



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN KOAGÜLAZ NEGATİF
STAFİLOKOKLARIN SLİME FAKTÖR ÜRETİMİNİN VE BAZI
ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Arzu KAYIŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Murat ARAL

KAHRAMANMARAŞ - 2010

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN KOAGÜLAZ NEGATİF
STAFİLOKOKLARIN SLİME FAKTÖR ÜRETİMİNİN VE BAZI
ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI**

Arzu KAYIŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Murat ARAL

**Bu araştırma, 2009/3-18 YLS kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir**

KAHRAMANMARAŞ-2010

K.S.Ü SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Arzu KAYIŞ tarafından hazırlanan “Çeşitli klinik örneklerden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların slime faktör üretiminin ve bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması” adlı bu tezin Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü eğitim tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Murat ARAL

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında (Bilim Dalında) Lisansüstü Eğitim (yüksek lisans) tezi olarak 29.09.2010 tarihinde kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Murat ARAL

Üye: Doç. Dr. Mustafa GÜL

Üye: Yrd. Doç. Dr. Meral MİRALOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 29/ 09 / 2010

MÜDÜR

Doç. Dr. Metin KILINÇ

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, mütevazı kişiliği ve bilimsel kimliği ile her zaman destek olan, ilgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Murat ARAL'a,

Eğitimim boyunca her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa GÜL'e,

Tez aşamasında bana materyal konusunda destek veren Sayın Doç. Dr. Bilgin ARDA'ya,

İstatiksel analiz aşamasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali ÖZER'e,

Eğitimim boyunca ve çalışma hayatımda pek çok konuda yardım ve desteğini gördüğüm; arkadaşım ve hocam Zarife ORHAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardım ve desteğini gördüğüm arkadaşım Nesrin KURT'a, moralimi yüksek tutmamı sağlayan, manevi desteklerini hep hissettiren arkadaşlarım Derya BAYTON, Neslihan TEMİZ DOĞAN, Şeyda DURAN KENGER'e,

Mikrobiyoloji laboratuvarında gerek rutin çalışmalarımda gerekse de tezle ilgili çalışmalarımda yardımcı olan başta Zeynep KILINÇ, Hediye ŞİMŞEK ve Hacer UĞURLU olmak üzere tüm teknisyen arkadaşlara, yüksek lisans arkadaşlarıma ve asistan arkadaşlara,

Çalışma sürecimde bana yardımcı olan ve emeği geçen herkese,

Destek ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim, bugünümü borçlu olduğum annem, babam ve kardeşlerime,

Teşekkür ederim.

Bu araştırma, **2009/3-18 YLS** kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Ay – Yıl

EYLÜL-2010

Adı- Soyadı

Arzu KAYIŞ

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOKLARIN SLİME FAKTÖR ÜRETİMİNİN VE BAZI ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

(Lisansüstü Eğitim Tezi)

Arzu KAYIŞ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
EYLÜL-2010

ÖZET

Deri ve mukozalarda normal flora elemanı olarak bulunan koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) özellikle biyomateryal kullanılan, immün yetmezliği olan ve yoğun bakım ünitelerinde bulunan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara ve hastane enfeksiyonlarına neden olurlar. KNS'lerin bir kısmının slime adı verilen bir faktör oluşturdukları tespit edilmiş olup bu faktörün KNS'lerin virülansını ve bazı antibiyotiklere dirençlerini arttırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

KNS'lerde slime faktör üretiminin antibiyotik direnci ile ilişkisini saptamak amacıyla yapılan bu çalışmada; Nisan 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden standart bakteriyolojik yöntemlerle izole edilen 112 KNS suşu incelendi. 112 KNS suşunun 72'si kan, 22'si yara, 6'sı kateter ucu, 4'ü sperm, 3'ü idrar, 3'ü balgam, 2'si periton diyaliz sıvısı kültüründen izole edildi. Slime faktör üretimi için Kongo Kırmızılı Agar yöntemi kullanıldı. Çalışma kapsamındaki tüm suşların, CLSI kriterlerine uygun olarak Kirby-Bauer disk diffüzyon testi ile vankomisin, teikoplanin, sefoksitin, penisilin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin, levofloksasin, norfloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ve nitrofurantoin direnç durumlarına bakıldı.

İncelenen KNS suşlarının 46'sı (%41.1) slime pozitif olarak saptandı. Genel olarak değerlendirildiğinde slime pozitif suşların test edilen antibiyotiklere slime negatif suşlardan daha dirençli olduğu saptandı. Trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoin, tetrasiklin, eritromisin ve penisiline direnç gösterme oranı slime pozitif suşlarda slime negatif suşlara göre daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Slime pozitif suşların kloramfenikol, norfloksasin, levofloksasin ve sefoksitine karşı göstermiş olduğu direnç ise slime negatif suşlarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Teikoplanin ve vankomisine karşı dirençli suşa rastlanmadı.

Sonuç olarak KNS'lerde slime fakt6r üretiminin antibiyotik dirençliliği üzerine etkili olduğu saptandı ve laboratuvarlarda çeşitli klinik 6rneklerden izole edilen KNS suşlarının slime ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasının faydalı olacağı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik duyarlılığı, disk diffüzyon, KNS, Kongo Kırmızılı Agar, slime fakt6r

Sayfa Adedi: 90

Danışman: Do. Dr. Murat ARAL

**INVESTIGATION OF SLIME FACTOR PRODUCTION OF COAGULASE
NEGATIVE STAPHYLOCOCCI WHICH HAVE BEEN ISOLATED FROM VARIOUS
CLINICAL SPECIMENS, AND THEIR SUSCEPTIBILITY TO CERTAIN
ANTIBIOTICS**

**Master Thesis
Mrs. Arzu KAYIŞ**

**KAHRAMANMARAŞ SUTÇU IMAM UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES
SEPTEMBER-2010**

ABSTRACT

The coagulase negative staphylococci (CNS), existing in the skin and mucous as normal flora elements cause opportunistic infections and hospital infections especially on patients who use biomaterials, have immune deficiencies and stay in intensive care units. Some CNS have been found that they formed a factor called slime; and the studies have shown that this factor has increased the virulence of CNS and resistance to certain antibiotics.

In this study, which has been conducted to determine the connection between slime factor production in CNS and antibiotic resistance, 112 CNS strains from various clinical specimens have been examined by the standard bacteriological methods in microbiology laboratory of Research and Application Hospital in Kahramanmaras Sutcu Imam University, from April 2009 until February 2010. Of 112 CNS strains, 72 have been isolated from blood, 22 from injury, 6 from the catheter tips, 4 from sperm, 3 from urine, 3 from sputum and 2 from the culture of peritoneal dialysis fluid. Congo red agar method has been used for the production of slime factor. According to the CLSI criteria, all the strains under study have been analysed in respect for their resistance status to vancomycin, teicoplanin, cefoxitin, penicillin, chloramphenicol, erythromycin, tetracycline, levofloxacin, norfloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and nitrofurantoin, by Kirby-Bauer disk diffusion test.

46 (41.07%) of CNS strains examined were found to be slime positive. As evaluated in general, it has been found that slime-positive strains are more resistant to tested antibiotics than slime negative strains are. Although the resistance rates to trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, tetracycline, erythromycin and penicillin in slime-positive strains are higher than in slime-negative strains, the difference between them haven't been found significant ($p > 0.05$). As the resistance of slime-positive strains to chloramphenicol, norfloxacin, levofloxacin and cefoksitin is compared with the resistance of slime-negative

strains, the difference between them have statically been found significant ($p<0.05$). Teikoplanin and vancomycin-resistant strains haven't been detected.

In conclusion, it has been found that slime factor production in CNS has been effective on the antibiotic resistance, so that it will be beneficial to do the slime and antibiotic susceptibility tests of CNS strains which are isolated from various clinical specimens in laboratories.

