

Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Bakteriyemisinin İncelenmesi ve Vankomisin MİK Değerlerine Göre Prognozun Karşılaştırılması: Son On Yıllık Deneyim

Evaluation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Comparison of Prognosis According to Vancomycin MIC Values: Experience of the Last Ten Years

Muhammet Cemal KIZILARSLANOĞLU¹, Banu SANCAK², Server YAĞCI²,
Gülşen HASÇELİK², Serhat ÜNAL³

¹ Gölbaşı Hasvak Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara.

¹ Gölbaşı Hasvak State Hospital, Internal Medicine Clinic, Ankara, Turkey.

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

² Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

³ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Infectious Diseases Unit, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi (Received): 11.08.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 19.12.2012

ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile ilişkili hastane enfeksiyonları önemli bir sağlık sorunudur ve gelişen direnç sorunu nedeniyle mortalite ve morbiditede artış görülmektedir. Özellikle bakteriyemi görülen olgularda mortalite daha yüksektir. Bu nedenle en kısa sürede ve uygun antibiyotik tedavileriyle klinik sonuçların daha iyi olabilmesi sağlanabilmektedir. Bu çalışma, hastanemizde MRSA bakteriyemisi saptanan hastaların tedavi ve klinik sonuçlarını incelemek ve vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleriyle hastalığın prognozu arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2000-Aralık 2010 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında 247 hastanın kan örneklerinden izole edilen MRSA suşu dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, bakteriyeminin saptandığı tarih, kültürün negatifleşme tarihi, kullanılan antibiyotikler ve tedavi süreleri, daha önce geçirilmiş olan enfeksiyonlar ve etkenleri, invazif girişim öyküsü, yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü, tedavi sonrası başarı durumu, hastanın prognozu gibi veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda, MRSA bakteriyemisi klinik olarak anlamlı bulunan

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Muhammet Cemal Kızılarslanoğlu, Gölbaşı Hasvak Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, 06830 Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 507 680 2550, **E-posta (E-mail):** drcemal@yahoo.com.tr

ve detaylı dosya bilgisine ulaşılan 184 hastaya ait veriler değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalamaları 55 ± 17 yıl olup, %44.6'sı kadın, %55.4'ü erkektir. Hastaların hastanede ortanca yatış süreleri 61 gün; hastaneye yatıştan MRSA bakteriyemisi saptanincaya kadar geçen süre ortancası 23 gündür. Ölen hasta sayısı 101 (%54.9), MRSA bakteriyemisine bağlı ölen hasta sayısı ise 35 (%19) olarak izlenmiştir. Antibiyotik tedavisi sonucunda klinik başarı elde edilen hasta sayısının 149 (%81), klinik başarısızlıkla sonuçlanan hasta sayısının ise 35 (%19) olduğu görülmüştür. Vankomisin MİK değerlerine göre hastalar değerlendirildiğinde; 3 (%1.6) hastada MİK= 0.5 mg/L, 140 (%76.1) hastada MİK= 1 mg/L ve 41 (%22.3) hastada MİK= 2 mg/L olan izolat saptanmıştır. MRSA bakteriyemisinden hastanın ölümüne kadar geçen süre, tedavide başarısız olunan hasta grubunda daha kısa olarak belirlenmiştir (7 güne karşı 30 gün; $p < 0.001$). MRSA bakteriyemisi saptanmasından sonraki 30 gün içinde hastalığın mortal seyretme oranı, tedavide başarısız olunan hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur (%94.3'e karşı %50.7; $p < 0.001$). Kan kültürünün negatifleşmesine kadar geçen süre ortancası 9.5 gün olarak izlenmiştir. Klinik önemi olan MRSA bakteriyemisi saptanan hasta sayısında son beş yıl içinde düşüş olduğu (2006'da 36, 2007'de 18, 2008'de 16, 2009'da 12, 2010'da 1 hasta) görülmüştür. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda, entübasyonun (OR: 5.086, %95 GA: 2.094-12.351; $p < 0.001$) ve malignitenin (OR: 2.789, %95 GA: 1.185-6.564; $p = 0.019$) 30 günlük mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda, MRSA bakteriyemisinin mortalitesinin yüksek olduğu, yüksek vankomisin MİK değerlerinin mortaliteyi artıran bir risk faktörü olmadığı, ilk tedavide yanıt alınamayan hastalarda erken dönemde tedavinin değiştirilmesi gerektiği, enfeksiyon kontrol önlemlerinin doğru ve zamanında uygulanması sonucunda yıllar içinde MRSA bakteriyemi olgularının görülme sıklığında azalma olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; bakteriyemi; tedavi; klinik sonuç.

