, TZP and VAN were independent risk factors for MRSA bacteremia. This was the first study showing the relationship between increasing mortality and high vancomycin MIC values in MRSA bacteremia in Turkey.

**Key words:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; bacteremia; risk factors; antibiotic susceptibility; vancomycin MIC.

## GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ilk kez 1961 yılında tanımlanmış, bundan kısa süre sonra hastane enfeksiyonları içinde prevalansı artmaya başlamıştır<sup>1,2</sup>. MRSA biyofilm oluşturma kapasitesi sayesinde çok çeşitli enfeksiyonlardan izole edilir; bunlar arasında ciddi ve invazif olma özellikleriyle bakteriyemiler önemli bir yer tutar<sup>3,4</sup>. Klinikte tedavi yaklaşımında hastaya ait risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun tedaviye rağmen morbidite ve mortalite yüksek olabilmektedir<sup>3,4</sup>. Çoklu antimikrobiyal direncine sahip MRSA izolatlarının metisilin direnci *mecA* geni ile kodlanır; tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere dirence neden olur<sup>5,6</sup>.

MRSA bakteriyemilerinin epidemiyolojisi merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu amaçla bu çalışmada, Ocak 2004-Aralık 2011 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde yatan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesince takip edilen MRSA bakteriyemisi saptanan hastalar ele alınarak, olası risk faktörleri, antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyal duyarlılık durumu değerlendirilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

HÜTF Etik Kurulu onayı sonrası 1 Ocak 2004-31 Aralık 2011 tarihleri arasında HÜTF Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde yatan hastalardan alınan kan kültürlerinden izole edilen 147 MRSA suşu çalışmaya dahil edildi. Kan kültüründe MRSA üreyen 113 hastanın dosyasından veya veri kayıt sisteminden risk faktörlerine ulaşıldı. İzolatların 99'unda *mecA* geni pozitif, 14'ünde negatif idi. *mecA* geni pozitif olan 99 hasta, olgu grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu hastalar ise olgu grubu ile aynı sayıda olmak üzere; aynı tarihte, aynı dönemde ( $\pm 1$  ay), aynı servislere yatan ve kan kültüründe MRSA üremesi olmayan hastalar arasından basit randomizasyon yöntemiyle seçildi.

MRSA bakteriyemilerinde olası risk faktörü olduğu düşünülen değişkenlere ait değerler her iki gruptaki hastalar için kaydedildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde "SPSS for Windows ver. 18.0" paket programı kullanıldı. Analizlerde sayı ve yüzde dağılımları incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, değişken özelliğine uygun olarak, ki-kare, t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak alındı. Çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon modellemesi kullanıldı ve olası risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik modellerin oluşturulmasında, iki değişkenli analizlerde p değeri  $< 0.10$  bulunan değişkenlerin tümü modele dahil edildi. İlişkinin gücü ve istatistiksel açıdan anlamlılık değerlendirmelerinde Odd's oranı ve ilgili %95 güvenlik aralığı değerleri kullanıldı.

Hastane merkez laboratuvarında kan kültürlerinden izole edilen 99 MRSA izolatı  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de stoklanarak saklandı. Metisiline direnç durumu "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine uygun olarak sefoksitin (30  $\mu\text{g}$ , Becton Dickinson, ABD) diskleri kullanılarak disk difüzyon ve *mecA* varlığını saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrulandı<sup>7</sup>. MRSA olduğu belirlenen izolatların yine CLSI önerilerine uygun olarak Mueller-Hinton agar (Oxoid, İngiltere) besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle eritromisin (15  $\mu\text{g}$ ), klindamisin (2  $\mu\text{g}$ ), trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) (1.25  $\mu\text{g}/23.75$   $\mu\text{g}$ ), rifampin (5  $\mu\text{g}$ ), gentamisin (10  $\mu\text{g}$ ), siprofloksasin (5  $\mu\text{g}$ )'e karşı duyarlılıkları araştırıldı. Linezolid, vankomisin, daptomisin ve teikoplanin için duyarlılık Etest (BioMerieux, Fransa) ile belirlendi. İnhibisyon zonunun antibiyotik şeritlerini kestiği noktadaki konsantrasyon minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak değerlendirildi<sup>8</sup>. Kontrol suşları olarak *S.aureus* ATCC29213, *S.aureus* ATCC25923, *S.aureus* 27R ve *S.aureus* 8328 kullanıldı.

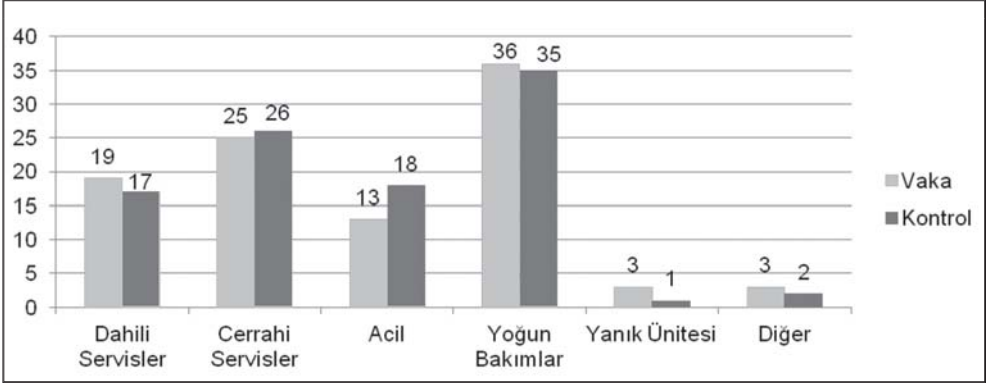
## BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen olgu ve kontrol gruplarında 60 (%60.6)'ar erkek ve 39 (%39.4)'ar kadın hasta mevcut olup, gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı

bir fark yoktur ( $p= 1.0$ ). Olgu grubunun yaş ortalaması  $59.37 \pm 16.96$  (ortanca: 61) yılı; kontrol grubunun ise  $59.11 \pm 17.60$  (ortanca: 58) yıl olarak saptanmıştır ( $p= 0.95$ ). Hastaların kaldıkları servisler; dahili, cerrahi, acil, yoğun bakım, yanık ünitesi ve diğer servisler olarak gruplandırılmıştır (Şekil 1). Gruplar arasında kaldıkları servisler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

Hastanede yatış süresi (hastaneye yatıştan hastaneden çıkışa kadar geçen süre), olgu grubunda ortalama  $70.84 \pm 65.78$  (ortanca: 59) gün; kontrol grubunda ortalama  $14.00 \pm 16.00$  (ortanca: 8) gün olarak hesaplanmıştır ( $p < 0.001$ ) (Tablo I). Çalışma gruplarının son bir yılda hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri Tablo I'de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu hastaların son bir yıl içinde hastanede yatış süreleri arasında fark saptanmazken, olgu grubunda daha uzun süreli yoğun bakım yatışı izlenmiştir (Tablo I).

Her iki grupta 65 yaş altı ve geriatrik ( $> 65$  yaş) hasta sayıları benzerdir ( $p= 0.08$ ). Hastaların taburculuk veya ölüm durumuna bakıldığında; MRSA bakteriyemisi olan 99



Şekil 1. Olgu ve kontrol grubu hastaların servislere göre sayıları.

Tablo I. Olgu ve Kontrol Grubunun Hastanede ve Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatış Süreleri (Gün)

	Olgu			Kontrol			p değeri*
	Aralık	Ort $\pm$ SS	Ortanca	Aralık	Ort $\pm$ SS	Ortanca	
Hastanede yatış süresi	0-387	$70.84 \pm 65.78$	59	0-95	$14.00 \pm 16.00$	8.00	<b>&lt; 0.001</b>
Son 1 yılda hastanede yatış süresi (n= 29/27)	0-247	$34.40 \pm 53.88$	12.00	0-371	$34.08 \pm 84.38$	7	0.061
Son 1 yılda YBÜ'de yatış süresi (n= 20/4)	0-108	$47.75 \pm 35.66$	47	0-17	$6.25 \pm 7.41$	4.00	<b>0.020</b>

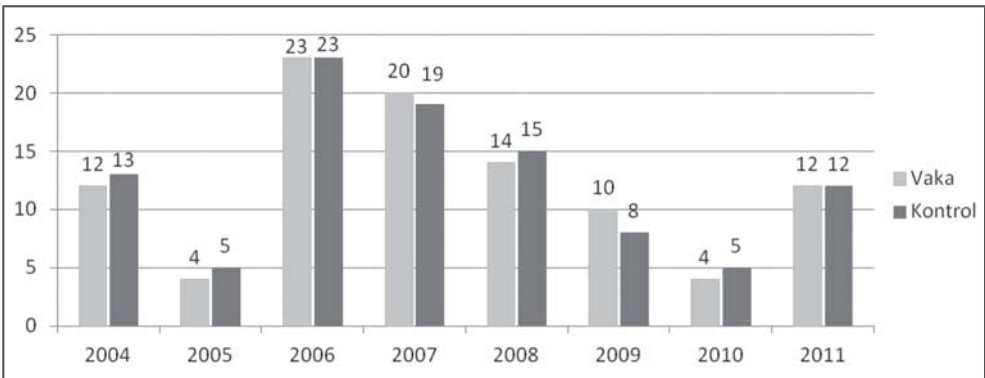
\* Mann Whitney-U testi ile değerlendirilmiştir (Ort  $\pm$  SS: Ortalama  $\pm$  Standart sapma; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi).

hastanın 47 (%47.5)'sinin, kontrol grubundaki 99 hastanın 29 (%29.3)'ünün kaybedildiği, geri kalan hastaların taburcu olduğu görülmüş; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p < 0.001$ ). Yıllara göre MRSA bakteriyemi sayıları değerlendirildiğinde; 2006 yılından 2010 yılına kadar azalma, 2011 yılında artış olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 2).

Olgu ve kontrol grubundaki hastaların MRSA bakteriyemisi gelişiminde rol oynayan olası risk faktörleri değerlendirildiğinde; gruplar arasında kronik hastalıklar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ancak olgu grubunda; obezite, serebrovasküler olay sıklığı, hastane ve yoğun bakımda yatış öyküsü, yanık, travma öyküsü, santral venöz ve arteriyel kateter, üriner kateter, nazogastrik sonda varlığı, trakeotomi, invazif olan/olmayan mekanik ventilasyon, trakeostomi varlığı, proton pompa inhibitörü ve hidrojen reseptör blokleri kullanımı, akut organ hasarı ve cerrahi operasyon varlığının daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo II).