Key words: Antibiotic susceptibility, disc diffusion, CNS, Congo Red Agar, slime factor

Page Number: 90

Supervisor: Associate Professor Doctor Murat ARAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL ve ONAY	I
TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Tarihçe	3
2. 2. Morfolojik, Üreme ve Biyokimyasal Özellikler	3
2. 3. Dirençlilik	8
2. 4. Virülans Faktörleri.....	9
<u>2.4.1. Hücre yüzey bileşenleri:</u>	9
<u>2. 4. 2. Toksinler</u>	10
<u>2. 4. 3. Enzimler</u>	11
<u>2. 4. 4. Slime faktör (biyofilm)</u>	12
2. 5. Patogenez	19
2. 6. Ekoloji.....	21
2. 7. Epidemiyoloji	22
2. 8. Koagülaz Negatif Stafilokok Enfeksiyonları ve Tedavi.....	23
<u>2. 8. 1. Bakteriyemi</u>	24
<u>2. 8. 2. Doğal ve prostetik kalp kapağı endokarditi</u>	25
<u>2. 8. 3. Damar içi kateter enfeksiyonları</u>	27
<u>2. 8. 4. Serebrospinal şant enfeksiyonları</u>	28
<u>2. 8. 5. Peritoneal diyaliz kateteriyle ilişkili peritonit</u>	29
<u>2. 8. 6. Prostetik eklem enfeksiyonları</u>	31
<u>2. 8. 7. Vasküler greft enfeksiyonları</u>	31
<u>2. 8. 8. Üriner sistem enfeksiyonları</u>	32
<u>2. 8. 9. Osteomyelit ve mediastinit</u>	33
<u>2. 8. 10. Pediatrik enfeksiyonlar</u>	33
<u>2. 8. 11. Oküler enfeksiyon</u>	34
<u>2. 8. 12. Deri enfeksiyonları</u>	34
<u>2. 8. 13. Diğer enfeksiyonlar</u>	35
2. 9. Tanı.....	35
<u>2. 9. 1. Katalaz Testi</u>	36
<u>2. 9. 2. Koagülaz Testi</u>	36
<u>2. 9.3. Vitek 2 Otomatize Sistem</u>	37
2. 10. Korunma ve Kontrol	37
2. 11. Stafilokoklarda Antibiyotik Direnci.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	43
3. 1. Bakterilerin İdentifikasyonu	43
<u>3. 1. 1. Katalaz testi</u>	43
<u>3. 1. 2. Basitrasin Duyarlılık Testi</u>	44
<u>3. 1.3. Koagülaz Testi</u>	44
3. 2. Slime Üretiminin Saptanması.....	44
3. 3. Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması.....	45

3. 4. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR.....	72
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	86
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	87
10. EKLER DİZİNİ.....	88
11. EKLER.....	89
12. ÖZGEÇMİŞ.....	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
CRF	: Coagülase Reacting Factör
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
FAME	: Fatty Acid Modifying Enzyme
GP	: Gram Pozitif
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
KPS	: Koagülaz Pozitif Stafilokok
KOB	: Koloni Oluşturan Birim
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MRS	: Metisilin Dirençli Stafilokok
MSS	: Metisilin Duyarlı Stafilokok
MLSB	: Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin B
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MBK	: Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance System
PIA	: Polisakkarid Intersellüler Adhezin
PSA	: Polisakkarid Adhezin
PBP	: Penisilin Bağlayan Protein
SSCmec	: Staphylococcal Casette Chromosome mec
SSP	: Staphylococcal Surface Protein
TŞST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
TSB	: Trypticase-Soy-Broth

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) klinik mikrobiyoloji laboratuvarında en sık izole edilen bakteriler arasında yer almaktadırlar (1, 2, 3). Deri ve mukozalarda normal flora elmanı olarak bulunan KNS'ler önceleri kültür kontaminasyonu olarak değerlendirilirken günümüzde gerçek patojenler olarak önem kazanmaktadırlar (1-13). Hastalara uygulanan invaziv girişimlerin artmasıyla KNS'lerin klinik önemleri giderek artmıştır (3, 4, 14-16). Özellikle biyomateryal kullanılan (damar içi kateter, protez, endotrakeal tüp vb), immün yetmezliği olan ve yoğun bakım ünitelerinde bulunan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara ve hastane enfeksiyonlarına neden oldukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (6, 8, 10, 17-21). KNS'lerin yol açtığı enfeksiyonlar arasında; bakteriyemi, doğal ve yapay kalp kapağı endokarditi, damar içi kateter enfeksiyonları, serebrospinal şant enfeksiyonları, peritoneal diyalize bağlı peritonit, üriner sistem enfeksiyonları, deri enfeksiyonları, osteomyelit ve mediastinit, prostetik eklem enfeksiyonları, vasküler greft enfeksiyonları, pediatrik enfeksiyonlar ve oküler enfeksiyonlar sayılabilir (22-27). KNS'lere bağlı enfeksiyonlardaki beklenmeyen artış ve antibiyotiklere gösterdikleri direnç, bu bakterilerin virülans özellikleri ve enfeksiyon mekanizmaları ile ilgili çalışmaların hız kazanmasına yol açmıştır (1, 3). KNS enfeksiyonlarının immünolojik ve elektron mikroskopik çalışmalarında, bu bakterilerin yabancı cisim yüzeyine yapışmasını arttıran ekstrasellüler mukoid yapıda slime adı verilen bir madde ürettikleri saptanmıştır (11, 28, 29). Yapılan çalışmalarla slime faktörün, koagülaz negatif stafilokokların virülansını ve bazı antibiyotiklere dirençlerini arttırdığı gösterilmiş olup, slime salgılayan KNS'lerin patojen olarak değerlendirilmesi gerektiği çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (13, 30-35).

Slime maddesi bir ekzopolisakkarit olup, bakterilerin bazı yüzeylerde kolonizasyonuna yol açar ve bakteriyi fagositoz ve degranülasyondan korur, kemotaksis ve opsonositofagositozu önler, nötrofil etkisini inhibe eder ve lenfosit aktivitesini azaltır (16, 36-45). Slime tabakası çeşitli maddelerin diffüzyonunu kısıtlar ve antimikrobiyal ajanları bağlar (16, 46, 47). Slime maddesini ortadan kaldırmak oldukça güçtür ve inatçı enfeksiyonlara kaynak teşkil etmesi açısından oldukça önem taşır (13, 48). Çeşitli çalışmalarda, KNS'lerde slime pozitifliğinin artan direnç ile korelasyon gösterdiği bildirilmiş, slime faktörünün mikroorganizmaları çevreleyen bir bariyer oluşturarak bu yolla antibiyotiklere direnç geliştiği savunulmuştur (4, 6, 10). Birçok epidemiyolojik çalışmada slime üretimi ile KNS'lerin virülansı arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (4, 34, 49-51). Bu nedenlerle KNS enfeksiyonlarının araştırılmasında slime oluşumunun belirlenmesi önemlidir (4).

Bu alışma slime faktörün KNS'lerin virölansındaki öneminden yola çıkarak KNS'lerde slime faktör üretimi ile antibiyotik direnç arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tarihçe

Stafilokoklar ilk kez 1880 yılında İskoçyalı cerrah Alexander Ogston tarafından tanımlanmıştır (24, 27, 52-54). Aynı yıl Paris’ te Louis Pasteur tarafından sıvı besiyerinde üretilmiştir (55–57). Yine Ogston tarafından 1882 yılında ilk kez *Staphylococcus* adı kullanılmıştır. Ogston, hastalardan aldığı cerahatı boyayarak kümelenmiş yapıdaki kokları görünümülerinden dolayı üzüm salkımına benzetmiş ve yunanca staphyle (üzüm salkımı) kelimesinden türeterek *Staphylococcus* adını kullanmıştır. Rosenbach tarafından 1884 yılında hastalardan alınan örneklerden, besiyerlerinde stafilokoklar izole edilmiştir. Rosenbach sarı-turuncu renkli kolonileri *Staphylococcus aureus*, beyaz renkli kolonileri *Staphylococcus albus* olarak adlandırmıştır. *S. epidermidis* dışındaki KNS türleri 1970’lerden itibaren tanımlanmaya başlanmıştır. Spesifik KNS türleri ilk kez Baird-Parker tarafından tanımlanmıştır (55-59).

2. 2. Morfoloji, Üreme ve Biyokimyasal Özellikler

Micrococcus, *Stomatococcus* ve *Planococcus* ile birlikte Micrococcaceae ailesinde bulunan *Staphylococcus* cinsinin, DNA dizi analizi, DNA-rRNA hibridizasyonu, 16S rRNA analizi sonucunda *Micrococcus*’tan çok *Macrococcus* cinsine yakın olduğu; hatta *Bacillus*, *Brochothrix*, *Gemella*, *Listeria* ve *Planococcus* ile ilişkili olması sebebiyle *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus* kümesinde bulunduğu belirlenmiştir (1, 56, 59–61).

Stafilokoklar, çapları 0.5–1.5 µm arasında değişen, yuvarlak, çoğu kez düzensiz kümeler oluşturan, ikişerli, bazen dördü kok ya da tek tek koklar şeklinde görülen, sporsuz, hareketsiz gram pozitif bakterilerdir (1, 55, 60–62). Ancak eski kültürlerinde ve fagositoza uğradıktan sonra gram negatif boyanabilirler (23, 24, 58, 63). Stafilokoklar, çoğalırken üç boyutta da bölünebilmeleri ve bölünmeden sonra tam ayrılmanın olmaması sebebiyle üzüm salkımına benzer kümeler yaparlar (25, 53, 64). Peptidoglikan, teikoik asit, sitoplazmik membran, sitoplazma, bazı stafilokoklarda bulunan kapsül ve yüzey proteinleri stafilokokların genel yapısını oluşturur (24, 58). Stafilokokların genom büyüklükleri 2.000-3.000 kb ve DNA’daki (deoksiribo nükleik asit) G+C oranı %30-40 moldür (1, 55, 59).

Anaerop olan *Staphylococcus saccharolyticus* ve *Staphylococcus aureus subsp. anaerobius* dışındaki stafilokok türleri fakültatif anaerop olup daha çok aerop üremeyi severler (1, 55, 65, 66). Besiyerlerinde 18–40°C ve pH 7–7,5 arasında üreyebilirler; optimal olarak

üreme ısıları 37°C, pH 7.4 tür (26, 53). Genellikle katalaz olumludurlar (*Staphylococcus saccharolyticus* ve *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius* hariç) ve çoğunluğu %10 NaCl'li ortamda üreyebilirler (60, 67, 68). Birçok stafilocok türünde karotenoid pigment bulunabilir (26, 53, 55). Agarlı besiyerlerinde 18-24 saatte 1-4 mm çapında yuvarlak, kabarık, kenarları düzgün ve hafif konveks, beyaz, sarı renklerde S tipi koloniler oluştururlar (25, 26, 55). Koloniler uygun ortamlarda 6-8 mm çapına ulaşabilirler (1, 23). Koloniler, fakültatif anaerop ve aerop şartlarda bakterinin oluşturduğu pigmentin rengini alırlar (26, 53, 55). Bir kısım stafilocoklar altın sarısı renginde koloniler oluştururlarken bir kısmı ise porselen beyazı renginde koloniler oluştururlar. İnsanlardan hastalık etkeni olarak soyutlanan stafilocok türleri bu ikisi arasında sarı ve turuncunun çeşitli renklerinde koloniler yaparlar. Stafilocoklar anaerop şartlarda ve buyyonda pigment yapmazlar. Stafilocoklar buyyonda başlangıçta bir bulanıklık oluşturarak ürerler. Sonra dipte ince bir çökelti oluştururlar. Besiyerine kan, serum, glikoz, haben sıvısı gibi maddeler konularak zenginleştirilirse üreme daha kolay ve çabuk olur. Kanlı besiyerinde üretilen stafilocokların çoğu kolonilerinin etrafında tam hemoliz yaparlarken, bazıları hemoliz yapmazlar. Alfa hemoliz yapan stafilocok türü ise tespit edilememiştir (23, 53, 55, 62).

Stafilocoklar metobolik aktivite gösterir ve çeşitli karbonhidratları fermante ederek parçalarlar. Glukozun parçalanması sonucu oluşturulan esas ürün laktik asit olup aerop koşullarda CO₂ ve asetik asit oluşturabilirler (53, 55, 62). Stafilocoklar genellikle oksidaz negatiflerdir (1, 56, 62). Tablo 2'de laboratuarda sık izole edilen stafilocokların genel özellikleri gösterilmiştir (1, 55, 56, 60).

Tıbbi mikrobiyolojide oldukça önemli bakterilerden biri olan stafilocoklar, koagülaz enziminin varlığına ya da yokluğuna göre koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilocok olmak üzere iki gruba ayrılırlar (1, 59, 65). Koagülaz enzimi, plazmada bulunan protrombini aktive ederek trombin oluşturur. Oluşan trombin de pıhtılaşma sistemini uyararak fibrinojenden fibrin oluşmasına yol açar ve plazmayı pıhtılaştırır (1, 55, 62, 65). Bu özellikten faydalanılarak, tavşan veya insan plazmasının kullanıldığı lam üzerinde veya tüpte yapılan koagülaz testleri geliştirilmiştir (24, 62). En önemli koagülaz pozitif tür *S. aureus*'tur (1, 55, 62). Diğer koagülaz pozitif türler olan *S. intermedius*, *S. hyicus*, *S. lugdunensis*, *S. schleiferi* mikrobiyolojik özellikleri, enfeksiyonları ve yerleşimleri bakımından *S. aureus*'tan çok koagülaz negatif türlerine benzediklerinden KNS'ler içinde incelenirler (1). KNS'lerin içinde 32 tür mevcut olmakla beraber bunlardan insanlarda kolonize olanların sayısı 15'tir (Tablo 1) (24, 25, 67, 69). Gerek flora elemanı olarak gerekse enfeksiyon etkeni olarak en sık rastlanan tür *S. epidermidis*'tir (1, 18, 56, 67, 69). *S. epidermidis* tüm KNS'lerin %50-90 nını

oluştururlar (69). KNS'ler 1970'lere kadar sadece *S. epidermidis* olarak bilinir ve hastalık örneklerinden izole edildiğinde kontaminasyon olarak değerlendirilirdi (9, 23). *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. schleiferi* ve *S. warneri* türleride *S. epidermidis*'ten sonra diğer KNS'lere göre daha çok enfeksiyona neden olan türlerdir (1, 25, 67, 69). En virulan tür *S. lugdunensis*'tir (25).

Tablo 1: İnsanda hastalık oluşturan KNS'ler (24, 25, 67, 69).

<i>S. epidermidis</i>
<i>S. saprophyticus</i>
<i>S. haemolyticus</i>
<i>S. lugdunensis</i>
<i>S. schleiferi</i>
<i>S. hominis</i>
<i>S. warneri</i>
<i>S. saccharolyticus</i>
<i>S. caprae</i>
<i>S. pasteurii</i>
<i>S. xylosum</i>
<i>S. capitis</i>
<i>S. cohnii</i>
<i>S. simulans</i>
<i>S. auricularis</i>

Tablo 2: Laboratuarda sık izole edilen stafilokokların genel özellikleri (1, 55, 60, 67).

	<i>S. aureus</i> <i>subsp. aureus</i>	<i>S.</i> <i>epidermidis</i>	<i>S.</i> <i>haemolyticus</i>	* <i>S.</i> <i>hyicus</i>	* <i>S.</i> <i>intermedius</i>	<i>S.</i> <i>lugdunensis</i>	<i>S. saprophyticus</i> <i>subsp.</i> <i>saprophyticus</i>	<i>S. schleiferi</i> <i>subsp. schleiferi</i>	<i>S.</i> <i>warneri</i>	<i>S.hominis subsp.</i> <i>novobiosepticus</i>
Koloni pigmenti	+	-	d	-	-	d	d	-	d	d
Koagülaz	+	-	-	d	+	-	-	-	-	-
Clumping factor	+	-	-	-	d	(+)	-	+	-	-
Isıya dayanıklı nükleaz	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-
Alkalen fosfataz	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-
PYR	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-
Ornitin dekarboksilaz	-	(d)	-	-	-	+	-	-	-	-
Üreaz	d	+	-	d	+	d	+	-	+	+
Beta galaktozidaz	-	-	-	-	+	-	+	(+)	-	-
Asetoin oluşumu	+	+	+	-	-	+	+	+	+	d
Novobiyosin direnci	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
Polimiksin B direnci	+	+	-	+	-	d	-	-	-	&
Trehaloz	+	-	+	+	+	+	+	d	+	-
Mannitol	+	-	d	-	(d)	-	d	-	d	-

Tablo 2 (devam): Laboratuarda sık izole edilen stafilokokların genel özellikleri (1, 55, 60, 67).

Mannoz	+	(+)	-	+	+	+	-	+	-	-
Turanoz	+	(d)	(d)	-	d	(d)	+	-	(d)	&
Ksiloz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sellobiyoz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maltoz	+	+	+	-	(+/-)	-	+	-	(+)	+
Sükroz	+	+	+	+	+	+	+	-	+	(+)
Oksidaz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+: suşların %90 ve daha fazlası pozitif reaksiyon

-: suşların %90 ve daha fazlası negatif reaksiyon

*: Hayvan kökenli türler

d: suşların %11-89'u pozitif reaksiyon

(): gecikmiş reaksiyon

&: kesin bilgi yok

2. 3. Dirençlilik

Stafilokoklar ısı ve çevre koşullarına oldukça dayanıklı bakterilerdir. 60°C ye 1saat dayanırlar. Kültürlerde +4°C de ve oda ısısında aylarca canlılıklarını sürdürürler. Kuruluğa oldukça dirençlidirler. Kurumuş irin ve balgamda haftalarca canlı kalırlar. Yüksek tuz konsantrasyonlarında bile (%10) üremelerini sürdürürler. %3'lük heksaklorofen üremelerini inhibe eder. Boyaların bakteriyostatik etkilerine duyarlıdırlar. Malaşit yeşili ve kristal viyole gibi boyaların bulunduğu besiyerlerinde üreyemezler. Stafilokoklar, asitler, penisilin ve lizostafin gibi kimyasal maddelerin varlığında lizise uğrar veya L formuna dönüşürler. Lizozime dirençlidirler. Safra tuzları ve optokinden etkilenmezler (53, 55, 58, 63).

Genel olarak stafilokoklar antibiyotiklere karşı diğer bakterilere oranla daha dayanıklıdırlar. Stafilokoklar antibiyotiklere karşı hızla direnç kazanarak onlardan etkilenmeyen kökenler haline dönüşürler. Her yeni çıkan antibiyotik başlangıçta stafilokoklara etkili olduğu halde, zamanla stafilokoklar onlara karşı direnç kazanırlar. Bu dirençlilik antibiyotiklerin kullanıldığı hastane ortamlarında sıklıkla gelişmektedir (16, 53, 55). Betalaktamlara karşı direnç sıklıkla bakterinin bunları parçalayan betalaktamaz enzimi yapmaları ile oluşur. Betalaktamaz yapımı ekstra kromozomal genetik bir yapı olan plazmid kontrolünde olup bu yapılar bakteriyofaj aracılığı ile bakteriden bakteriye taşınırlar (Transdüksiyon) (26, 53, 55). Penisilinler, tetrasiklinler, aminoglikozidler, makrolidler, linkozamidler, kloramfenikol ve trimetoprim gibi antibiyotiklere direnç özgül plazmidlere bağlıdır. Plazmidlere bağlı direnç plazmid bulunmayan alıcılara aktarılabilir. *S. epidermidis*'in aminoglikozid direnç plazmidi konjugasyonla *S. aureus*'a aktarılabilmiştir ve bu epidemiyoljik açıdan çok önemlidir. Konjugatif plazmidler penisilin, trimetoprim, mupirosin ve dezenfektan direncinden sorumludurlar. Ayrıca kloramfenikol, makrolid ve linkozamid direncini sağlayan plazmidleri de harekete geçirebilirler. Konjugatif direnç transferi, hastane ile ilişkili *S. epidermidis* suşlarında, antibiyotiklere karşı gelişen hızlı direnci açıklamaktadır (24, 67). Metisilin direnci kromozomal bir özelliktir, beta laktamaz yapımı ile ilişkili değildir. Bu direnç bakterinin penisilin bağlayan proteinlerinde (PBP) değişiklik olması ile açıklanmaktadır. Stafilokokların dirençli olan bazı suşlarının dışında tümü vankomisine duyarlıdır (25, 26).

2. 4. Virülans Faktörleri

Stafilokoklar hem dokulara genişçe yayılma ve hızla çoğalma yetenekleri hem de birçok ekstraselüler madde üretmeleri sebebiyle hastalıkları oluştururlar (24).

2. 4. 1. Hücre yüzey bileşenleri

Stafilokokların hücre duvarında, antijenik özellik gösteren ve sebep oldukları hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayan bazı yapılar bulunur (26).

2. 4. 1. 1. Kapsül: Stafilokokların bazı suşlarında, in-vitro ortamda da saptanan fakat daha çok in-vivo varlığına inanılan polisakkarit yapıda kapsül vardır. Bakteriye fagositik hücrelerin, komplemanın ve antikorların olumsuz etkilerinden korur (25, 26, 52, 58).

2. 4. 1. 2. Peptidoglikan: Bu tabakaya mürein ya da mukopeptid de denir (24, 58, 70). Hücre duvarı kuru ağırlığının yarısını oluşturan bu tabaka bakteriye şeklini verir ve ozmotik stabilitesini sağlar. Peptidoglikan tabaka N-asetil glikozamin ve N-asetilmuramik asitten meydana gelir. Peptidoglikan zincirleri birbirlerine peptid bağları arasındaki oligoglisin köprüleriyle bağlanmıştır. Peptidoglikan; kuvvetli asitler ve gözyaşı, tükürük gibi vücut salgılarıyla lökositlerde bulunan lizozime maruz kalınca hasara uğrar (24, 26, 52, 58). Peptidoglikan tabakası endotoksin benzeri aktivite gösterir. Makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, komplemanın aktivasyonuna yol açar ve trombosit agregasyonuna neden olur. Monositlerden interlökin-1 salınımını uyararak polimorfonükleer lökosit kemotaksisine yol açar ve opsonizasyon için gereklidir (26, 52, 56, 65).

2. 4. 1. 3. Teikoik asit: Teikoik asit hem peptidoglikan tabakaya hemde sitoplazmik membrana bağlanan fosfat içeren kompleks polisakkarittir (26, 58). Ribitol fosfat ve gliserol fosfat polimerlerinden oluşur (24, 53, 64). Teikoik asit polimerleri türe özgü olup, *S. epidermidis*'te gliserol fosfat, *S. aureus*'ta ribitol fosfat yapısındadırlar (1, 53, 55, 57). Teikoik asit bakterinin mukoza hücrelerine yapışmasına yardımcı olur ve yangı yanıtına yol açar. Teikoik asit tek başına zayıf antijenik özellik göstermesine karşın peptidoglikana bağlandığı takdirde özgül antikor yanıtı oluşturur (1, 26, 52, 53).

2. 4. 1. 4. Yüzey proteinleri: Protein A, elastin, kollojen ve fibronektin bağlayan proteinler ve kümeleşme faktörü (clumping faktör) kimyasal yapıları ve hücre duvar yerleşimleri birbirine benzeyen stafilokoksik yüzey proteinleridir. MSCRAMM (microbial surface proteins recognizing adhesive matrix molecules) olarak tanımlanan bu proteinler stafilokokların konak dokularında kolonize olmalarında en önemli faktörlerdir. *S. aureus* 'un

yüzeyinde peptidoglikana bağlı olarak bulunan 42.000 Da moleküler ağırlığındaki protein A bu proteinlerin prototipidir (52, 56, 57, 60). Protein A'nın IgG3 dışındaki tüm IgG ve IgA2 ile IgM'in Fc kısımlarına bağlanma özelliği vardır (31, 55, 56). Bu protein bakteriyi opsonizasyon ve fagositozdan koruma, komplemanın etkilerini önleme özellikleri olan spesifik bir antijendir (52, 53, 56).

2. 4. 1. 5. Kümeleştirme faktörü (bağlı koagülaz): Stafilokokların bazı suşlarında hücre yüzeyinde meydana gelir ve serbest bırakılmaz. Protein yapısındaki bu madde fibronojene bağlanarak fibrine dönüştürür ve stafilokokların kümeleşmesine sebep olur (26, 52, 55).

2. 4. 2. Toksinler

2. 4. 2. 1. Sitolitik toksinler

2. 4. 2. 1. 1. Alfa toksin (alfa hemolizin): Eritrositler, trombositler, hepatositler, lökositler, insan diploit fibroblastları ve HeLa hücreleri için sitotoksik etki gösteren bir toksindir (26, 52). Yapımı hem kromozom hem de plazmid kontrolündedir. Hücre membran bütünlüğünü bozarak etki gösteren bu toksin, kan damarlarındaki düz kaslar üzerinde de zedeleyici bir etki oluşturur. Stafilokoksik hastalıklardaki doku hasarından alfa toksinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (26, 63). Kanlı agarda üreyen *S. aureus* kolonilerinin beta hemolizi bu toksinden kaynaklanır (52).

2. 4. 2. 1. 2. Beta toksin (beta hemolizin –sfingomiyelinaz c): Duyarlı hücrelerdeki membran fosfolipidlerinin hidrolizini katalize ederek etki gösterir. Fibroblastlar, makrofaj, eritrosit ve lökositler için toksiktir. Alfa toksinle birlikte stafilokoksik hastalıklarda apse oluşumundan ve doku hasarından sorumludur (26).

2. 4. 2. 1. 3. Gama toksin (gama hemolizin) : Eritrositler üzerinde litik etkiye sahip bu toksinin etki mekanizması tam bilinmemektedir (26). Stafilokoklara bağlı kemik enfeksiyonlarında, kanda bu toksine karşı antikor düzeyinin yüksek bulunması, bu toksinin bu tür hastalıkların oluşmasında etkili olduğunu düşündürmektedir (53).

2. 4. 2. 1. 4. Delta toksin (delta hemolizin): Hücre membranını deterjanlara benzer bir etki göstererek bozar. Trombosit, makrofaj, lenfosit, nötrofil ve eritrositler üzerinde litik etki gösterir (26).

2. 4. 2. 1. 5. Lökosidin: F ve S olmak üzere iki komponentten oluşur (26, 58, 60). Bu iki komponentin bir arada bulunması por oluşumuna ve geçirgenlik artışına yol açar. Makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler üzerinde litik etkisi vardır (21, 26).

2. 4. 2. 2. Eksfoliyatif toksin (epidermolitik toksin, eksfoliyatin): Epidermisin granülozom tabakasındaki hücreler arası köprüleri bozarak etki gösteren toksin, yangısal yanıt veya sitoliz oluşturmaz (26). Stafilokoksik haşlanmış deri sendromuna yol açar (52, 58). Toksine karşı nötralizan antikorlar üretilir (26, 55).

2. 4. 2. 3. Enterotoksinler: A, B, C1, C2, D ve E olmak üzere 6 adet enterotoksin vardır (23, 53). Besin zehirlenmesinden sorumlu olan bu toksinler mide asiditesi ve enzimlerden etkilenmezler. Isıya dirençlidirler, 100°C ye 30 dk dayanabilirler. Enterotoksinler hem süperantijen etkisi gösterirler hem de mide ve barsaktaki vagal sinir reseptörlerini uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar (26).

2. 4. 2. 4. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1) : Bir süper antijen olan TSST-1, monosit ve lenfositlerden IL-1 ve IL-2 salınımını uyararak toksik şok sendromuna yol açar (23, 60).

2. 4. 3. Enzimler

2. 4. 3. 1. Katalaz: Stafilokok türleri toksik hidrojen peroksidi toksik olmayan oksijen ve suya ayıran katalaz enzimi oluştururlar (52, 56, 58). Bu enzim sayesinde stafilokoklar fagositlerin içindeki toksik oksijen radikalleri tarafından öldürülmeye direnç kazanırlar. Bu sebeple katalaz enzimi stafilokokların virülansında önemli rol oynar. Katalaz testi, stafilokokları gram pozitif kok görünümünde olan streptokoklardan ayıran en önemli yöntemdir (26, 52, 56, 60).

2. 4. 3. 2. Koagülaz: Kogülaz enzimi serbest koagülaz ve bağlı koagülaz (clumping faktör) olmak üzere iki şekilde olabilir (1, 55, 56). Bakteriden dışarıya salınan serbest koagülaz, globulin yapısındaki bir plazma faktörü ile (CRF; Coagülase Reacting Faktör) birleşerek trombine benzer yapı gösteren stafilotrombini oluşturur. Stafilotrombin de fibrinojenin fibrine dönüşmesini katalize ederek plazmanın pıhtılaşmasını sağlar (1, 26, 65). Koagülaz enziminin stafilokokların virülansındaki rolü henüz tam olarak anlaşılmamakla beraber, stafilokokların yüzeyinde bir fibrin tabakası oluşturarak bakteriyi fagositozdan koruduğu düşünülmektedir (24, 26, 55).

2. 4. 3. 3. Hiyalüronidaz: Bu enzim bağ dokusundaki hiyalüronik asidi hidrolize ederek, bakterinin dokuda yayılmasını sağlar. *S. aureus* suşlarının çoğunluğunda (%90) bu enzim bulunmaktadır (52, 53, 55).

2. 4. 3. 4. Fibrinolizin (stafilokinaz): Hemen hemen tüm *S. aureus* suşları tarafından oluşturulan bu enzim plazmadaki plazminojeni aktive ederek plazmin oluşturur (26, 53, 55). Bu madde aracılığı ile fibrinolitik etki göstererek enfeksiyonun yayılmasını sağlar (60).

2. 4. 3. 5. Lipaz: *S. aureus* suşlarının hemen hemen hepsi, KNS'lerin ise % 30'dan fazlası lipaz enzimi üretir. Lipaz lipidleri hidrolize ederek stafilokokların vücudun lipid içeren yerlerinde yaşamalarını sağlar. Bu enzim, stafilokokların deri ve deri altı dokulara invaze olmalarına ve fronkül, karbonkül gibi deri enfeksiyonlarının oluşumuna sebep olur (26, 52, 58).

2. 4. 3. 6. Nükleaz: DNA'yı hidrolize eder (24, 26, 53). *S. aureus* suşları tarafından oluşturulan fosfodiesterazlardır (26, 52, 55).

2. 4. 3. 7. Beta Laktamaz: Yapımı plazmid kontrolünde olan bu enzim stafilokokların beta laktam antibiyotiklere direncinden sorumludur (26, 53).

2. 4. 4. Slime faktör (biyofilm)

Ekstraselüler polisakkarid anlamına gelen slime (biyofilm) kavramı ilk kez, 17. yüzyılda Van Leeuwenhoek'un kendi dişlerindeki plaklarda, mikroskopla saptanabilen varlıkları göstermesi sonucunda ortaya çıkmıştır. Uzun yıllar slime üzerinde herhangi bir araştırma yapılmamasına karşın 1970'li yılların sonlarından itibaren slime ve özellikleri hakkında çalışmalar yapılmaya başlanmış ve bu konu ile ilgili teoriler bildirilmiştir (1, 71, 72, 73). Slime hakkında genel teoriye göre; planktonik eşdeğerlerinden farklılık gösteren sesil bakterilerden oluşan slime tabakası, yeterli besine sahip ekosistemlerdeki bakterilerin çoğunluğu tarafından oluşturulmaktadır (1, 47, 71). Slime tanımlanması son 30 yılda gelişmiştir (71). 1976 yılında Marshall bakteri yüzeyine çok ince yapıda ekstraselüler polimer fibrillerin sabitlendiğini bildirmiştir (74). Costertan ve arkadaşları su sistemlerindeki bakteri topluluklarının doğal olarak polisakkarid içinde bulunurken, yapışmış bakteri topluluklarının glikokaliks matriks içinde bulunduğunu, bu glikokaliks matriksinde adhezyona yardımcı olduğunu gözlemlemişlerdir (75). 1987 yılında Costertan ve arkadaşları slime faktörün daha çok anyonik ekzopolimer matriksten oluşan oldukça hidrate yapı içinde sesil hücreler ve mikrokolonilerden oluştuğunu yayınlamışlardır (76). Costertan ve Lappin-Scott'un adhezyonu uyaran gen ekspresyonunun slime ve adhezyon oluşumu için gerekli olan bakteriyel bileşenlerin üretimini kontrol ettiğini belirlemeleri slime oluşumunun spesifik genler tarafından düzenlendiğinin göstergesi olmuştur (77).

En yeni tanımıyla slime mikroorganizmalar tarafından oluşturulan ekstrasellüler polimerik madde yoluyla, herhangi bir yüzey, ara yüzey ya da birbirlerine yapışarak, gen transkripsiyonuna ve büyüme oranlarına bağlı farklı fenotip gösterebilen ve oluşturan mikroorganizmanın içinde gömülü olarak bulunduğu matriks şeklinde tanımlanmıştır. Polisakkarid yapıdaki bu matriksin genişliği ve yoğunluğu mikroorganizma türleri arasında değişmekle beraber, gelişiminde; yakın çevredeki besinlerin kullanımı ve hücre içine alınımı, atıkların uzaklaştırılması, besinlerin kısıtlanması sonucu eksprese olan quorum sensing moleküllerinin salınımı, ortamın O₂ perfüzyonu, pH'ı, karbon kaynağı ve ozmolarite etkilidir (71, 78, 79, 80).

Bakteriler slime ile canlı ve cansız birçok yüzeye yapışarak, çeşitli tıbbi ve endüstriyel sorunlara sebep olurlar. Slime insan vücudunda kateterler, eklem protezleri, yapay kalp kapakları, kalp pilleri, kontakt lens, rahim içi araç, böbrek taşı, akciğer dokusu gibi canlı ve cansız birçok yüzeyde bulunabilir (1, 78, 80, 81). Slime; normal flora gelişiminden, endokardite, otitis mediadan kistik fibroza, yabancı cisim enfeksiyonlarından üriner sistem enfeksiyonlarına kadar birçok enfeksiyona neden olur. Özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda, kalıcı tıbbi araç ve kateteri olan hastalarda, ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Hastalık kontrol merkezi (CDC; Centers for Disease Control and Prevention) yabancı cisim ve diğer kronik enfeksiyonlarla, antibiyotiklere ve konak savunmasına karşı kazanılmış direnç paternleri ile ilgili çalışmalara dayanarak, slime ile ilgili enfeksiyonların tüm dünyadaki oranını % 65 olarak açıklamıştır (1, 71, 78) .

KNS'ler hastane enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yer tutarlar. Özellikle plastik malzemeler, yapay kalp kapakçıkları ve kateterlerin sık kullanımı KNS'lere bağlı hastane enfeksiyonlarında önemli bir artışa sebep olmuştur. KNS'ler tıbbi araçlarla ilişkili enfeksiyonlarda en sık görülen ajanlardır (1, 9, 16, 78, 80). KNS'lerin tıbbi girişimlerde kullanılan aletlerin yüzeyine ekstrasellüler mukoid yapıdaki slime sayesinde yerleştikleri birçok çalışma ile gösterilmiştir. Yapılan çoğu epidemiyolojik çalışmada slime yapımı ve KNS'lerin virulansı arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (4, 7, 17, 49, 80). KNS'lerin in-vitro olarak slime faktör üretmeleri, ilk kez 1972'de Bayston ve Penny tarafından hidrosefali şant enfeksiyonu olan çocuk olguların serebrospinal sıvılarında gösterilmiştir (82). 1987 yılında Christensen ve arkadaşları slime maddesinin KNS'lerde bir virulans faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (83). Slime üretiminin KNS'ler dışında *S. aureus*, streptokoklar, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella spp.*, *Burkholderia cepacia*, aktinomiçesler ve *Candida spp.* gibi birçok mikroorganizmanın patogenezinde rol aldığı kabul edilmektedir (47, 71, 78).

2. 4. 4. 1. Slime yapısı ve oluşumu: Slime oluşması için gerekli olan ortak bileşenler mikroorganizma, glikokaliks ve yüzeydir. Bu bileşenlerden birinin olmaması durumunda slime oluşmaz (72, 78). Slime faktörün kesin yapısı bilinmemekle beraber kompleks bir polisakkaritten oluştuğu düşünülmektedir (23, 71). Slime faktörün %97'si su, %2-5'i mikroorganizma, %1-2'si polisakkarid, %1-2'si protein, %1-2'si DNA ve iyonlardan oluşur (71, 78, 79).

Bayston ve Penny KNS'ler tarafında oluşturulan mukoid ekzopolisakkarid yapısındaki yapışkan maddeye slime adını vermişlerdir (82). Slime maddesi glikokaliks kıvamında, mukopolisakkarid yapısındadır ve mannoz, glukoz, riboz ve galaktoz içermektedir. Mannoz ve galaktoz KNS'lerin hücre duvarındaki peptidoglikan ve teikoik asit tabakalarında bulunmaz. Bu karbonhidratların bulunuşu slime faktörün varlığını kanıtlar (7, 23, 84). Galaktozdan zengin yapışkan özelliğe kapsüle benzer bir yapı olarak düşünülen slime faktör, bakteriyel kapsülden bazı özellikleri ile ayrılır. Bunlar;

- 1- Slime, bakteri hücrelerine kapsüle oranla daha gevşek tutunmaktadır,
- 2- Slime, aynı zamanda hem bir bakteri hemde birden fazla bakteri hücrelerini bir arada çevreleyebilmektedir,
- 3- Slime, suda çözünebilir özellik göstermektedir ve yıkama işlemi ile bakteriden ayrılabilir (12, 16, 23, 71, 80, 85).

Kolorimetrik yöntemle slime maddesi incelendiğinde; kuru ağırlığının %64'nün redükte şekerlerden, %15'nin ketozlardan, %9,6'nın üronik asitten, %7,4'ünün proteinden, %1,4'ünün pentozlardan ve %0,91'inin aminoşekerlerden oluştuğu görülmüştür (12, 20, 23, 83). Slime bir mikroorganizma türü tarafından oluşturulabildiği gibi birden fazla tür tarafından da oluşturulabilir (1, 16, 78). Farklı türlerde oluşan slime yapısında her tür kendi mikrokolonisini oluşturur. Mikrokoloniler birbirlerinden su kanalları aracılığı ile ayrılırlar. Su kanalları oksijenin ve besin maddelerinin diffüzyonunu sağlar. Mikroorganizmanın türüne, çevresel faktörlere ve sistemin yapısına göre slime oluşması birkaç saat ile birkaç hafta zaman alır. Bakteriler savunma, kolonizasyon, topluluk oluşturma ve yaşanılabilir çevre geliştirme sebebiyle slime oluştururlar (71, 78, 86). Slime oluşumu; basamaklar halinde gelişir (47, 71, 78).

1) Mikroorganizmanın yüzeye tutunması (reversibl adherans): Bakteri yüzeyi ile tutunulan yüzey arasındaki elektrostatik ve fiziksel etkileşimler rol oynar. İlk bağlanma özellikle bakteri yüzey proteinleri ile ilişkilidir.

2) Geri dönüşümsüz (irreversible adherans) tutunma: Ekzopolisakkarid sentezi başlar. Ekzopolisakkarid hücrelerin birbirine ve yüzeye tutunmasını sağlar ve bakteriyi olumsuz çevre şartlarından korur.

3) Kolonizasyon (ilk slime oluşması): Yüzeye tutunan bakterilerin bölünüp, çoğalması ile mikrokoloniler oluşur. Mikrokolonilerin üzerine etraftaki planktonik bakterilerin yapışmasıyla kolonizasyon oluşur.

4) Matür slime oluşması: Bu biyofilm gelişim aşaması sonucunda sıklıkla, mantar benzeri yapılar, su kanalları ve porlar içeren üç boyutlu kompleks bir mimari oluşur.

5) Kopma: Slime oluşuktan sonra üst tabakada kopmalar gerçekleşir ve kopan planktonik hücreler yeni slime odaklarını oluşturur (1, 71, 78).

KNS'lerde slime oluşumu, diğer tüm slime oluşumları gibi iki aşamada gerçekleşir. İlk aşama adhezyon (tutunma), ikinci aşama ise matriks gelişimi yani birikim fazıdır (1, 67, 71, 87).

Bakterilerin biyomateryale tutunması, bakterinin hücre yüzey özelliklerine ve polimer materyalin yapısına bağlıdır. İki yüzey arasındaki ilk etkileşimde, Van der Waals güçleri, hidrofobik bağlar ve iyonik bağlar gibi özgül olmayan fizikokimyasal çekim güçleri rol oynar. İlk bağlanma ve hücre yüzey hidrofobisitesi yüzey proteinleri ile ilişkilidir. Tutunma aşamasında iki stafilokok yüzey proteini (Staphylococcal Surface Protein) SSP-1 ve SSP-2 rol oynar. *S. epidermidis*'in tutunmasında SSP-1 ve SSP-2'nin yanında otolizin AtlE proteini, Serin-aspartat tekrarları içeren Sdr protein ailesinin üyesi olan Fbe (fibrinogen binding protein) ve SD tekrarları bulunan SdrG, SdrF ve SdrH olarak adlandırılan proteinler de rol alır (1, 71, 87). Ayrıca hücre duvarında bulunan teikoik asitin de *S. epidermidis*'in tutunmasında rolü olduğu, teikoik asitin bakteri ve fibronektin ile kaplı polimer yüzey arasında bir köprü işlevi gördüğü gösterilmiştir. Biyokimyasal düzeyde *S. epidermidis*'in tutunmasında temel rolü kapsüler polisakkarid adhezin (PSA) oynar (1, 24, 67). Diğer bir polisakkarid adhezin olan PIA (Polisakkarid İntersellüler Adhezin) ise ikinci aşama olan matriks gelişimi yani birikim fazında rol alır. PIA ve PSA ica operonu tarafından kodlanır. PIA ve PSA birbirine β 1,6 glikozid bağları ile bağlı, açıl grubu yerine fosfat ve süksinat grupları taşıyan N-asetil glikozamin moleküllerinden oluşur (1, 87, 88). PIA iki polisakkarid molekülünden meydana gelir. Bunlarda majör polisakkarid olarak adlandırılan polisakkarid I PIA'nın %80'ni, minör polisakkarid olarak adlandırılan Polisakkarid II ise %20'sini oluşturur. AAP (Accumulation Associated Protein) PIA'nın hücre yüzeyine tutunmasında rol alır (1).

PIA *S. epidermidis*'in eritrositleri aglünite etmesini sağlar (67). PIA üretimi açık ve kapalı olacak şekilde faz değişimi gösterir. PIA üretimindeki bu faz değişiminin slime

tabakasından planktonik hücrelerin salınımına sebep olarak kronik ve tekrarlayan *S. epidermidis* infeksiyonlarına yol açtığı belirtilmektedir. Kesin olmamakla beraber KNS'lerde bu polisakkarid adhezinlerin sentezinin agr ve sar lokuslarının kontrol ettiği genler tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (1, 71).

2. 4. 4. 2. Slime görevleri:

1- Koagülaz negatif stafilokokların canlı ve cansız birçok yüzeye bağlanmasını sağlar (1, 10, 28, 37, 81).

2- Slime KNS'lerin antibiyotik ve dezenfektanlara karşı direnç geliştirmelerini sağlar (7, 9, 10, 35). Slime tabakası içinde mikroorganizmalar planktonik şekillerine göre 200-500 kat antibiyotiklere daha dirençlidirler. Dezenfektanlara karşı ise slime içinde 10-100 kat daha dirençlidirler (71, 78, 89, 90). Bu direncin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamakla beraber; glikokaliks bileşimi, hücre dışı enzimler, besin sınırlaması, antibiyotik ve dezenfektanların hücrelere ulaşmasında zorluk gibi çeşitli faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Herhangi bir şekilde antibiyotik ve dezenfektanlara karşı dirençli olmayan bakteriler slime oluşturunca dirençli, slime tabakasından ayrıldıklarında ise tekrar duyarlı hale dönüşebilmektedirler. Slime üreten bakteriler antiseptik solüsyonlar içerisinde uzun süre canlı kalabilirler (78).

3- KNS'leri fagositozdan korur ve hücrel immün cevabı inhibe eder (8, 12, 16, 39, 91). Slime tarafından uyarılan polimorfonükleer lökositlerden laktoferrin salınımı yeterlidir, ancak miyeloperoksidaz salınımı yeterli değildir. Bunun sonucunda bakteri öldürülemez ve fagositozdan korunur (24, 92). Nötrofillerin bakterisidal aktivitesinin inhibisyonunun dışında lenfosit aktivitesi ve immünglobulin üretimi de inhibe olmaktadır (1, 12, 24). Fagositozun slime tabakasına zarar verme çabası; slime tabakasından çok çevre dokuların zarar görmesine yol açar (71). KNS'leri degranülasyondan korur ve opsanofagositoza engel olur (16, 38, 93).

4- Slime KNS'lerin kan akımı ve salgıların yıkayıcı etkisi tarafından oluşturulan gerilme kuvvetleri gibi fiziksel kuvvetlere dirençli olmasını sağlar. Slime içinde KNS'ler besinsel eksikliklere, pH değişikliklerine, oksijen radikallerine planktonik şekillerine göre daha dirençlidirler (71). Bakteriyi gerilim oluşturan güçlerden ve inflamatuvar hücrelerin fagositozundan korumada slime yapısında bulunan ekzopolisakkaritlerin rolü büyüktür (73, 78).

5- Bunlardan başka slime matriksi, küçük moleküllerin slime dışına diffüzyonunu yavaşlatarak metabolik değişim için ortam hazırlar. Bu değişim farklı besin gereksinimlerine sahip birçok tür ya da suşun bir arada bulunmasını sağlar (71).

2. 4. 4. 3. Slime ve antibiyotik direnci: Slime oluşumuna bağlı enfeksiyonlar, doğal ve kazanılmış bağışıklığı sağlam kişilerde bile nadiren düzeler. Slime tabakasına bitişik dokularda, immün kompleks ve nötrofillerin istilasına bağlı hasar oluşabilir. İn-vitro slime modelleriyle yapılan duyarlılık testlerinde, minimal inhibitör konsantrasyonun (MİK) yüzlerce hatta bin katı konsantrasyonda antibiyotik tedavi sonrası bakteriyel slime varlığı gösterilmiştir (71, 94). İn-vivo olarak antibiyotikler, slime tabakasından ayrılan planktonik bakterileri öldürerek enfeksiyon semptomlarını baskılayabilseler de slime tabakasına gömülü olan bakterileri öldürmekte yetersizdirler. Bu nedenle slime, antibiyotik tedavisi sonlandırıldığında enfeksiyonun tekrarı için bir odak oluşturur. Slime oluşumuna bağlı enfeksiyonlar, kolonize yüzeyin cerrahi olarak çıkarılmasına kadar sıklıkla tekrar eder (35, 71).

Slime direnci çok faktörlü bir olaydır (78, 95). Slime içindeki bakteriler antibiyotiklere, planktonik şekillerine göre yaklaşık bin kat daha dirençlidirler. Slime oluşturan bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençlerinde atım pompası, enzimatik inaktivasyon, ilaç hedeflerinde mutasyon gibi bilinen direnç mekanizmaları primer sorumlu değildir. Hatta genetik olarak dirençli olmadığı bilinen bakteriler bile slime içinde bulduklarında azalmış duyarlılık gösterirler. Slime tabakasından ayrılan bakterilerin antibiyotiklere duyarlı hale gelmeleri slime içindeki bakterilerin mutasyon ya da taşınabilir genetik parçalar yoluyla direnç kazanmadıklarını düşündürür. Slime direnci nedeniyle ilgili hipotezler; antibiyotiklerin slime içine düşük penetrasyonları, mikroçevre değişikliği ve slime faktöre özgü dirençli bir fenotip oluşumu şeklindedir (71, 78). Slime direnç mekanizmaları:

1- Slime içine düşük penetrasyon: Antibiyotiklerin slime içerisine yetersiz ya da yavaşlamış geçişidir. Slime fiziksel bir bariyer olarak antibiyotiklerin hücre içine geçişine engel olur. Slime matriksi fiziksel bariyeri, antibiyotiklerin slime boyunca diffüzyonunu sınırlayarak sağlayabilir (35, 71, 78). Ayrıca genellikle pozitif yük taşıyan aminoglikozid gibi antibiyotiklerin negatif yük taşıyan slime matriksi ile bağlanması sonucunda slime içine yavaş ya da yetersiz geçiş oluşur. Slime tabakasının fiziksel bariyer oluşturma özelliğinin, teikoplanin ve vankomisin gibi glikopeptid yapısındaki antibiyotiklerin geçişinin engellenmesinde ve vankomisinin gentamisinle olan sinerjistik etkisinin bozulmasında en önemli mekanizma olduğu gösterilmiştir. Düşük penetrasyon olayına antibiyotiğin enzimatik inaktivasyonunda eşlik ederse ortaya daha belirgin bir direnç çıkar (71, 78, 96).

2- Slime tabakasını oluşturan mikro çevrede değişiklik: Bu hipoteze göre oksijen ve besin kısıtlılığı sonucunda bakterilerin slime tabakasında yavaş büyüme ve düşük metabolik aktivite göstermeleri antibiyotik toleransına yol açar (71, 78). Slime tabakasının en dış kısmında bulunan bakteriler; besin maddeleri ve oksijene derinde bulunanlara göre daha rahat

ulaşırlar. Bu durum bakterilerin slime içinde heterojen şekilde bulunmasına neden olur. Slime içindeki bu heterojen yapı antibiyotik duyarlılığında farklılıklara yol açar. Slime içindeki bakterilerin yavaş üremeleri, çoğunlukla logaritmik üreme fazında etkili olan antibiyotiklerin etkinliklerini azaltır (1, 78). Mikroelektrod ile yapılan çalışmalar oksijenin slime yüzey tabakalarında tamamen tüketildiğini böylece slime derin tabakalarında anaerobik ortam oluştuğunu göstermiştir. Anaerob koşulların aminoglikozid ve florokinolonların etkinliğini azaltması oksijen kısıtlılığının antibiyotik toleransına yol açtığına işaretidir. Direnci etkileyen faktörlerden biride asidik atık maddelerin slime içinde birikmesi ile oluşan pH değişikliğidir. pH değişikliği direk olarak antibiyotiklerin etkisini antagonize eder. Ayrıca slime içindeki osmotik çevre değişiklikleri osmotik stres yanıtına yol açar. Bu yanıt bakterideki porinlerin yapı ve miktarının değişmesine yol açarak antibiyotiklerin hücre duvarından geçirgenliğini azaltır. Böylece antibiyotik direncine katkıda bulunur (71, 78).

3- Slime yapısına özgü dirençli fenotip oluşumu: Bakteriler bir yüzeye tutunmayı takiben çeşitli fizyolojik, metabolik ve fenotipik değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler sonucunda slime içerisindeki hücreler planktonik hücrelere göre daha yavaş büyür ve antibiyotiklere karşı daha dirençli olurlar. Bir substratın yokluğu ya da inhibitör ürünün birikmesi bazı bakterilerin gelişiminin durmasına ve öldürülmekten korunmasına neden olur (35, 71, 78). Duguid ve arkadaşları; *S. epidermidis* slime büyüme hızlarının antibiyotik duyarlılığını etkilediğini ve hücre büyüme hızı ne kadar yüksekse siprofloksasinle inaktivasyon hızının o kadar yüksek olduğunu göstermişlerdir (97).

4- Bu hipotezlerin dışında slime direnci ile ilgili diğer bir konu ise, slime içindeki bakteri popülasyonunun sürekli olarak antibiyotiklerin subinhibitör konsantrasyonları ile karşı karşıya kalmasıdır. Bu durum daha dirençli bir popülasyonun oluşumuna ve tedavinin güçleşmesine neden olur. KNS'lerde antibiyotiklerin subinhibitör konsantrasyonlarının *icaABCD* operonuna etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kinupristin/dalfopristin ve tetrasiklin sub-MİK değerlerinin bu genin etkisini arttırdığı, buna bağlı olarak daha fazla adhezin oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (78).

2. 4. 4. 4. slime saptama yöntemleri: KNS'lerdeki slime yapım özelliği, transmisyon elektron mikroskopisi, mannoz-spesifik lektin aglütinasyon testi ve spektrofotometrik yöntemlerle gösterilebilmekle beraber, en çok standart cam tüp, Christensen, Kongo Kırmızı Agar ve mikrodilüsyon pleyt yöntemleri kullanılmaktadır (16, 24, 98).

2. 5. Patogenez

Bakterilerin konakta yaşamını sürdürebilmesi ve enfeksiyon oluşturması, bakterinin konak dokuları işgal edebilmesi ve konak savunma sistemlerinden kaçabilme yeteneği ile ilişkilidir. KNS'lerle ciddi enfeksiyonların oluşmasında bakteri virülans faktörleri, konakçıya ait doğal mukokutanöz bariyerin bozulması, immünoşüpresyon, antibiyotiklere önceden maruz kalmak ve en sık olarak da prostetik araç uygulamaları gibi faktörler rol oynar (1, 9, 24).

Stafilokoklar özellikle *S. epidermidis*, deri, gastrointestinal sistem ve solunum sisteminin normal florasında bulunurlar (25, 26, 58). Stafilocokların enfeksiyon oluşturması direk invazyon ya da toksinleri aracılığıyla olur. İnvaziv stafilocok enfeksiyonlarında ana olay stafilocok kolonizasyonudur (1, 24, 68). Enfeksiyonlar sıklıkla kolonize türlerin, deri veya mukozal yüzeylerin travma ya da aşınması sonucu steril bölgelere geçmesi ile gerçekleşir. Stafilocoklar insandan insana taşınabilirler. Bu taşınma sırasında stafilocoklar, alıcının normal florasının sağlam bir parçası haline gelebilir ve daha sonra invaziv işlemler ya da travma nedeniyle steril bölgelere geçebilirler. Stafilocoklar cerrahi işlemler sırasında direk olarak sağlık personeli tarafından da steril bölgelere yerleştirilebilirler. İnsandan insana taşınan stafilocoklar, antibiyotiklere karşı direnç kazanır. Bu olay çoğunlukla antiyotiklerin en fazla kullanıldığı hastanelerde meydana gelir ve önemli enfeksiyon kontrol problemlerine yol açar (1, 27, 68).

KNS'lerin enzim ve toksin üretme yetenekleri *S. aureus*'a göre düşüktür. Başta *S. epidermidis* olmak üzere KNS'lerin en önemli virülans faktörleri slime ve delta hemolizin üretimidir (1, 25, 71, 80). KNS'lerin etken olduğu enfeksiyonların çoğu biyomateryallerle ilişkilidir (7, 17, 25, 61). KNS'lere bağlı bu enfeksiyonların patogenezinde KNS'lerin biyomateryallere yapışma ve bunun sonucunda slime oluşturma yetenekleri rol oynar. Vücuda yerleştirilen biyomateryaller implantasyonu takiben fibronektin, fibrinojen, vitronektin gibi KNS'lerin spesifik veya spesifik olmayan tarzda tutunabildikleri konak proteinleri ile sarılırlar (1, 61, 71). KNS'lerin konak proteinleri ile kaplı olan biyomateryale bağlanması, bakterinin hücre yüzey özelliklerine ve materyalin yapısına bağlıdır (1). KNS suşları polvinylchlorid ve teflondan yapılan kateterlere, cerrahi aletlere daha iyi yapışırlar. Bir grup araştırmacı slime yapan *S. epidermidis* suşlarının hidrofobik maddelere daha iyi bağlandıklarını göstermişlerdir. Yine bazı araştırmacılar KNS'lerin polytetrafluoroethylen'e sellüloz asetattan daha iyi bağlandıklarını göstermişlerdir (23, 99). İlk bağlanmada; iyonik bağlar, hidrofobik bağlar, Van der Waals güçleri gibi özgül olmayan fizikokimyasal çekim güçleri, özgül stafilocok proteinleri (Yüzey proteinleri, SSP-1, SSP-2, otolizin AtIE, Fbe, SdrG, SdrF, SdrH) ve adhezinler (PSA)

rol oynar (1, 24, 87, 88). KNS'ler biyomateryallere tutunduktan sonra çoğalırlar ve içine gömüldükleri mukoz bir polimer (slime) üretirler (61). Ekstrasellüler polisakkarit yapıda olan slime bakterinin biyomateryal yüzeye kolonizasyonunu sağlar. Bakteriye vücut savunma mekanizmalarından ve antibiyotiklerin etkisinden koruyarak enfeksiyon oluşumuna yol açar (24, 25). Slime oluşumu sadece enfeksiyon oluşumuna yol açmakla kalmaz aynı zamanda biyomateryallerde mekanik fonksiyon kaybına da neden olur (78). *S. epidermidis*, patogeneizde etkili elastaz aktivitesi olan bir metalloproteaz, enterotoksin C, TSŞT-1, deri kolonizasyonunda görev alan lipaz ve serum albumin, fibrinojen, fibronektin, IgM ve salgısal IgA'yı parçalayan sistin proteaz üretir (1, 69). *S. epidermidis* ayrıca lantibiyotik adı verilen, bazı tür bakteriler için (bu maddeleri yapmayan stafilokoklar, difteri basili, streptokok, pnömokok vb.) antibiyotik etkisi gösteren ve deri kolonizasyonunda görev alan plazmid kaynaklı maddeler üretir (1, 53).

S. saprophyticus üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan KNS türüdür. *S. saprophyticus*'un patojenik potansiyelini açıklayabilecek çeşitli virulans faktörleri arasında bu enfeksiyonlara yol açan proteinlerin üretimi önemli yer tutar. Bu proteinlerinden biri Aas adı verilen hem adhezin hem de hemaglutinin özelliğinde 160 kDa ağırlığında bir yüzey proteindir. Bu protein bakterinin üroepitelyal hücre yüzeyindeki fibronektine bağlanmasını sağlar. Üroepitelyal hücrelere tutunmada bakteri hücresinin agregasyonunu sağlayan ve *S. saprophyticus* suşlarının %98'inde bulunan Ssp adlı fibriler yüzey proteini de rol alır. Üriner sistem enfeksiyonlarında, kolonizasyon ve mikrokoloniler oluşuktan sonra KNS'ler üreaz enzimi üretirler. Üreaz enzimi mesane dokusunu zedeleyerek bakterinin invazyon özelliğini artırır, kristal ve taş oluşumunu kolaylaştırır. *S. saprophyticus* üreaz dışında Fatty Acid Modifying Enzyme (FAME), elastaz ve lipaz gibi invazyona yardımcı enzimler üretir (1, 24, 67).

S. lugdunensis ve *S. schleiferi*, başta nozokomiyal enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara neden olurlar. *S. lugdunensis* ve *S. schleiferi* suşlarının çoğu termostabil DNaz ve/veya clumping faktör üretmeleri açısından *S. aureus*'a benzerler. Ancak patojeniteleri tam olarak bilinmemektedir. Slime üretimi dışında *S. lugdunensis* ve *S. schleiferi* suşları proteaz, lipaz, esteraz, FAME gibi invazyonu kolaylaştıran enzimler üretebilir; plazminojen, trombospondin, fibronojen, fibronektin, kollojen, vitronektin ve IgE'ye bağlanabilirler. Bazı *S. lugdunensis* suşları patogeneizde etkili SLUSH adı verilen *S. epidermidis* delta hemolizinine benzeyen hemolizin üretirler (1).

2. 6. Ekoloji

KNS'ler insanlarda deri florasının üyesidirler (23, 24, 67). Deride ve dışarı açılan vücut boşluklarını örten mukozalarda kalıcı ya da geçici flora elemanı olarak bulunurlar. Stafilokokların vücut bölgelerindeki sayı ve çeşitliliği; yaş, cinsiyet, ırk, ısı, nem, kişinin sağlık, beslenme, hijyen, sosyo-ekonomik ve kültürel durumu, vücut bölgelerinin kirlenmeye yatkınlık ve yıkanma sıklığı gibi faktörlere bağlı olarak değişir (55). Burun deliği, aksilla, inguinal ve perianal bölgeler gibi nemli vücut bölgelerinde yerleşen stafilokokların yoğunluğu 10^3 ile 10^6 koloni oluşturan birim (KOB)/cm² iken kuru bölgelerde 10-10² KOB/cm² kadardır (1).

S. epidermidis insan deri ve mukozalarında en çok rastlanan türdür (1, 67, 69). Özellikle burun deliklerinde, inguinal ve perianal bölgelerde, aksillada ve ayak parmak aralarında yoğun olarak bulunur. *S. hominis* deri ve mukozalarda en çok rastlanan ikinci türdür. Diğer türler daha az oranda bulunurlar. *S. hominis* ve *S. haemolyticus* inguinal ve perianal bölgeler, aksilla gibi apokrin ter bezlerinden zengin deri kısımlarında yerleşmişlerdir. Bu türler ayrıca ekstremiteler gibi derinin daha kuru olduğu bölgelerde de fazla sayıda bulunabilirler. *S. saccharolyticus* deri florasındaki tek anaerobik stafilokoktur (1, 53, 67). *S. warneri* ve *S. lugdunensis* tüm vücut derisinde az sayıda bulunurlar. *S. lugdunensis* daha çok inguinal ve pelvik bölgeye yerleşir. *S. caprae* ilk olarak keçilerden izole edilmiş olup insan derisi ve klinik materyallerde çok az sayıda bulunur. *S. capitis subsp. capitis*, sebace bezlerin sayıca çok ve gelişmiş olduğu erişkin saçlı derisi ve alın bölgesine özel bir afinite gösterir ve puberte sonrasında çok yoğun şekilde bu bölgelerde yerleşir. Ancak *S. capitis subsp. urealyticus*, kafa derisinde daha az, koltuk altı derisinde ise daha çok miktarda bulunur. *S. saprophyticus* değişik vücut bölgelerinde bulunabilmekle beraber daha çok ürogenital sistem mukozalarına yerleşir. *S. schleiferi subsp. schleiferi* insan klinik örneklerinden izole edilmiştir. