



Pediyatrik Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Enfeksiyonlarında Heterojen Vankomisin Orta Duyarlı *Staphylococcus aureus*'un Klinik Önemi: Retrospektif Bir Çalışma

Clinical Significance of Heterogeneous Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* in Pediatric Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Retrospective Study

Aslı Turgutoğlu Yılmaz¹(iD), Hasan Cenk Mirza²(iD), Özlem Tuncer²(iD), Banu Sancak²(iD), Ateş Kara³(iD)

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Turgutoğlu Yılmaz A, Mirza HC, Tuncer Ö, Sancak B, Kara A. Pediyatrik metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında heterojen vankomisin orta duyarlı *Staphylococcus aureus*'un klinik önemi: retrospektif bir çalışma. J Pediatr Inf 2026;20(3):175-181.

Öz

Abstract

Giriş: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) morbidite ve mortalitesi nedeniyle hastane kaynaklı önemli bir enfeksiyon etkenidir. Glikopeptid antibiyotiklerin, özellikle vankomisin, kullanıma girmesiyle her ne kadar başarılı sonuçlar elde edilse de zamanla vankomisine karşı duyarlılığın azalması, tedavi başarısızlığına ilişkin endişeleri artırmıştır. Bu çalışma, pediyatrik olgularda metisiline dirençli izolatların, heterojen vankomisin orta duyarlı *S. aureus* (hVISA) ve vankomisin orta duyarlı *S. aureus* (VISA) sıklığını ileri mikrobiyolojik yöntemler kullanarak belirlemeyi ve bu fenotiplerin klinik önemini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Tersiyer bir merkezde retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada, 2001–2016 yılları arasında kan ve diğer vücut sıvısı kültürlerinde MRSA saptanan pediyatrik hastalar değerlendirildi. MRSA tespit edilen hastalara ait saklanan izolatlarda hVISA ve VISA varlığı, E-test makrometodu ve popülasyon analizi profili-eğri altındaki alan (PAP-AUC) yöntemleri kullanılarak araştırıldı. Hastalar; demografik özellikler, komorbid hastalıklar, enfeksiyonun primer odağı, vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK), laboratuvar bulguları, hastanede kalış süresi ve tedavi başarısızlığı gibi parametreler açısından incelendi. Tedavi başarısızlığı; yedinci günde ateşin devam etmesi ve kültürlerde üremenin sürmesi, enflamatuvar belirteçlerde düşüş izlenmemesi, tek-

Objective: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a significant hospital-acquired infection due to its morbidity and mortality. Although successful results have been achieved with the introduction of glycopeptide antibiotics, particularly vancomycin, the decrease in vancomycin susceptibility over time has increased concerns about treatment failure. This study aims to determine the frequency of methicillin-resistant isolates, heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus* (hVISA), and vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) in pediatric cases using advanced microbiological methods and to evaluate the clinical significance of these phenotypes.

Material and Methods: In this retrospective study conducted at a tertiary center, pediatric patients with MRSA detected in blood and other body fluid cultures between 2001 and 2016 were evaluated. The presence of hVISA and VISA in stored isolates from patients diagnosed with MRSA was investigated using the E-test macromethod and population analysis profile–area under the curve (PAP-AUC) methods. Patients were examined in terms of parameters such as demographic characteristics, comorbid diseases, primary focus of infection, vancomycin minimum inhibitory concentration (MIC), laboratory findings, length of hospital stay, and treatment failure. Treatment failure was defined as the persistence of fever and continued growth in cultures

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Aslı Turgutoğlu Yılmaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

E-mail: asli_drdr@hotmail.com

Geliş Tarihi: 03.12.2025 Kabul Tarihi: 01.03.2026

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 12.10.2026

Bu eser CC BY-NC Atf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazarın temin edilebilir.

*Telif Hakkı 2026 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

rarlayan pozitif kültürlerin varlığı ve mortalite olarak tanımlandı. Hastalar iki gruba ayrılarak, MRSA ve hVISA/VISA grupları arasında klinik özellikler açısından anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 68 çocuğun 15 (%22)'inde hVISA saptandı; VISA tespit edilmedi. Bakteriyemi, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonları hVISA grubunda en sık görülen enfeksiyonlardı. Vankomisin MİK değerleri, hVISA grubunda anlamlı biçimde daha yüksekti ($p < 0.01$). Hastanede kalış süresi hVISA grubunda daha uzun olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vankomisin tedavi başarısızlığı hVISA vakalarında %60 oranında gözlemlendi. Heterojen VISA grubunda dokuz hastada tekrarlayan üremeler devam etmiş, dört hasta ilk 28 günde kaybedilmiştir.

Sonuç: Günümüzde vankomisin MRSA enfeksiyon tedavisinde sık kullanılması sonucunda, direnç olgularıyla karşılaşmaya başlanmıştır. Vankomisin kullanımında tedaviye yeterli yanıt alınamadığı durumlarda direnç gelişiminin öncülü olarak kabul edilebilecek hVISA/VISA taramaları yapılmalıdır. Her ne kadar pahalı ve zahmetli bir test de olsa PAP-AUC yöntemi, hVISA/VISA suşlarının saptanmasında en hassas yöntem olmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vankomisin-orta duyarlı *staphylococcus aureus*, vankomisin tedavi başarısızlığı, glikopeptid direnci

Giriş

Staphylococcus aureus, yüzeysel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından kan dolaşımı enfeksiyonları ve menenjit gibi yaşamı tehdit eden tablolara kadar geniş bir yelpazede klinik hastalıklara neden olabilen fakültatif anaerob bir bakteridir (1). Penisilinin kullanıma girmesi başlangıçta bu enfeksiyonların tedavisinde başarı sağlasa da antibiyotik direncinin hızla ortaya çıkması kısa sürede küresel bir sağlık sorunu yaratmıştır (2).

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ile ilgili ilk bildirimlerin 1960'ların başında yayımlanması, klinik uygulamada bir dönüm noktası olmuştur (3). Daha sonra glikopeptid antibiyotikler, özellikle de vankomisin, metisiline dirençli suşların tedavisinin temelini oluşturmuştur. Ancak vankomisine duyarlılığın azalması zaman içinde giderek belirginleşmiş ve günümüzde önemli bir tedavi sorunu haline gelmiştir (4).

Azalmış duyarlılık biçimleri arasında heterojen vankomisin-orta düzeyde duyarlı *S. aureus* (hVISA) özel bir öneme sahiptir. Bu suşlar rutin laboratuvar testlerinde duyarlı veya orta düzeyde duyarlı görünmelerine rağmen standart yöntemlerle sıklıkla saptanamayan ve duyarlılığı belirgin ölçüde azalmış alt popülasyonlar içermektedir. Bu heterojenite, bakteri popülasyonunun küçük ancak klinik açıdan önemli bir bölümünün vankomisine maruz kalmasına rağmen hayatta kalmasına olanak tanıyarak enfeksiyonun devam etmesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle heterojen vankomisin-orta düzeyde duyarlı suşlar, yaygın olarak tam vankomisin-orta düzeyde duyarlı *S. aureus* (VISA) suşlarının öncüleri kabul edilmektedir (5).

Bu olguyu gösteren ve ayrıntılı biçimde tanımlanmış ilk izolat 1997 yılında Japonya'da bildirilmiş ve daha duyarlı tanısal yaklaşımlara duyulan gereksinimi ortaya koymuştur (6).

on the seventh day, no decrease in inflammatory markers, the presence of recurrent positive cultures, and mortality. Patients were divided into two groups, and whether there were significant differences in clinical characteristics between the MRSA and hVISA/VISA groups was evaluated.

Results: Heterogeneous VISA was detected in 15 of the 68 children included in the study (22%); VISA was not detected. Bacteremia, pneumonia, and soft tissue infections were the most common infections in the hVISA group. Vancomycin MIC values were significantly higher in the hVISA group ($p < 0.01$). Although hospital stay was longer in the hVISA group, it was not statistically significant. Vancomycin treatment failure was observed in 60% of hVISA cases. In the hVISA group, recurrent growth continued in nine patients, and four patients died in the first 28 days.

Conclusion: Currently, due to the frequent use of vancomycin in the treatment of MRSA infections, resistance cases have begun to be encountered. In cases where adequate response to vancomycin treatment is not obtained, hVISA/VISA screenings should be performed, as they can be considered a precursor to resistance development. Although it is an expensive and laborious test, the PAP-AUC method remains the most sensitive method for detecting hVISA/VISA strains.

Keywords: Vancomycin-intermediate *staphylococcus aureus*, vancomycin treatment failure, glycopeptide resistance

Azalmış duyarlılığı saptamak amacıyla çeşitli mikrobiyolojik teknikler geliştirilmiş olmakla birlikte, popülasyon analiz profili-eğri altında kalan alan (PAP-AUC), sıvı mikrodilüsyon veya standart difüzyon temelli testlerle belirlenemeyen dirençli alt popülasyonları ortaya çıkarabilmesi nedeniyle en güvenilir ve yaygın olarak kabul edilen referans yöntem olmayı sürdürmektedir. Buna karşın yöntemin yoğun emek gerektirmesi ve maliyeti, rutin klinik kullanımdaki yerini sınırlandırmıştır (7).

Pediyatrik hastalarda hVISA prevalansını ve klinik sonuçlarını tanımlayan kanıtlar halen sınırlıdır. Bağışıklık fonksiyonları, farmakokinetik özellikler ve altta yatan komorbiditelerde yaşa bağlı farklılıklar bulunması nedeniyle çocuklar özellikle savunmasızdır; dolayısıyla yetişkinlerden elde edilen veriler pediyatrik popülasyonlara doğrudan uyarlanamaz (8). Vankomisine azalmış duyarlılığın giderek daha fazla fark edilmesi ve pediyatrik verilerin yetersizliği göz önünde bulundurularak bu çalışmada, kültürle doğrulanmış MRSA enfeksiyonu bulunan çocuklardan saklanan izolatların vankomisin duyarlılığının yeniden değerlendirilmesi, hem tarama hem de referans yöntemler kullanılarak hVISA/VISA varlığının belirlenmesi ve bu enfeksiyonlarla ilişkili klinik özellikler ile sonuçların incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Tasarımı ve Etik Kurul Onayı

Bu retrospektif çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Onay numarası: GO 16/323-05, Tarih: 24.05.2016) alındıktan sonra üçüncü basamak bir pediyatri merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmaya, doğumdan 18 yaşına kadar olan, kültürle doğrulanmış MRSA enfeksiyonu bulunan ve hem klinik verilerine hem de saklanmış bakteri izolatlarına ulaşılabilen çocuklar dahil edildi. Çalışma dönemi Kasım 2001 ile Kasım 2016 arasını kapsamaktaydı.

Hasta Seçimi ve Klinik Verilerin Toplanması

Çalışma döneminde en az bir kültüründe MRSA üremesi bulunan tüm pediyatrik hastalar tarandı. Saklanan bakteri izolatlarına ulaşamayan, mikroorganizmanın gerçek enfeksiyondan ziyade kolonizasyon veya kontaminasyonu temsil ettiği belirlenen ya da klinik kayıtları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınmaya uygun her hasta için aşağıdaki klinik değişkenler kaydedildi:

- Yaş, cinsiyet ve altta yatan kronik hastalıklar
- Klinik örneğin türü (steril veya steril olmayan vücut sıvısı)
- C-reaktif protein (CRP) ve tam kan sayımı parametreleri dahil olmak üzere serum inflamasyon belirteçleri
- Doz, tedaviye başlama zamanı ve tedavi süresi dahil olmak üzere vankomisin tedavisinin özellikleri
- Her bir laboratuvar yöntemiyle belirlenen vankomisin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri
- Tedavinin yedinci günündeki ve tedavi tamamlandığında klinik yanıt
- Hastanede yatış süresi, enfeksiyonun tekrarlaması, tedavi başarısızlığı ve 28 gün içindeki mortalite
- Mevcut yatıştan önceki hastaneye yatış veya antibiyotik kullanım öyküsü

Tedavi başarısızlığı aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı olarak tanımlandı:

- Ateşin devam etmesi (tedavinin yedinci gününde ateşin halen 38 °C'nin üzerinde olması)
- İnflamasyon belirteçlerindeki yüksekliğin devam etmesi (CRP, interlökin-6 ve prokalsitonin)
- Kültür pozitifliğinin devam etmesi
- Yedinci güne kadar veya tedavinin sonuna kadar ölüm gelişmesi

Tanıdan sonraki 28 gün içinde gerçekleşen mortalite, alternatif bir neden açıkça belgelenmediği sürece enfeksiyonla ilişkili kabul edildi. Rekürrens, yeterli bir tedavi kürünün tamamlanmasından sonra takip kültürlerinde bakteri üremesinin devam etmesi olarak tanımlandı.

Mikrobiyolojik İzolatların İşlenmesi

Saklanan izolatlar, gliserol eklenmiş beyin-kalp infüzyon agarında -80 °C'de muhafaza edilmişti. Çalışma kapsamında izolatlar çözündürüldü, koyun kanlı agara pasajlandı ve canlılık ile saflıklarının sağlanması amacıyla 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Tipik kolonilerin *S. aureus* olduğu katalaz testi ve tüp koagülaz testi kullanılarak doğrulandı.

Vankomisin Duyarlılığının Belirlenmesi

Vankomisin duyarlılığını değerlendirmek amacıyla her izolata üç yöntem uygulandı:

- Sıvı mikrodilüsyon yöntemi
- Standart gradiyent difüzyon yöntemi (E-test)
- Eğri altında kalan alan hesaplamalı popülasyon analiz profili (referans yöntem)

Tüm işlemler kabul görmüş klinik mikrobiyoloji kılavuzları-na uygun olarak gerçekleştirildi (9).

Sıvı Mikrodilüsyon

Vankomisin, Mueller-Hinton buyyonunda mililitrede 0.125–64 mikrogram arasında değişen iki kat seri dilüsyonlar halinde hazırlandı. Bakteri süspansiyonları 0.5 McFarland bulanıklık standardına göre standardize edildi, seyreltildi ve mikrodilüsyon kuyucuklarına inoküle edildi. Süspansiyonlar 35 °C'de 24 saat inkübe edildikten sonra MİK, görünür üremenin tamamen inhibe edildiği en düşük konsantrasyon olarak kaydedildi. Daha sonra izolatlar, belirlenmiş yorumlama kriterlerine göre duyarlı, orta düzeyde duyarlı veya dirençli olarak sınıflandırıldı.

Standart Gradyent Difüzyon Yöntemi

Vankomisin gradiyent difüzyon şeritleri, standardize edilmiş bakteri süspansiyonlarıyla inoküle edilen Mueller-Hinton agar plaklarına yerleştirildi. Plaklar 35 °C'de 24 saat inkübe edildi ve MİK, eliptik inhibisyon zonunun şerit üzerindeki ölçekle kesiştiği noktadan okundu. Değerlerin iki kat dilüsyon standartlarıyla tam olarak örtüşmediği durumlarda bir sonraki daha yüksek konsantrasyon kaydedildi.

Eğri Altında Kalan Alanın Belirlendiği Popülasyon Analiz Profili

Bu yöntem, hVISA/VISA'nın tanımlanmasında referans standart olarak kullanıldı. Her izolatın süspansiyonu belirlenmiş bakteri konsantrasyonlarında hazırlandı ve artan vankomisin konsantrasyonları (0; 0.5; 1; 2; 2.5; 4 ve 8 mikrogram/mililitre) içeren beyin-kalp infüzyon agarına eklendi. Plaklar 35 °C'de 48 saat inkübe edildikten sonra her izolat için bir üreme-inhibisyon profili oluşturmak amacıyla koloni sayıları vankomisin konsantrasyonlarına karşı grafiğe aktarıldı.

Daha sonra her izolat için eğri altında kalan alan hesaplandı ve heterojen vankomisin-orta düzeyde duyarlı referans Mu3 suşuna göre normalize edilerek aşağıdaki sınıflandırma yapıldı:

- ≤0.9: Vankomisine duyarlı *S. aureus*
- 0.9–1.3: hVISA
- ≥1.3: VISA

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, nicel araştırmalara yönelik bir yazılım kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı, Shapiro-Wilk testi ile çarpıklık ve basıklık değerlerinin incelenmesi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ve standart sapma; normal dağılım

göstermeyen değişkenler ise medyan ve aralık kullanılarak özetlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testiyle, varsayımların karşılanmadığı durumlarda ise Fisher'in kesin testiyle değerlendirildi. Gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki yönlü p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

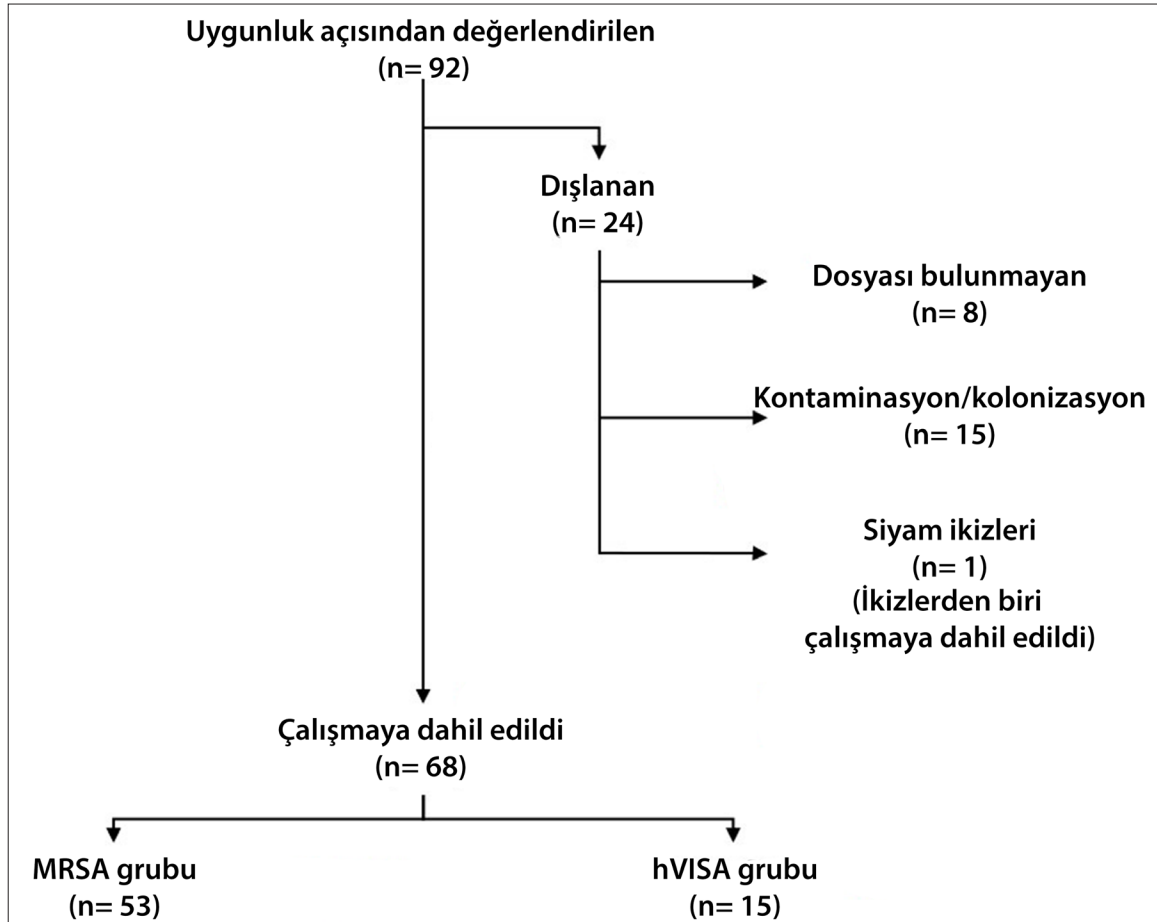
Kültürle doğrulanmış MRSA enfeksiyonu bulunan toplam 92 hasta belirlendi ve bunların 68'i çalışmaya dahil edildi. Saklanan izolatların hem tarama yöntemleri hem de referans PAP-AUC yöntemi kullanılarak yeniden değerlendirilmesi sonucunda 15 izolatın (%22) hVISA, 53 izolatın ise yalnızca MRSA olduğu saptandı. VISA izolatu tespit edilmedi (Şekil 1).

hVISA bulunan hastaların ortalama yaşı, MRSA bulunan hastalarinkinden daha küçüktü; ortalama yaşlar sırasıyla 26.07 ± 8.97 ay ve 60.62 ± 8.69 ay olarak belirlendi. MRSA grubunda sekiz, hVISA grubunda ise iki yenidoğan hasta bulunmaktaydı (Tablo 1).

Sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle elde edilen ortalama MİK değerleri, MRSA enfeksiyonu bulunan çocuklarda 1.13 ± 0.41 mikrogram/mililitre, hVISA bulunan çocuklarda ise 1.70 ± 0.49

mikrogram/mililitreydi. Gradyent difüzyon testinde de benzer bir dağılım gözlemlendi ve değerler sırasıyla 1.17 ± 0.40 ve 1.50 ± 0.30 mikrogram/mililitre olarak bulundu. Gradyent difüzyon yöntemiyle belirlenen MİK değerleri hVISA bulunan çocuklarda anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.01$); bu bulgu, yüksek değerler ile vankomisine duyarlılığı azalmış alt popülasyonların varlığı arasındaki ilişkiyi desteklemekteydi (Tablo 1).

Vankomisin, Amerikan Pediatri Akademisinin önerileri doğrultusunda bebeklere ve çocuklara 60–70 mg/kg/gün dozunda, dört eşit doza bölünerek intravenöz yoldan uygulandı. Yenidoğanlarda ise yükleme dozunun ardından postnatal haftaya uygun şekilde verildi. Tedavinin yedinci gününde başarısızlık oranı hVISA bulunan çocuklarda %62.3, MRSA grubunda ise %53.3'tü. Tedavi sonunda başarısızlık oranı hVISA grubunda %60 iken MRSA grubunda %30.2 olarak kaydedildi. MRSA grubunda bir hastanın tedavisi linezolidle değiştirilirken, hVISA grubundaki hiçbir hastada bu tedavi değişikliği yapılmadı. hVISA grubunda dokuz, MRSA grubunda ise 15 hastada tedavi başarısız oldu ve tekrarlayan bakteri üremesi gözlemlendi. Hastanede yatış süresi hVISA grubunda MRSA grubuna kıyasla daha uzundu. Yirmi sekiz günlük mortalite oranı hVISA ve MRSA gruplarında sırasıyla %53.3 ve %28.3'tü (Tablo 1).



Şekil 1. Hasta uygunluk akış şeması.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik verileri

	hVISA (n= 15)	MRSA (n= 53)	P değeri
Demografik			
Ortalama (ay)	26.07±8.97	60.62 ± 8.69	0.041
Ortanca (ay)	11	36	
Erkek	%60 (n= 9)	%75.5 (n= 40)	0.329
Kız	%40 (n= 6)	%24.5 (n= 13)	
C-Reaktif Protein	4.2 ± 4.2 mg/L	9.8 ± 10.4 mg/L	0.247
Tam Kan Sayımı			
Hemoglobin	10.08 ± 2 g/dl	10.3 ± 1.8 g/dl	0.437
Beyaz kan hücresi	13.8x10 ⁵ ± 5.4x10 ³ /µl	15.7x10 ³ ± 20.9x10 ³ /µl	0.515
Platelet	267 ± 190.000/µl	304 ± 208.000/µl	0.515
Vankomisin MİK ortalaması	1.7 ± 0.49 µg/ml	1.13 ± 0.41 µg/ml	<0.01
E-test ortalaması	1.5 ± 0.3 µg/ml	1.17 ± 0.4 µg/ml	
MİK ≥1.5 µg/ml	%80 (n= 12)	%17 (n= 9)	
Vankomisin tedavi süresi (gün)	23.4 ± 16.8	19.45 ± 16.7	0.147
	(ortanca= 18)	(ortanca= 14)	0.571
Hastaneden yatış süresi (gün)	85.67 ± 91.7	60.9 ± 64.4	0.243
	(ortanca= 44)	(ortanca= 37)	0.571
Tedaviye Yanıt			
Vankomisin tedavisinin yedinci gününde bulgulara gerileme olmaması	%53.3 (n= 8)	%62.3 (n= 33)	0.745
Tedavi sonunda yanıt olmaması	%60 (n= 9)	%30.2 (n= 16)	0.070
Vankomisin tedavisine yanıtızsızlık	% 60 (n= 9)	%44.4 (n= 24)	>0.05
Nüks	%15.1 (n= 2)	%56.6 (n= 30)	>0.05
Mortalite	%53.3 (n= 8)	%28.3 (n= 15)	0.183
İlk 28 günde mortalite (enfeksiyon ilişkili)	%26.6 (n= 4)	%18.9 (n= 10)	0.673

hVISA: Heterojen vankomisin-orta düzeyde duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon.

Altta yatan tıbbi durumlar genel olarak gruplar arasında benzer olmakla birlikte, hVISA erkeklerde daha yaygındı (%60). Klinik bulgular hVISA bulunan çocuklarda daha ağır seyretme eğilimindeydi ve bu hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonu, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonu daha sık görülmekteydi. C-reaktif protein, beyaz kan hücresi sayısı, hemoglobin konsantrasyonu ve trombosit sayısı dahil olmak üzere başlangıç laboratuvar bulguları iki grup arasında benzerdi (Tablo 2).

Olguların %88.2'sinde antimikrobiyal tedaviye tanıdan sonraki ilk bir saat içinde başlandı. İlk bir saat içinde tedavi başlanmayan hastalarda mortalite oranı %37.5'ti.

Çalışmamızda hVISA ve MRSA grupları arasındaki en belirgin farklılıklar; hastaneye yatış sıklığı (p= 0.022), son üç ay içinde vankomisin tedavisi alma öyküsü (p= 0.95) ve yoğun bakım ünitesine yatış (p= 0.066) açısından saptandı.

Tartışma

S. aureus'un vankomisine duyarlılığının azalması, metisiline dirençli enfeksiyonların klinik yönetimini değiştirmiş ve tedavi etkinliğine ilişkin önemli endişelere yol açmıştır. Bu olgu yetişkinlerde kapsamlı şekilde tanımlanmış olsa da pediyatrik veriler sınırlıdır ve bağışıklık işlevi, antimikrobiyal farmakokinetik ve altta yatan komorbiditelerdeki gelişimsel farklılıklar nedeniyle çocuklardaki klinik sonuçları yeterince anlayamamıştır. Bu bağlamda mevcut çalışma, kültürle doğrulanmış MRSA enfeksiyonu bulunan çocuklarda vankomisine heterojen azalmış duyarlılığın en kapsamlı değerlendirmelerinden birini sunmaktadır.

Çalışmamızda vankomisin duyarlılığı, hem tarama yöntemleri hem de heterodirençli alt popülasyonların saptanmasında en duyarlı yöntem olarak kabul edilen PAP-AUC tekniği kullanılarak değerlendirilmiştir. Yoğun emek gerektiren ve

Tablo 2. Hastaların komorbiditeleri ve primer enfeksiyon bölgeleri

	hVISA (n= 15)	MRSA (n= 53)	P değeri
Komorbidite (n)			
Kronik akciğer hastalığı	3	7	0.680
Epidermolizis büllöza	1	6	1.000
Hematolojik/onkolojik maligniteler	0	14	0.029
Kalp hastalığı	2	3	0.303
İmmün yetmezlikler	3	2	0.067
Metabolik/depolama hastalıkları	0	4	0.569
Anatomik bozukluk	3	4	0.175
Kronik böbrek yetmezliği	2	1	0.120
Yanık veya boğulma	0	4	0.569
Kas hastalığı	0	2	1.000
Ek hastalık yok	1	6	1.000
Primer Hastalık Alanı			
Bakteriyemi	6	24	0.776
Pnömoni	3	8	0.696
Yumuşak doku enfeksiyonu	3	12	1.000
Menenjit	1	1	0.395
Peritonit	-	1	1.000
Kateter ilişkili bakteriyemi	2	7	1.000

hVISA: Heterojen vankomisin-orta düzeyde duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*.

maliyetli bir teknik olmasına rağmen bu yöntem, tedavi başarısızlığına katkıda bulunabilecek suşların doğru şekilde tanımlanması açısından gereklidir. Çocuk hastalardan saklanan izolatlarla bu yaklaşımın uygulanmasıyla çalışma, yayımlanmış verilerin halen sınırlı olduğu çocukluk çağındaki hVISA prevalansı ve klinik sonuçları hakkında değerli bilgiler sunmaktadır.

Sınırlı sayıda pediatrik çalışmada hVISA varlığı değerlendirilmiş ve bu çalışmaların çoğunda yalnızca tarama testleri kullanılmıştır. Jimenez-Truque ve arkadaşları gradiyent difüzyon yöntemiyle %2.82 prevalans bildirirken Welsh ve arkadaşları kan dolaşımı enfeksiyonu bulunan 22 çocuk arasında yalnızca bir olgu saptamıştır (10,11). Mirza ve arkadaşları, popülasyon analiz profili yöntemini kullanan tek pediatrik çalışmayı gerçekleştirmiş ve heterodirencin daha yüksek vankomisin MİK değerleriyle güçlü şekilde ilişkili olduğunu; MİK değeri 2 µg/mL olan izolatlarda bu oranın %53.6'ya ulaştığını göstermiştir (9). Mevcut çalışmada da benzer bir ilişki gözlenmiştir; hVISA izolatlarında gradiyent difüzyon yöntemiyle belirlenen vankomisin MİK değerleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). Bu bulgu, yüksek MİK değerleri ile azalmış vankomisin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda ortalama yaş, hVISA grubunda MRSA grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü (26.07 ± 8.97 aya karşı 60.62 ± 8.69 ay; $p = 0.041$). Bu bulgu, çalışma grupları arasında belirgin bir yaş dengesizliği bulunduğunu göstermektedir. Bu farklılık, klinik sonuçlar yorumlanırken dikkate alınması

gereken potansiyel bir karıştırıcı faktördür. Birincil analizde yaşa göre düzeltme yapılmamıştır; dolayısıyla tedavi yanıtı, hastaneye yatış sıklığı ve mortalitede gözlenen farklılıkların bir bölümü yalnızca patojene bağlı özelliklerden değil, yaşla ilişkili faktörlerden de kaynaklanıyor olabilir. Küçük çocuklarda, özellikle bebeklerde ve oyun çocuklarında immün yanıtın olgunlaşmamış olması, fizyolojik rezervlerin sınırlı bulunması ve ağır enfeksiyonlara duyarlılığın daha yüksek olması, antimikrobiyal direnç örüntülerinden bağımsız olarak daha kötü sonuçlara yatkınlık oluşturabilir. Ayrıca klinik açıdan farklı ve daha savunmasız bir alt grup oluşturan yenidoğanların ve çok küçük çocukların çalışmaya dahil edilmesi, hem sonuçların daha ağır olmasına hem de bazı karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık elde edilememesine katkıda bulunmuş olabilir.

Tedavi başarısızlığı gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermese de başarısızlık oranı hVISA enfeksiyonlarında klinik açıdan daha yüksekti (%60'a karşı %30.2). Bu bulgu, heterodirençli kan dolaşımı enfeksiyonlarının %80'inden fazlasında vankomisin tedavisinin başarısız olduğunu bildiren Casapao ve arkadaşlarının çalışması gibi yetişkin çalışmalarıyla uyumludur (12). İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen hVISA grubunda yüksek mortalite oranı (%53.3) gözlenmiştir. Karşılaştırmadaki bu istatistiksel anlamsızlık, hVISA olgularının sayısının az olmasına ve klinik açıdan farklı ve fizyolojik olarak savunmasız bir alt grubu oluşturan yenidoğanların çalışmaya dahil edilmesine bağlanabilir.

Bir yaşından küçük çocuklarda heterodirencin daha sık görülmesi önemli bir bulguydu. Bugüne kadar hiçbir çalışmada yenidoğanlarda heterodirençli suşların prevalansı özel olarak incelenmemiştir ve mevcut bulgular bu popülasyonda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. İmmün işlevlerin olgunlaşmamış olması ve farmakokinetik özelliklerin farklılığı dahil olmak üzere yaşla ilişkili fizyolojik farklılıklar, hem konak yanıtını hem de dirençli bakteri alt popülasyonlarının seçilimini etkileyebilir. Bu durum, yetişkinlerden elde edilen duyarlılık eşik değerlerinin ve tedavi sınırlarının yenidoğanlara ve bebeklere uygulanmasındaki kısıtlılıkları vurgulamaktadır.

Fatsis-Kavalopoulos ve arkadaşları, MRSA bakteriyemisi bulunan 842 yetişkin hastayı kapsayan bir çalışmada hVISA fenotipinin prevalansını, risk faktörlerini ve klinik etkilerini araştırmıştır (13). Bu prospektif çalışma, daha önce MRSA tedavisi uygulanması, vankomisine maruz kalma ve özellikle vankomisin MİK değeri arasında güçlü pozitif korelasyonlar bulunduğunu ortaya koymuştur. hVISA grubundaki hastalarda mortalite oranları daha yüksek ve bakteriyemi süreleri benzer şekilde daha uzundu. Çalışmamıza benzer şekilde, antibiyogram sonuçlarına göre MRSA tanısı konulan hastalar, klinik durumlarının değerlendirilmesi amacıyla PAP-AUC yöntemi kullanılarak yeniden incelenmiştir. Bu çalışmada 184 hVISA olgusu bulunmaktaydı. Çalışmamızla karşılaştırıldığında, daha fazla hasta içermesi ve prospektif nitelikte olması nedeniyle önemli bir klinik çalışmadır. Bununla birlikte çalışmamız, pediyatrik dönemi ve özellikle yenidoğan dönemini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Sonuç

Bu çalışmanın bulguları, hVISA'nın pediyatrik uygulamalarda klinik açıdan önemli bir olgu olarak tanınmasının gerekliliğini desteklemektedir. Yüksek vankomisin MİK değerleri ve yetersiz klinik yanıt, klinisyenleri hVISA enfeksiyonu olasılığını değerlendirmeye ve alternatif tedavi stratejilerini göz önünde bulundurmaya yöneltmelidir. Bu çalışma, Türkiye'de hVISA'nın klinik önemine ilişkin ilk pediyatrik verileri sunmaktadır. Daha geniş pediyatrik kohortlarla gerçekleştirilecek çok merkezli çalışmalar, çocukluk çağında hVISA ile ilişkili klinik sonuçların daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar numarası: GO 16/323-05, Tarih: 24.05.2016).

Hakem Değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - AK; Tasarım - AK, ATY; Denetleme - AK, ATY; Kaynaklar - BS, HCM, ÖT; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - HCM, ÖT, ATY; Analiz ve/veya işlemesi - ATY, AK, BS; Literatür taraması - ATY; Yazıyı yazan - ATY, AK; Eleştirel inceleme - BS, AK.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Zecconi A, Scali F. *Staphylococcus aureus* virulence factors in evasion from innate immune defenses in human and animal diseases. *Immunology Letters* 2013;150(1):12-22. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.01.004>
2. Ventola CL. *The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T.* 2015;40(4):277-83.
3. Barber M. *Methicillin-resistant staphylococci. J Clin Pathol* 1961;14(4):385-93. <https://doi.org/10.1136/jcp.14.4.385>
4. Garrett DO, Jochimsen E, Murfitt K, Hill B, McAllister S, Nelson P, et al. *The emergence of decreased susceptibility to vancomycin in Staphylococcus epidermidis. Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(3):167-70. <https://doi.org/10.1086/501605>
5. Yamakawa J, Aminaka M, Okuzumi K, Kobayashi H, Katayama Y, Kon-do S, et al. *Heterogeneously vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (hVISA) emerged before the clinical introduction of vancomycin in Japan: a retrospective study. J Infect Chemother* 2012;18(3):406-9. <https://doi.org/10.1007/s10156-011-0330-2>
6. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):135-6. <https://doi.org/10.1093/jac/40.1.135>
7. Howden Benjamin P, Davies John K, Johnson Paul DR, Stinear Timothy P, Grayson ML. *Reduced Vancomycin Susceptibility in Staphylococcus aureus, Including Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Strains: Resistance Mechanisms, Laboratory Detection, and Clinical Implications. Clinical Microbiology Reviews* 2010;23(1):99-139. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-09>
8. Koh YR, Kim KH, Chang CL, Yi J. *Prevalence and Clinical Impact of Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus Isolated From Hospitalized Patients. Ann Lab Med* 2016;36(3):235-43. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.3.235>
9. Mirza HC, Sancak B, Gür D. *The Prevalence of Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus and Heterogeneous VISA Among Methicillin-Resistant Strains Isolated from Pediatric Population in a Turkish University Hospital. Microb Drug Resist* 2015;21(5):537-44. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0048>
10. Jimenez-Truque N, Thomsen I, Saye E, Creech CB. *Should higher vancomycin trough levels be targeted for invasive community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children? Pediatr Infect Dis J* 2010;29(4):368-70. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181c52a04>
11. Welsh KJ, Abbott AN, Lewis EM, Gardiner JM, Kruzel MC, Lewis CT, et al. *Clinical characteristics, outcomes, and microbiologic features associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in pediatric patients treated with vancomycin. J Clin Microbiol* 2010;48(3):894-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.01949-09>
12. Casapao AM, Leonard SN, Davis SL, Lodise TP, Patel N, Goff DA, et al. *Clinical Outcomes in Patients with Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus Bloodstream Infection. Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(9):4252-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00380-13>
13. Fatsis-Kavalopoulos N, Kim YK, Chong YP, Bae S, Lim SY, Kim YS, Anderson DI. *Vancomycin heteroresistance (hVISA) in MRSA links to treatment failure and supports a revised PAP-AUC threshold. Nat Commun* 2025;16(1):11251. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66118-8>