ABSTRACT

Hospital acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections are important health problems. Mortality and morbidity rates associated with MRSA infections are increasing with mortality rates being higher for MRSA bacteremia than the other clinical presentations of MRSA infections. Initiation of treatment immediately and use of appropriate antibacterial agents may lead to better clinical outcomes in MRSA bacteremia. The aims of this study were to evaluate the treatment and clinical outcomes of patients with MRSA bacteremia in a tertiary care hospital in Ankara, Turkey. Two hundred forty seven MRSA strains isolated from blood cultures at Hacettepe University Faculty of Medicine, Clinical Microbiology Laboratory between January 2000-December 2010, were evaluated retrospectively. Demographic characteristics, duration of bacteremia, types and duration of antibiotic treatment, presence of other pathogens and all other necessary information were collected from patients' registry. One hundred eighty four patients who had clinically significant bacteremia were analyzed. The mean age of the patients was 55 ± 17 years, of them 44.6% were female and 55.4% were male. The median length of hospital stay was 61 days. The median duration for the development of MRSA bacteremia from the time of admission was 23 days. Overall mortality rate was 54.9%, and mortality rate due to MRSA bacteremia was 19%. The rate of treatment success was 81%. There were 3 (1.6%) patients with vancomycin MIC value of 0.5 mg/L, 140 (76.1%) patients with 1 mg/L and 41 (22.3%) patients with 2 mg/L. The median duration from the time of MRSA bacteremia detection to the time of death was shorter in unsuccessfully treated group than successfully treated group (7 days vs. 30 days, $p < 0.001$). Thirty days mortality rate was higher in unsuccessfully treated group than successfully treated group (94.3% vs. 50.7%, $p < 0.001$). The median time interval between positive and negative cultures was 9.5 days. Number of patients with MRSA bacteremia had been decreasing for the last five years (36 patients in 2006, 18 in 2007, 16 in 2008, 12 in 2009 and one in 2010). In multivariate logistic regression analysis, it was shown that, intubation (OR: 5.086, 95% CI: 2.094-12.351; $p < 0.001$) and malignancy (OR: 2.789, 95% CI: 1.185-6.564; $p = 0.019$) were independent risk factors for mortality. In this study, it was shown that mortality rate was high in MRSA bacteremia and high MIC value was not an independent risk factor for

mortality. It was also noted that when there was no clinical response to vancomycin, the therapy should be changed immediately. To decrease MRSA bacteremia rates in the hospital adherence to rules of infection control and prevention proved to be important factors.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; bacteremia; treatment; clinical outcome.

GİRİŞ

Staphylococcus aureus hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlara neden olan önemli bir patojendir. *S.aureus* bakteriyemisi olan hastaların kliniğinin %13-34 oranında mortaliteyle sonuçlandığı gösterilmiştir¹. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ile ilişkili bakteriyemi prevalansı farklı çalışmalarda %11-66 oranında bildirilmektedir². MRSA enfeksiyonları, görülme sıklığının yüksek olması ve giderek artan antibiyotik direnci nedeniyle büyük önem taşımaktadır.

Vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri yüksek olan izolatlarla enfekte olgularda vankomisin tedavisi sonucunda başarısızlık görülebilmektedir³. Bu nedenle, geriye dönük vankomisin MİK değerleri tekrar değerlendirildiğinde, direnci gösteren gerçek direnç sınırı değerinin daha düşük olduğu saptanmış ve 2006 yılında "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)", vankomisin duyarlılık sınırının 4 µg/ml'den ≤ 2 µg/ml'ye çekilmesi kararı almıştır⁴. Son yıllarda vankomisin duyarlılığı düşük izolatlarla enfekte olgularda, vankomisin dışında diğer antibiyotiklerle tedaviler gündeme gelmiştir. Vankomisin MİK değeri ile mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmakla beraber, bu çalışmalar çelişkili sonuçlar içermektedir. Vankomisin MİK değeri yüksek olan suşların neden olduğu enfeksiyonları inceleyen çalışmalarda, vankomisin kullanımı sonucu mortalitenin artabildiği, hastanede yatış süresinin uzayabildiği ve bakteriyeminin daha uzun süre devam edebildiği gösterilmiştir⁵⁻⁷. Bu hastalarda erken dönemde alternatif antibiyotik tedavisi uygulanması sonucunda daha iyi klinik sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, hastanemizde son 10 yılda klinik olarak anlamlı MRSA bakteriyemisi saptanan ve çeşitli antibiyotik tedavileri alan hastaların klinik sonuçlarının incelenmesi ve vankomisin MİK değerleriyle hastalığın prognozu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2000-Aralık 2010 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında 247 hastanın kan örneklerinden izole edilen MRSA suşları dahil edildi. Her hastanın sadece bir klinik örneğine ait izolat değerlendirilmeye alındı.

S.aureus izolatları Gram boyama, katalaz, tüpte koagülaz testi ve Phoenix otomatize bakteri tanımlama (BD Phoenix-100, Becton Dickinson, ABD) sistemiyle tanımlandı. Metisilin direncinin belirlenmesi amacıyla oksasilin (1 µg, Becton Dickinson, ABD) ve sefoksitin diskleri (30 µg, Becton Dickinson, ABD) kullanıldı. MRSA suşlarının vankomisine ait

MİK değerlerinin belirlenmesi için CLSI tarafından önerilen mikrodilüsyon yöntemi uygulandı⁸.

Çalışmaya dahil edilen 247 hastanın dosya bilgileri tarandı. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, MRSA bakteriyemisi için risk faktörleri, MRSA bakteriyemisi tarihi, MRSA bakteriyemisinin negatifleşme tarihi, kullanılan antibiyotikler ve bu antibiyotiklerin uygulanma süreleri, daha önce geçirilmiş olan enfeksiyonlar ve etkenleri, eşlik eden enfeksiyonlar, invazif girişim öyküsü, yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü, MRSA bakteriyemisi için uygulanan tedaviler, tedavi sonrası klinik başarı durumu, hastanın hastanedeki prognozu gibi veriler toplandı. Klinik olarak bakteriyemi düşünülmeyen, detaylı dosya bilgisine ulaşılamayan 63 hasta analize dahil edilmedi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Yaşam süresinin değerlendirmesinde Kaplan-Meier testi; iki grup arası yaşam süresi karşılaştırmasında log-rank testi kullanıldı. Risk faktörleri, lojistik regresyon analiziyle incelendi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada MRSA bakteriyemisi klinik olarak anlamlı kabul edilen ve detaylı dosya bilgisine ulaşılan 184 hastanın verileri değerlendirilmiş; hastaların genel özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. MRSA bakteriyemisi klinik olarak önemli olan olgular yıllara göre incelendiğinde; en fazla olgu sayısının 2006 ($n = 36$), en az olgu sayısının ise 2010 ($n = 1$) saptandığı belirlenmiştir (Şekil 1).

MRSA bakteriyemisi için çeşitli risk faktörleri değerlendirilmiş ve en sık görülen risk faktörleri; MRSA bakteriyemisine eşlik eden başka bir enfeksiyon varlığı, önceden geçirilmiş enfeksiyon olması ve vasküler kateterin bulunması olarak belirlenmiştir (Tablo II).

MRSA bakteriyemisi sonrası tedavide başarılı ve başarısız olunan grupların karşılaştırma sonuçları Tablo III'te özetlenmiştir. Antibiyotik tedavisi sonucunda klinik başarı elde edilen ve edilemeyen hasta sayısının sırasıyla 149 (%81) ve 35 (%19) olduğu görülmüştür. Tedavide başarısız olunan tüm hastalar MRSA bakteriyemisi sonucu kaybedilmiştir. MRSA bakteriyemisinden hastanın ölümüne kadar geçen süre tedavide başarısız olunan hasta grubunda daha kısa olarak belirlenmiştir (7 güne karşı 30 gün, $p < 0.001$) (Şekil 2). MRSA bakteriyemisi saptanmasından sonraki 30 gün içinde mortal seyretme oranı, tedavide başarısız olunan hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur (%94.3'e karşı %50.7, $p < 0.001$).

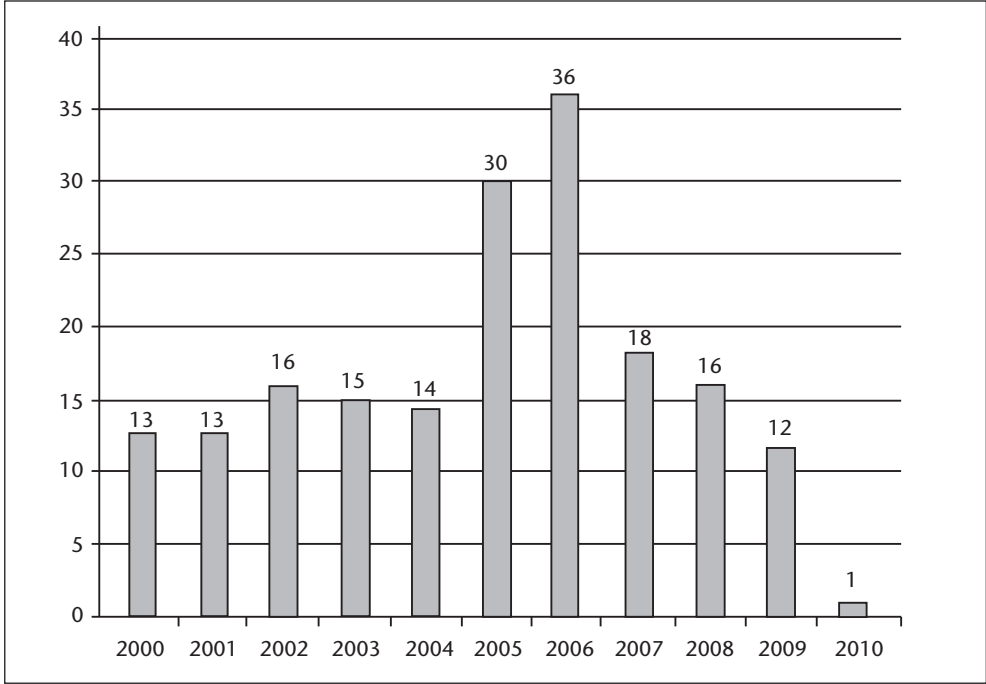
Antibiyotik tedavisi sonrası kültür negatifleşmesine kadar geçen süre ortancası 9.5 gün olarak belirlenmiştir. Linezolid kullanan toplam 13 hastanın 12 (%92.3)'ünde teda-

Tablo I. MRSA Bakteriyemisi Olan Hastaların Genel Özellikleri (n= 184)

Özellik	
Yaş ortalaması ± standart sapma	55 ± 17 yıl
Cinsiyet [sayı (%)]	
Kadın	82 (44.6)
Erkek	102 (55.4)
Kan örneğinin geldiği servis [sayı (%)]	
Dahili servis	70 (38)
Cerrahi servis	44 (23.9)
Yoğun bakım ünitesi	70 (38)
Hastanede yatış süresi, ortalanca (min-maks) gün	61 gün (0-378 gün)
Hastaneye yatıştan MRSA bakteriyemisi gelişinceye kadar geçen süre, ortalanca (min-maks) gün	23 gün (0-370 gün)
Hastaneye yatış nedeni [sayı (%)]	
Kanser	48 (26.1)
Kanama	30 (16.3)
Enfeksiyon	19 (10.3)
Solunum yetmezliđi	18 (9.7)
İskemik serebrovasküler olay	13 (7.1)
Travma	11 (6)
Yanık	9 (4.9)
Bilinç bozukluđu	9 (4.9)
İntestinal obstrüksiyon	7 (3.8)
Diğer	20 (10.9)
Komorbidite [sayı (%)]	
Hipertansiyon	59 (32.1)
Malignite	33 (17.9)
Koroner arter hastalığı	33 (17.9)
Diabetes mellitus	22 (12)
Komorbiditesi olmayan	45 (24.5)
Hastanedeki son durum [sayı (%)]	
Yaşayan	83 (45.1)
Ölen	101 (54.9)

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

vi başarılı iken, vankomisin ve/veya teikoplanin alanlarda bu oran %83.3 olarak saptanmış; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.397$). Vankomisin MİK değeri 2 $\mu\text{g/ml}$ olan izolatlarla enfekte olup kaybedilen 17 hastanın 14 (%82.3)'ünde vankomisin ve/veya teikoplanin tedavisi uygulanmış iken, yalnızca 3 (%17.7) hastada linezolid tedavisi uygulanmıştır.



Şekil 1. Yıllara göre saptanan MRSA bakteriyemisi sayıları.

Tablo II. MRSA Bakteriyemisi Olan Hastalarda Belirlenen Risk Faktörleri

MRSA bakteriyemisi için risk faktörleri	Hasta sayısı (%)
Eşlik eden diğer enfeksiyonlar	169 (91.8)
Önceden geçirilmiş enfeksiyon	164 (89.1)
Vasküler kateter varlığı	134 (72.4)
Entübasyon	116 (63)
Yoğun bakım ünitesine yatış	111 (60.3)
Cerrahi girişim	83 (45.1)
Daha önceden hastaneye yatış hikayesi	55 (29.9)
İmmün süpresyon	29 (15.8)

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*;

Vankomisin MİK değerlerine göre hastalar incelendiğinde; 3 (%1.6) hastada MİK= 0.5 mg/L, 140 (%76.1) hastada MİK= 1 mg/L ve 41 (%22.3) hastada MİK= 2 mg/L olan izolat saptanmıştır.

Hastalar, vankomisin MİK \leq 1 mg/L ve MİK= 2 mg/L olmak üzere iki gruba ayrıldığında; gruplar arasında tanı yaşı, cinsiyet, hastanın yattığı servis, tedavinin başarı durumu, cerrahi girişim öyküsü, immün süpresyon durumu, vasküler kateter kullanımı, önceden geçirilmiş enfeksiyon varlığı, kullanılan antibiyotikler, entübasyon öyküsü, yoğun bakıma

Tablo III. MRSA bakteriyemisi olan hastalarda tedavi sonrası başarı oranlarına göre grupların karşılaştırılması

Özellikler	Başarısız olunan hastalar (%) (n= 35)	Başarılı olunan hastalar (%) (n= 149)	p
Yaş ortalaması (yıl)	54 ± 19	55 ± 16	0.600
Erkek oranı	65.7	53	0.174
Dahili serviste yatma oranı	48.6	35.6	0.005
Cerrahi serviste yatma oranı	2.9	28.9	0.005
Yoğun bakımda yatma oranı	48.6	35.6	0.005
Eşlik eden başka enfeksiyon oranı	94.3	91.3	0.550
Cerrahi girişim öyküsü oranı	31.4	49.7	0.057
İmmün süpresif hasta oranı	17.1	15.8	0.840
Vasküler kateter takılan hasta oranı	74.3	72.5	0.829
Önceden geçirilen enfeksiyonu olan hasta oranı	80	91.3	0.054
Vankomisin MİK ≤ 1 olan hasta oranı	71.4	79.2	0.320
Vankomisin MİK= 2 olan hasta oranı	28.6	20.8	0.320
Vankomisin kullanan hasta oranı	54.5	69.5	0.101
Teikoplanin kullanan hasta oranı	36.4	49.5	0.169
Linezolid kullanan hasta oranı	3	8.6	0.277
Daha önce hastaneye yatan hasta oranı	45.7	26.7	0.028
Ölen hasta oranı	100	44.3	< 0.001
Otuz gün içinde ölen hasta oranı	94.3	22.8	< 0.001
MRSA bakteriyemisinden hastanın ölümüne kadar geçen süre ortancası (gün)	7	30	< 0.001

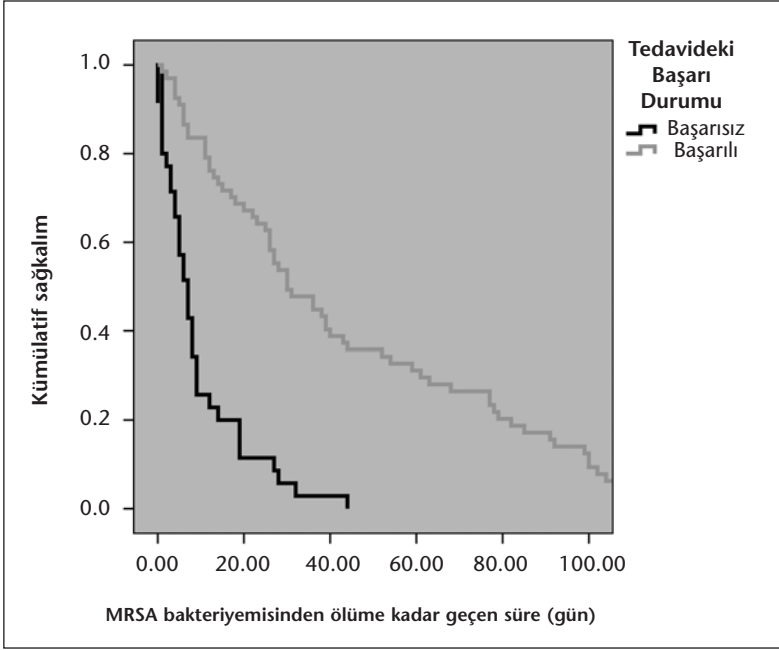
MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

yatış öyküsü, daha önceden hastaneye yatış öyküsü ve 30 günlük mortalite oranı benzer bulunmuştur (Tablo IV). MRSA bakteriyemisine eşlik eden başka enfeksiyonu olan hastalarda, vankomisin MİK= 2 mg/L olan izolatla enfekte olma oranı daha yüksek bulunmuştur (%100'e karşı %89.5, p= 0.025). Vankomisin ve/veya teikoplanin alan hastalarda tedavi başarısı vankomisin MİK değerlerine göre incelendiğinde tedavi başarısının vankomisin MİK değerine göre fark göstermediği izlenmiştir (Tablo V).

Otuz günlük mortalite üzerine etki edebilecek risk faktörleri incelenmiştir. Tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı ve sınırda anlamlı olanlar için (p< 0.2) çok değişkenli regresyon analizi uygulanmıştır. Entübasyon varlığı (OR: 5.086, %95 GA: 2.094-12.351; p< 0.001) ve malignitenin enfeksiyona eşlik etmesi (OR: 2.789, %95 GA: 1.185-6.564; p= 0.019) 30 günlük mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir (Tablo VI).

TARTIŞMA

Hastanede yatan hastalarda bakteriyemilerden sorumlu olan en önemli ve en önde gelen mikroorganizmalardan biri *S.aureus*'tur⁹. Hastane kaynaklı bakteriyemilerde MRSA



Şekil 2. MRSA bakteriyemisi sonrası antibiyotik tedavisi ile başarılı olunan ve olunamayan gruplarda hastanın ölümüne kadar geçen süre farkı (Kaplan-Meier eğrisi; 7 güne karşı 30 gün, $p < 0.001$).

Tablo IV. Vankomisin MİK ≤ 1 mg/L ve MİK= 2 mg/L Olan Hasta Gruplarının Özellikleri

Özellikler	MİK ≤ 1 (%) (n= 143)	MİK= 2 (%) (n= 41)	p değeri
Erkek cinsiyet	57.3	48.8	0.331
Tedavide başarısızlık oranı	17.5	24.4	0.320
Eşlik eden başka enfeksiyon oranı	89.5	100	0.025
Ölen hasta oranı	53.1	61	0.374
Linezolid kullanım oranı*	6.1	15.6	0.084
Vankomisin kullanım oranı*	69.4	54.3	0.082
Teikoplanin kullanım oranı*	46.8	48.6	0.848
Entübasyon oranı	61.5	70	0.326
Yoğun bakım ünitesi yatış oranı	61.5	57.5	0.644
MRSA bakteriyemisinden ölüme kadar geçen süre ortancası, gün	22	15	0.508
30 gün içinde ölen hasta oranı	32.9	48.8	0.062
14 gün içinde ölen hasta oranı	23.8	29.3	0.474

* Empirik tedavi alan hastalarda antibiyotik tedavisine glikopeptidlerle (vankomisin ve/veya teikoplanin) başlandı; görülmüştür. Yalnızca iki hastada linezolid ile tedaviye başlanmıştır.

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu; MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

Tablo V. Vankomisin ve/veya Teikoplanin Alan Hastalarda Vankomisin MİK Değerine Göre Tedavideki Başarı Durumu (n= 152)

	MİK ≤ 1 Sayı (%)	MİK= 2 Sayı (%)
Tedavide başarısız	18 (14.6)	7 (24.1)
Tedavide başarılı	105 (85.4)	22 (75.9)
Toplam	123 (100)	29 (100)

Farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.214).
MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

Tablo VI. MRSA Bakteriyemisi Olan Hastalarda 30 Günlük Mortalite İçin Risk Faktörleri

Özellikler	OR ¹	%95 GA	p	OR ²	%95 GA	p
Önceden geçirilmiş enfeksiyon	0.787	0.284-2.177	0.644			
Malignite	1.711	0.875-3.347	0.117	2.789	1.185-6.564	0.019
Koroner arter hastalığı	1.845	0.862-3.952	0.115			
Eşlik eden diğer enfeksiyonlar	2.438	0.663-8.971	0.180			
Cerrahi girişim	1.395	0.756-2.574	0.287			
İmmün süpresyon	1.296	0.552-3.042	0.551			
Vasküler kateter varlığı	0.766	0.385-1.525	0.448			
Entübasyon	2.720	1.376-5.377	0.004	5.086	2.094-12.351	< 0.001
Hospitalizasyon	1.151	0.597-2.218	0.674			
Yüksek MİK değeri	1.945	0.961-3.936	0.064			
Kanama nedeniyle hastaneye yatış	3.370	1.224-9.277	0.019			
YBÜ'de yatmak	1.840	0.971-3.487	0.062			

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; OR: Odds ratio; OR¹: Tek değişkenli lojistik regresyon analizi; OR²: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi; GA: Güven aralığı; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu (Tek değişkenli analizde p< 0.2 olanlar çok değişkenli analize dahil edildi, çok değişkenli analizde p< 0.05 anlamlı kabul edildi ve anlamlı olanlar gösterildi).

sıklığı giderek artış göstermektedir. Tüm bakteriyemi etkenleri arasında MRSA sıklığı %20 oranında olmakla birlikte, yoğun bakım üniteleri (YBÜ) için bu oran %31 olarak bildirilmektedir^{10,11}. Bunun yanında, tedavide görülen direnç problemleri ve MRSA ile gelişen bakteriyemilerde görülen morbidite ve mortalitedeki artış dikkati çekmektedir. Yapılan çalışmalarda MRSA bakteriyemilerine bağlı mortalite oranı %30-40 oranında bildirilmektedir¹²⁻¹⁴. Bizim çalışmamızda ise MRSA bakteriyemisine bağlı mortalite oranı %19 olarak bulunmuştur. Çalışmaya aldığımız hasta sayısı yüksek olmakla beraber detaylı bilgisine ulaşılamayan hastaların çokluğu, mortalite oranındaki düşüklüğün bir nedeni olabilir. Aynı zamanda, yüksek mortalite özellikle ampirik tedavideki gecikmeyle ilişkilendirilmek-

tedir. Her ne kadar çalışmamızda empirik tedaviye başlama süresi incelenememişse de, mortalitede saptanan düşük oran empirik tedavinin diğer çalışmalara göre daha erken sürede başlanmış olmasına bağlı olabilir.

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması önemli bir yer tutmaktadır. Uygun önlemlerin alınmasıyla gelişen enfeksiyon sıklıkları azalabilmektedir. Bizim çalışmamızda, yıllar içinde saptanan MRSA bakteriyemi sayıları incelendiğinde özellikle 2006 yılından itibaren azalmanın olduğu, 2010 yılında ise sadece bir olgunun olduğu belirlenmiştir (Şekil 1). Bu dönem içerisinde dünyanın değişik ülkelerinde, özellikle Avrupa kıtasında, MRSA oranlarında bir azalma olmuştur¹⁵. Bizim hastanemizde gözlenen azalma, ülkemizde benzer hastanelerde de gözlenmiştir. Bu durum, aynı yıllarda yeni problem olmaya başlayan vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) için hastane enfeksiyon kontrol önlemlerinin çok iyi uygulanması ve takip edilmesiyle MRSA oranlarında da azalmanın olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak bu azalmanın, Avrupa ülkelerinin çoğunda aynı anda görülen genel azalmaya paralel olması, genel mikrobiyolojik dengeyle ilgili olabilir¹⁵.

S.aureus bakteriyemisi için en önemli kaynaklar; intravasküler kateterler, pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonları, cerrahi girişimler ve üriner sistem olarak sayılmaktadır. Aynı zamanda geniş spektrumlu antibiyotikler, immün süpresif ilaçlarla yapılan tedaviler, YBÜ'de hasta izlemleri, invazif işlemlerin uygulanması ve protez materyallerinin kullanımının artması *S.aureus* kolonizasyonunu ve bunu takiben bakteriyemilerin ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır¹⁶. MRSA bakteriyemisi için de risk faktörleri benzer olmakla beraber, bildirilen en önemli risk faktörleri vasküler kateter varlığı ve altta yatan hastalığın ciddiyetidir¹⁷. Çalışmamızda MRSA bakteriyemisi için risk faktörleri incelendiğinde; MRSA bakteriyemisine başka bir enfeksiyonun eşlik etmesi, daha önce herhangi bir enfeksiyonun geçirilmiş olması ve vasküler kateter varlığı en önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bunun yanında entübasyon, YBÜ'ye yatış, cerrahi girişim ve immün süpresyon sıklığı da yüksek oranda saptanmıştır.

MRSA bakteriyemilerinde başarılı klinik sonuçların elde edilmesinde en önemli etkenler erken tanı, hızlı ve uygun antibiyotik tedavilerinin uygulanmasıdır¹⁸. MRSA bakteriyemisinin empirik tedavisinde halen en önemli seçenek vankomisindir; ancak vankomisin tedavisindeki başarısızlık oranı yaklaşık %20-50 arasında değişmektedir^{19,20}. Bu nedenle tedaviye yanıt alınamayan hastalarda, tedavinin erken dönemde değiştirilmesi klinik sonuçların daha iyi olmasını sağlamaktadır.

Her ne kadar karşıt görüşte sonuçlar bulunsun da, MRSA bakteriyemisinin tedavisindeki başarıyı belirleyen en önemli etkenlerden biri vankomisin MİK değeridir. Wang ve arkadaşlarının²¹ mikrodilüsyon yöntemiyle MİK değerlerini saptadıkları bir çalışmada, yüksek MİK değeri (MİK= 2 mg/L) olan hastalardaki mortalitenin, düşük MİK değeri olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise MİK değerindeki yüksekliğin mortalite üzerinde bir risk oluşturmadığı ve aynı zamanda vankomisin tedavisine yanıtın vankomisin MİK değerlerine göre fark göstermediği bulunmuştur.

Vankomisin MİK değeri 2 mg/L olan izolatlarla enfekte hastalar incelendiğinde; daha önceden geçirilmiş enfeksiyon ve antibiyotik kullanım öykülerinin MİK değeri düşük olan hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgu, önceden kullanılan antibiyotiklerin MİK değeri yüksek MRSA enfeksiyonu geçirme olasılığını artırabileceğini desteklemektedir. Hastalarımızın büyük kısmı YBÜ ve dahili servislerde yatan hastalardır ve tedavide başarısızlık oranı cerrahi servislerde yatan hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenle MRSA bakteriyemisinin tedavisi, kliniği ağır olan hastalarda daha zor olmaktadır.

Persistan MRSA bakteriyemisinin mortalitesi yüksektir. Jang ve arkadaşlarının²² MRSA bakteriyemisi olan 35 hastada yaptıkları bir çalışmada, linezolid bazlı tedavi ile erken mikrobiyolojik yanıt, tedavi başarısı ve *S.aureus* ile ilişkili mortalitenin, vankomisin bazlı tedaviye göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, genel hasta popülasyonunda linezolid kullanımının az olduğu saptanmış; tedavide başarısız olunan hastalarda ortalama sağkalım süresinin yedi gün olduğu belirlenmiş ve tedavide başarısız olunan hastaların tümünde enfeksiyonun ölümlerle sonlandığı gözlenmiştir. Bu hastalarda erken dönemde dalfopristin, linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi vankomisine alternatif ilaçlarla tedaviye geçilmesinin, mortalitenin azalmasını sağlayabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, mortaliteyi etkileyen risk faktörleri incelendiğinde, 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak entübasyon uygulanması ve malignite gösterilmiştir. Bu sonuç mortaliteyi artıran en önemli durumun, hastanın kliniğinin ağır seyretmesi olduğunu vurgulamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada, MRSA bakteriyemisinin mortalitesinin yüksek olduğu, yüksek vankomisin MİK değerinin mortaliteyi artıran bir risk faktörü olmadığı, vankomisin ile ilk tedavide yanıt alınamayan hastalarda erken dönemde tedavinin değiştirilmesi gerektiği, enfeksiyon kontrol önlemlerinin iyi uygulanmasıyla beraber yıllar içinde MRSA bakteriyemi olgu sayılarının azaltılabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis* 2011; 204(3): 340-7.
2. Topeli A, Unal S, Akalin HE. Risk factors influencing clinical outcome in *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a Turkish University Hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14(1): 57-63.
3. Moellering RC Jr. Vancomycin: a 50-year re-assessment. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 1): S3-4.
4. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44(9): 1208-15.
5. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5): 322-32.
6. Gentry CA, Rodvold KA, Novak RM, Hershov RC, Naderer OJ. Retrospective evaluation of therapies for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Pharmacotherapy* 1997; 17(5): 990-7.
7. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166(19): 2138-44.

8. Jorgensen JH, Hindler JF. New consensus guidelines from the Clinical and Laboratory Standards Institute for antimicrobial susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2): 280-6.
9. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 2.
10. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3): 309-17.
11. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lytikainen O, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(9): 1627-34.
12. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis* 2008; 198(3): 336-43.
13. Gomez J, Garcia-Vazquez E, Banos R, et al. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(4): 239-45.
14. Gould IM. MRSA bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (Suppl 1): S66-70.
15. de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect* 2012; doi: 10.1111/1469-0691.12028.
16. Cunney RJ, McNamara EB, alAnsari N, Smyth EG. Community and hospital acquired *Staphylococcus aureus* septicaemia: 115 cases from a Dublin teaching hospital. *J Infect* 1996; 33(1): 11-3.
17. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13(1): 96-102.
18. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244(5): 379-86.
19. Kim SH, Kim KH, Kim HB, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(1): 192-7.
20. Chang FY, Peacock JE Jr., Musher DM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5): 333-9.
21. 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.
22. Jang HC, Kim SH, Kim KH, et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009; 49(3): 395-401.