Olgu grubunda hiç antibiyotik almayan 7 (%7.1), kontrol grubunda ise 48 (%48.5) hasta olduğu belirlenmiştir (OR= 7.41; %95 GA 3.45-15.92;  $p < 0.001$ ) (Tablo III). Olgu grubunda meropenem alan hastaların ortalama meropenem kullanım süresi  $19.38 \pm 14.18$  gün, kontrol grubunda ise  $7.88 \pm 6.97$  gündür ( $p = 0.036$ ). Ortanca meropenem kullanımı ise olgu grubunda 19 gün, kontrol grubunda 5.5 gün olarak belirlenmiştir. Sefalosporin kullanım süresi olgu grubunda (ortalama:  $12.43 \pm 15.48$ ; ortanca: 11 gün), kontrol grubuna göre (ortalama:  $5.30 \pm 4.78$ ; ortanca: 4 gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Diğer antibiyotiklerin kullanım süreleri analiz edildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Kullanılan antibiyotikler Tablo IV'te görülmektedir.

MRSA bakteriyemilerinde rol alan olası risk faktörlerinin sonuca etkilerinin eş zamanlı olarak kontrolüne yönelik yapılan lojistik regresyon modellemesinde, iki değişkenli analizlerde istatistiksel açıdan anlamlı ( $p < 0.10$ ) olarak saptanan tüm değişkenler modelde birlikte değerlendirilmiştir (Tablo V). Antibiyotik kullanımının MRSA bakteriyemileriyle olan ilişkilerinin çalışılmasında, bir hasta yatışı boyunda birçok kez ve farklı antibiyotik kul-



Şekil 2. Olgu ve kontrol grubundaki hasta sayılarının yıllara göre dağılımı.

**Tablo II. MRSA Bakteriyemisi Gelişiminde Rol Oynayan Olası Risk Faktörleri**

Risk faktörü	Olgu	Kontrol	p değeri*	Odds oranı	Güven aralığı %95
	(n= 99)	(n= 99)			
	Sayı (%)	Sayı (%)			
DM	29 (29.3)	25 (25.2)	0.523	1.21	0.65-2.26
Obezite	16 (16.2)	5 (5.1)	<b>0.011</b>	<b>3.58</b>	<b>1.26-10.21</b>
Serebrovasküler olay	36 (36.4)	18 (18.2)	<b>0.004</b>	<b>2.54</b>	<b>1.32-4.89</b>
Açık deri lezyonu	12 (12.1)	5 (5.1)	0.076	2.56	0.87-7.58
Hemodiyaliz	10 (10.1)	4 (4.0)	0.096	2.64	0.80-8.72
Hastanede yatış öyküsü	48 (48.5)	31 (31.3)	<b>0.014</b>	<b>2.06</b>	<b>1.16-3.68</b>
YBÜ yatış öyküsü	25 (25.3)	6 (6.1)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>5.18</b>	<b>2.02-13.29</b>
Yanık	4 (4.0)	3 (3.0)	0.700	1.33	0.29-6.12
Travma öyküsü	12 (12.1)	1 (1.0)	<b>0.002</b>	<b>13.38</b>	<b>1.70-105.02</b>
Santral kateter	76 (76.8)	19 (19.2)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>14.68</b>	<b>7.35-29.34</b>
Arteriyel kateter	40 (40.4)	6 (6.1)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>10.39</b>	<b>4.15-26.04</b>
Üriner kateter	94 (94.9)	51 (51.5)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>18.05</b>	<b>6.75-48.22</b>
NIMV	7 (7.1)	1 (1.0)	<b>0.030</b>	<b>7.38</b>	<b>0.89-61.15</b>
IMV	70 (70.7)	19 (19.2)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>10.04</b>	<b>5.18-19.45</b>
Trakeotomi	26 (26.3)	2 (2.0)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>17.10</b>	<b>3.93-74.36</b>
PPI kullanımı	65 (65.6)	36 (36.4)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>4.70</b>	<b>2.13-9.05</b>
H <sub>2</sub> reseptör blokleri kullanımı	66 (66.6)	41 (41.4)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>4.62</b>	<b>2.42-8.80</b>
Sükralfat kullanım	12 (12.1)	4 (4.0)	<b>0.018</b>	<b>3.77</b>	<b>1.17-12.17</b>
Nazogastrik sonda kullanım	71 (71.7)	13 (13.1)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>27.61</b>	<b>12.46-61.19</b>
Gastrostomi	13 (13.1)	1 (1.0)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>14.68</b>	<b>1.88-114.60</b>
TPN kullanımı	20 (20.2)	2 (2.0)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>13.01</b>	<b>2.97-57.46</b>
Cerrahi operasyon	38 (38.4)	24 (24.2)	<b>0.032</b>	<b>2.03</b>	<b>1.09-3.77</b>
Akut organ hasarı	20 (20.2)	4 (4.0)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>6.81</b>	<b>2.22-20.82</b>

\*Ki kare testiyle değerlendirilmiştir. Tek değişkenli varyasyon analizi değerleri Odds oranı ve %95 güven aralığı ile belirtilmiştir. (PPI: Proton pompa inhibitörü, H<sub>2</sub>: Hidrojen, TPN: Total parenteral nütrisyon, DM: Diabetes mellitus, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; IMV: İnvazif mekanik ventilasyon, NIMV: İnvazif olmayan mekanik ventilasyon).

lanmış olabileceği için, hasta için kullanılan tüm antibiyotiklerin eş zamanlı olarak kontrole yönelik olarak çok değişkenli lojistik regresyon modellemesi kullanılmıştır (Tablo VI).

MRSA bakteriyemilerinden izole edilen 99 MRSA izolatının antimikrobiyal duyarlılık sonuçları Şekil 3'te, MİK değerleri ise Tablo VII'de verilmiştir.

Vankomisin MİK değerleri incelendiğinde; 2 izolatın 0.38 µg/ml, 11'inin 0.5 µg/ml, 6'sının 0.75 µg/ml, 31'inin 1.0 µg/ml, 23'ünün 1.5 µg/ml, 26'sının 2.0 µg/ml olduğu

**Tablo III. Olgu ve Kontrol Grubu Hastalarda Kullanılan Antibiyotik Sayıları**

Antibiyotik sayısı	Olgu (n= 99)	Kontrol (n= 99)	p değeri*	Odds oranı	Güven aralığı %95
	Sayı (%)	Sayı (%)			
Kullanmayan	7 (7.1)	48 (48.5)			
1 antibiyotik	31 (31.3)	14 (14.1)	< 0.001	14.86	5.39-40.99
2-3 antibiyotik	30 (30.3)	29 (29.3)		6.94	2.07-17.85
≥ 4 antibiyotik	31 (31.3)	8 (8.1)		26.02	8.56-79.04

**Tablo IV. Olgu ve Kontrol Grubunda Kullanılan Antibiyotiklerin Karşılaştırılması**

Antibiyotik	Olgu (n= 99)	Kontrol (n= 99)	Toplam (n= 198)	p değeri*	Odds oranı	Güven aralığı %95
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)			
Sulbaktam-Ampisilin (SAM)	39 (39.4)	28 (28.3)	67 (33.8)	0.099	1.709	0.94-3.11
Amoksisilin-Klavulanik asit (CAM)	8 (8.1)	1 (1.0)	9 (4.5)	0.017	8.527	1.04-69.52
SAM + CAM	43 (43.4)	29 (29.3)	72 (36.4)	0.039	1.920	1.06-3.47
Gentamisin	9 (9.1)	3 (3.0)	12 (6.0)	0.074	3.167	0.93-12.07
Amikasin	12 (12.1)	7 (7.1)	19 (9.6)	0.228	1.793	0.67-4.76
Aminoglikozidler-toplam	19 (19.2)	8 (8.1)	27 (13.6)	0.023	2.672	1.11-6.44
Kinolon grubu	22 (22.2)	11 (11.1)	33 (16.7)	0.036	2.260	1.03-4.96
Piperasilin-Tazobaktam	41 (41.4)	8 (8.1)	49 (24.7)	< 0.001	9.190	3.86-21.86
Sulperazon	13 (13.1)	1 (1.0)	14 (7.0)	0.001	14.663	1.88-114.42
İmipenem	29 (29.3)	6 (6.1)	35 (17.7)	< 0.001	7.706	2.84-20.91
Meropenem	25 (25.3)	8 (8.1)	33 (16.7)	0.001	3.801	1.62-9.92
Karbapenem-toplam	44 (44.4)	13 (13.1)	57 (28.8)	< 0.001	5.29	2.61-10.71
Vankomisin	39 (39.4)	6 (6.1)	45 (22.7)	< 0.001	12.61	4.71-33.78
Teikoplanin	20 (20.2)	4 (4.0)	24 (12.0)	< 0.001	8.017	2.30-27.97
Glikopeptidler	52 (52.5)	7 (7.1)	59 (29.9)	< 0.001	14.38	6.06-34.12
Sefalosporinler	22 (22.2)	11 (11.1)	33 (16.7)	0.036	2.260	1.03-4.96



**Tablo V. MRSA Bakteriyemisi Gelişiminde Rol Oynadığı Düşünülen Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Analizi**

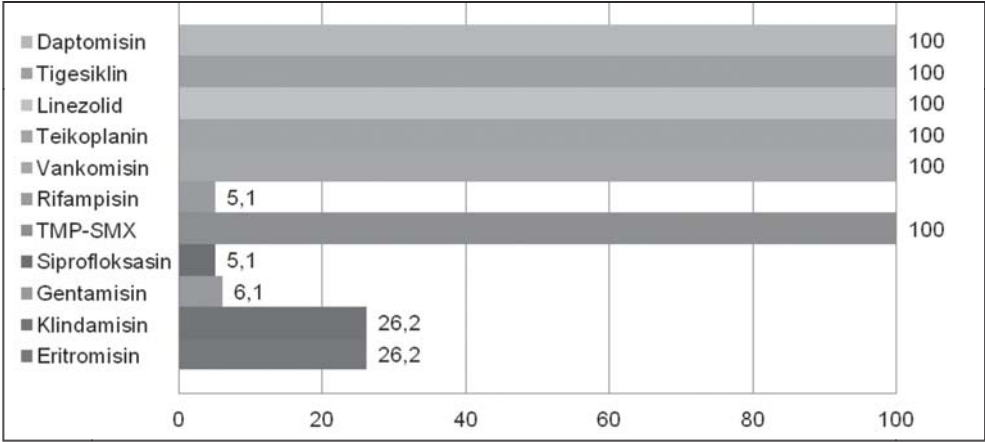
Risk faktörü	p değeri	Odds oranı	Güven aralığı %95
DM	0.233	0.46	0.13-1.64
<b>Obezite</b>	<b>0.013</b>	<b>7.98</b>	<b>1.54-41.47</b>
SVO	0.394	1.73	0.49-6.10
Hemodiyaliz	0.767	1.37	0.17-10.76
YBÜ'de yatış hikayesi	0.762	1.31	0.22-7.68
Travma	0.991	1.01	0.08-12.60
<b>Santral kateter</b>	<b>0.005</b>	<b>6.65</b>	<b>1.77-25.00</b>
Üriner kateter	0.401	1.88	0.43-8.23
IMV	0.824	0.86	0.24-3.15
PPI	0.334	0.87	
<b>H<sub>2</sub> reseptör blokeri</b>	<b>0.010</b>	<b>4.41</b>	<b>1.42-13.75</b>
<b>Nazogastrik sonda</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>16.58</b>	<b>4.33-63.42</b>
TPN	0.73	1.38	0.21-8.89
Cerrahi operasyon	0.94	1.05	0.27-4.15

TPN: Total parenteral nütrisyon; PPI: Proton pompa inhibitörü; SVO: Serebrovasküler olay; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; IMV: İnvazif mekanik ventilasyon; NIMV: İnvazif olmayan mekanik ventilasyon; DM: Diabetes mellitus; SVO: Serebrovasküler olay.

**Tablo VI. Olgu ve Kontrol Grubunda Kullanılan Antibiyotiklerin Çok Değişkenli Analiz ile Karşılaştırılması**

Antibiyotik	p değeri	Odds oranı	Güven aralığı %95
SAM + CAM	0.511	1.32	0.58-3.02
Aminoglikozidler-toplam	0.711	0.78	0.21-2.91
Kinolonlar-toplam	0.177	1.99	0.73-5.39
Piperasilin-Tazobaktam	<b>&lt; 0.001</b>	<b>6.82</b>	<b>2.53-18.38</b>
İmipenem	<b>0.023</b>	<b>3.97</b>	<b>1.20-13.08</b>
Meropenem	0.733	0.81	0.25-2.68
Vankomisin	<b>0.001</b>	<b>8.46</b>	<b>2.53-28.27</b>
Sulperazon	0.100	6.87	0.69-68.23
Teikoplanin	0.108	3.32	0.76-14.04
Sefalosporinler	0.084	2.44	0.76-6.70

SAM: Sulbaktam-ampisilin; CAM: Amoksisilin-klavulanik asit.



Şekil 3. MRSA izolatlarının antimikrobiyallere duyarlılık durumları (%).

Tablo VII. MRSA İzolatlarının Antimikrobiyallere Karşı Duyarlılık Durumları ve  $MİK_{50}/MİK_{90}$  Değerleri

Antibiyotik	Aralık ( $\mu\text{g/ml}$ )	$MİK_{90}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$MİK_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Duyarlılık (%)
Vankomisin	0.38-2	2	1	100
Teikoplanin	2-4	4	2	100
Linezolid	0.125-2	1.5	0.75	100
Tigesiklin	0.094-2	1	0.38	100
Daptomisin	0.064-1	1	0.5	100

saptanmıştır. MRSA izolatları, vankomisin  $MİK$  değerleri gruplandırılarak incelendiğinde ise; 49 (%49.5)'unda  $MİK \leq 1.0 \mu\text{g/ml}$ , 50 (%50.5)'sinde ise  $MİK \geq 1.0 \mu\text{g/ml}$  olup, bu suşların izole edildiği hastalarda mortalite oranları sırasıyla %34.6 (17/49) ve %60 (30/50) olarak izlenmiş; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.012$ ).

## TARTIŞMA

Metisilin direnci ülkelere göre değişkenlik göstermekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Güney Avrupa, bazı Asya ülkeleri ve Uzak Doğu'da en yüksek, Kuzey Avrupa'da ise en düşük düzeydedir. ABD'de yoğun bakım ünitelerinde metisilin direnci %60'lara kadar yükselmiş ve 2005 yılında MRSA'ya bağlı 90.000'den fazla invazif enfeksiyon saptanmıştır<sup>9,10</sup>. Yatan hastalarda bakteriyemi riski servislere göre farklılık göstermektedir. Galler'de 2005 yılında yapılan bir çalışmaya göre MRSA bakteriyemisi genel cerrahi servisinde %58-60, yoğun bakım ünitesinde %9.5, pediatri servisinde %6.3 oranındadır<sup>11</sup>. Bu çalışmada, yoğun bakım ve cerrahi servislerinde yatan hasta olgu grubunda toplam hasta sayısının %61.6'sını oluşturmaktadır. Özellikle yoğun bakımda yatan hastaların yatış sürelerinin uzun olması, alta yatan hastalıkların daha

fazla olması, hastalıkların şiddetinin fazla olması, daha fazla invazif işleme maruz kalmaları ve daha fazla antibiyotik kullanmaları bu grupta MRSA bakteriyemisinin yüksek oranda bulunmasını açıklamaktadır. Hastanede yatış süreleri kıyaslandığında olgu grubu ortanca değeri 59 gün ile kontrol grubundan (ortanca: 8 gün) daha uzundur. Bu yönüyle bu çalışma daha önce yapılan çalışmalarla<sup>12</sup> uyumludur. Hastanede uzun süreli yatışın MRSA bakteriyemisi için risk faktörü olduğu söylenebilir. Komorbid hastalık varlığının MRSA bakteriyemisi açısından risk oluşturduğunu gösteren yayınlar olmasına rağmen<sup>13,14</sup> bu çalışmada komorbid hastalıklar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastanemizde yapılan bir başka çalışmada, malignite ve entübasyonun MRSA bakteriyemilerinde 30 günlük mortaliteyi artıran bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda, malignansi varlığı yönünden olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun nedeni olgu ve kontrol gruplarında malignite sıklığının düşük olması olabilir.

Paintsil'in<sup>16</sup> çalışmasında, santral damar yoluna invazif girişimin MRSA bakteriyemisi gelişimini sekiz kat artıran bağımsız risk faktörü olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada da benzer olarak, santral venöz kateter (SVK) varlığı tek ve çok değişkenli analizlerde bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki verilere göre, SVK bulunması MRSA bakteriyemisi gelişimini 6.65 kat artırmaktadır. Mekanik ventilasyonun MRSA bakteriyemisi için risk faktörü olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur<sup>16,17</sup>. Bizim çalışmamızda, olgu grubunda mekanik ventilasyon daha sık uygulanmış olsa da bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. Mide asidini nötralize eden ve asit üretimini azaltan ilaçların kullanımının özellikle yoğun bakım hastalarında pnömoni sıklığını artırdığı bilinmektedir<sup>18-20</sup>. Çalışmamızın verileri, H<sub>2</sub> reseptör bloke edici ilaçların MRSA bakteriyemisini 4.41 kat artıran bağımsız bir risk faktörü olduğu göstermiştir. Ayrıca aspirasyon pnömonisi yatkınlığı olduğu düşünülen beyin cerrahisi servisleri ve yoğun bakımlarında, H<sub>2</sub> reseptör blokleri kullanımının proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımından fazla olduğu görülmüştür. Beyin cerrahisi servislerinde yatan 36 hastanın (olgu ve kontrol) toplam 14'ü PPI kullanırken 27 hasta H<sub>2</sub> reseptör blokleri kullanmıştır. Bu durum, beyin cerrahisi servisi ve yoğun bakımlarında MRSA bakteriyemisinin sık görülmesini açıklamada yardımcı olabilmekle birlikte, kesin yargı için bu bölümlerde daha kapsamlı çalışmaların yapılması gereklidir. Nazogastrik tüp varlığı, total parenteral beslenme (TPN) veya enteral beslenme daha önce yapılan çalışmalarda MRSA enfeksiyonu açısından risk faktörü olarak saptanmıştır<sup>18-20</sup>. Tek başına nazogastrik sonda kullanımının MRSA bakteriyemisini 16.5 kat artıran bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu durum nazogastrik sondanın takılma işlemi esnasında damarsal yapıların travmaya maruz kalışı ve buna bağlı olarak burunda kolonize olmuş MRSA bakterilerinin dolaşım sistemine invazyonuyla açıklanabilir.

MRSA enfeksiyonu ve bakteriyemisinin daha önceden antibiyotik kullanımıyla ilişkili olduğunu gösteren çeşitli yayınlar mevcuttur<sup>21-23</sup>. Özellikle sefalosporinler ve florokinolon kullanımı MRSA kolonizasyonu ve enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur<sup>26,27</sup>. Bizim çalışmamızda, birçok antibiyotiğin olgu grubunda daha fazla kullanıldığı gözlenmiştir. Çok değişkenli analizde ise, yukarıda sayılan antibiyotikler öngörülen uygun bir modelle değerlendirildiğinde, MRSA bakteriyemisi gelişiminde piperasilin-tazobaktam kullanımı

6.8 kat; imipenem kullanımı 3.97 kat, vankomisin kullanımı ise 8.46 kat risk artışına neden olan bağımsız risk faktörleri olarak görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda vankomisin kullanımı, diğer pek çok grup antibiyotiğin aksine MRSA bakteriyemisi için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Zira diğer grup antibiyotikler MSSA'ya karşı etkili ancak MRSA'ya karşı etkili değildir. Bu nedenle heterorezistan suşlar içindeki metisiline duyarlı stafilokoklar inhibe edilirken metisiline dirençli olanlar seçilmektedir. Yukarıda sözü edilen çalışmalarda ise, vankomisin MRSA üremesini de inhibe ettiğinden seçilme olmamaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuç tamamen rastgele olabileceği gibi, izolatlarımızın vankomisin MİK<sub>90</sub> değerinin daha yüksek olması nedeniyle MRSA'ların yeterince inhibe edilememesi diğer gram-pozitif bakterilerin inhibe edilmesi ile MRSA için bir avantaj olarak bu suşların seçilmesine neden olmuş olabilir. Vankomisin MİK değeri artışının tedavi başarısızlığını artırdığına dair çeşitli yayınlar mevcuttur<sup>28-30</sup>. Bu konuyla ilgili olarak, 2010 yılında Aston ve arkadaşlarının<sup>31</sup> yaptığı çalışmada, daha önceden vankomisin kullanılan hastalarda MRSA pnömonisinde tedavi başarısızlığının vankomisin kullanılmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mekanizmanın detaylı açıklanabilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce Topeli ve arkadaşları<sup>24</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, 1 Mayıs 1990-31 Ekim 1994 tarihleri arasında hastanemizde saptanan 101 *S.aureus* bakteriyemisi ve bu bakteriyemilerdeki risk faktörleri araştırılmıştır<sup>24</sup>. Bu araştırmacılar farklı olarak MRSA ve MSSA bakteriyemilerini karşılaştırmışlar ve hasta gruplarındaki mortalite oranlarını sırasıyla %58.7 ve %30.9 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda MRSA grubunda mortalite oranı %47.5, kontrol grubunda ise %29.3 olarak belirlenmiştir. Olgu grubundaki mortalite oranının daha önceki yıllara göre azalmasının olası nedenleri arasında; hastanemizde uygulanan hastane enfeksiyonları kontrolünün yıllar içinde daha etkin bir şekilde yapılması, MRSA bakteriyemileri için kullanılan etkin antibiyotik çeşitliliğinin artması ve bir önceki çalışmaya dahil edilen hastalarda daha fazla komorbid hastalığın olması sayılabilir. Çalışmamızdaki kontrol grubu, MRSA bakteriyemisi olmayan ancak MRSA bakteriyemisi olan hastalarla aynı dönemde aynı servislerde yatan hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubunda da mortalitenin yüksek olmasının olası nedeni, olgu grubundaki hastalarla benzer komorbid hastalıklarının olması ve hastalık şiddetlerinin birbirine yakın olması olabilir. Daha önce yapılan çalışmanın<sup>24</sup> çok değişkenli analizinde, hastanede yatış süresi, enfektif endokardit varlığı, santral kateter varlığı ve MRSA üremesi bağımsız risk faktörleri olarak saptanmışken, bu çalışmada santral kateter takılması, obezite, nazogastrik sonda kullanımı, H<sub>2</sub> reseptör blokleri kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

MRSA izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ülkelere göre değişiklik göstermektedir<sup>25</sup>. Çalışmamızda incelenen MRSA suşlarının tümünün daha önce hastanemizde yapılan diğer bir çalışmayla<sup>10</sup> uyumlu olarak vankomisin, teikoplanin, linezolid, tigesiklin ve daptomisine %100 duyarlı olduğu görülmüştür. Bu duyarlılık oranları genel olarak diğer ülkelerde de benzerdir<sup>25</sup>. Akoğlu ve arkadaşları<sup>26</sup> gentamisin, siprofloksasin ve rifampine yüksek oranda direnç (> %90) saptarken, TMP-SMZ'ye %90, klindamisine %53 ve eritromisine %32 oranında duyarlılık bildirmişlerdir. Bu çalışmada klindamisine %26.2,

eritromisine %26.2 duyarlılık saptanmıştır. Çalışmamızda TMP-SMZ'ye %100 oranında duyarlılık saptanması, hastanemizde MRSA bakteriyemilerinde bu antibiyotiğin sık tercih edilmesine bağlanabilir.

Hastanemizde Kılıçarslanoğlu ve arkadaşları<sup>15</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, 2000-2010 yılları arasında 184 MRSA bakteriyemisinden izole edilen suşlar incelenmiş; vankomisin MİK değeri  $\leq 1.0$   $\mu\text{g/ml}$  olan 143 (%77.7) suş ve MİK= 2.0  $\mu\text{g/ml}$  olan 41 (%22.3) suş çalışmaya alınmıştır. Araştırmacılar, vankomisin MİK değeri  $\leq 1.0$   $\mu\text{g/ml}$  ve MİK= 2.0  $\mu\text{g/ml}$  olan suşların izole edildiği hastaların sırasıyla 25 (%17.4) ve 10 (%24.4)'unun kaybedildiğini rapor etmiş, ancak gruplar arasında mortalite oranı bakımından fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, *mecA* geni pozitif 99 MRSA izolatından vankomisin MİK değeri  $\leq 1.0$   $\mu\text{g/ml}$  (n= 49) ve  $> 1.0$   $\mu\text{g/ml}$  (n= 50) olan suşların izole edildiği hastalarda mortalite oranları sırasıyla %34.6 (17/49) ve %60 (30/50) olarak izlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak MİK değeri yüksek olan grup lehine anlamlı fark saptanmıştır (p= 0.012). Kılıçarslanoğlu ve arkadaşlarının<sup>15</sup> çalışmasına dahil edilen MRSA izolatlarının metisilin direnci, altın standart yöntem olan PCR ile belirlenmemiş ve *mecA* pozitifliği saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen tüm izolatların *mecA* geni pozitifdir. Her iki çalışmada ortak olan izolatlar olabilir, ancak bizim çalışmamızda MRSA olarak rapor edilmiş olup *mecA* geni negatif olan izolatlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu şekilde iki çalışma arasında değerlendirme ve sonuç farklılıkları oluşmaktadır. Kılıçarslanoğlu ve arkadaşları<sup>15</sup> yaptıkları çalışmada, mortalite ile MRSA vankomisin MİK değeri artışı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve bir ilişki bulunmadığını ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, vankomisin MİK değeri yüksek ( $> 1$   $\mu\text{g/ml}$ ) olan hastalarda mortalite oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiş ve MRSA vankomisin MİK değeri artışı ile mortalite artışı arasındaki ilişki gösterilebilmiştir. Bu ilişkiyi göstermesi açısından Türkiye'den bildirilen ilk çalışmadır. Bu sonuç daha önce başka ülkelerden bildirilen çalışmaların sonuçlarıyla da uyumludur<sup>27,28</sup>. Wang ve arkadaşları<sup>27</sup>, vankomisin MİK değeri yüksek (MİK= 2.0  $\mu\text{g/ml}$ ) olan suşların izole edildiği hastalarda, MİK değeri düşük olanlara göre mortalitenin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. HÜTF Hastanelerinde saptanan MRSA bakteriyemilerinde, vankomisin MİK değeri 4  $\mu\text{g/ml}$  üzerinde olan suş saptanmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma, antibiyotik ve H<sub>2</sub> reseptör blokeri kullanımı, obezite, santal kateter ve nazogastrik sonda gibi invazif işlemlerin MRSA bakteriyemisi gelişiminde risk faktörü olduğunu; vankomisin MİK artışının mortaliteyi artırdığını göstermektedir. Antibiyotiklerin tüm dünyada yaygın ve yanlış kullanımı, dirençli enfeksiyon gelişimine neden olduğu gibi vankomisinin yanlış kullanımı da MİK değerlerinin artışına neden olmaktadır. Bu nedenle bu ilaç MRSA bakteriyemilerinin tedavisinde iyi bir alternatif olmaktan çıkmış, tüm dünyada da MRSA suşlarına karşı vankomisin MİK artışı önemli bir problem haline gelmiştir. MRSA bakteriyemi ve enfeksiyonlarının tedavisinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin iyi uygulanması, risk faktörlerinin en aza indirilmesi ve antibiyotiklerin MİK değerlerine bakılarak tedavilerin planlanması bu enfeksiyonla daha etkin mücadele imkanı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. Lancet 1963; 1(7287): 904-7.
2. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev 2010; 23(3): 616-87.
3. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. Crit Care Med 2004; 32(4): 992-7.
4. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Arch Intern Med 2007; 167(8): 834-9.
5. Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. Int J Infect Dis 2010; 14(Suppl 4): 19-22.
6. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007; 45 (Suppl 3): 165-70.
7. Araj GF, Talhouk RS, Siman CJ, Maasad MJ. Discrepancies between mecA PCR and conventional tests used for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 1999; 11(1): 47-52.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth Informational Supplement. CLSI/NCCLS Document M100S-16, 2006. CLSI, Wayne, PA.
9. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004; 32(8): 470-85.
10. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al; Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. JAMA 2007; 298(15): 1763-71.
11. National Public Health Service for Wales. *Staphylococcus aureus* Bacteraemia Surveillance Report, 2004. Available at: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/documents/379/S.aureus%20bacteraemia%20Report%20up%20to%20310304%20anon.pdf>
12. Spindel SJ, Strausbaugh LJ, Jacobson C. Infections caused by *Staphylococcus aureus* in a Veterans' Affairs nursing home care unit: a 5-year experience. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16(4): 217-23.
13. Yeoh LY, Tan FL, Willis GC, Ooi ST. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in hospitalized chronic hemodialysis patients and its predisposing factors. Hemodial Int 2014; 18(1): 142-7.
14. Harinstein L, Schafer J, D'Amico F. Risk factors associated with the conversion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation to healthcare-associated infection. J Hosp Infect 2011; 79(3): 194-7.
15. Kızıllarslanoğlu MC, Sancak B, Yağcı S, Haşçelik G, Unal S. Evaluation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and comparison of prognosis according to vancomycin MIC values: experience of the last ten years. Mikrobiyol Bul 2013; 47(2): 199-210.
16. Painsil E. Pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and colonization: trends and management. Curr Opin Pediatr 2007; 19(1): 75-82.
17. Gorwitz RJ. A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(1): 1-7.
18. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004; 292(16): 1955-60.
19. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2007; 167(9): 950-5.
20. Hermos JA, Young MM, Fonda JR, et al. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. Clin Infect Dis 2012; 54(1): 33-42.
21. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003; 290(22): 2976-84.

22. MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin Infect Dis* 2005; 41(4): 435-40.
23. Schneider-Lindner V, Delaney JA, Dial S, Dascal A, Suissa S. Antimicrobial drugs and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(7): 994-1000.
24. Topeli A, Unal S, Akalin HE. Risk factors influencing clinical outcome in *Staphylococcus aureus* bacteremia in a Turkish University Hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14(1): 57-63.
25. Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA - its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clin Infect Dis* 2011; 52(1): 99-114.
26. Akoğlu H, Zarakolu P, Altun B, Ünal S. Epidemiological and molecular characteristics of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in Hacettepe University Adult Hospital in 2004-2005. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(3): 343-55.
27. Wang JL, Wang JT, Sheng WH, Chen YC, Chang SC. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in Taiwan: mortality analyses and the impact of vancomycin, MIC = 2 mg/L, by the broth microdilution method. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 159.
28. Soriano A, Marco F, Martinez JA. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46(2): 193-200.
29. Sakoulas G, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 1): S40-50.
30. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42(6): 2398-402.
31. Aston JL, Dortch MJ, Dossett LA, Creech CB, May AK. Risk factors for treatment failure in patients receiving vancomycin for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11(1): 21-8.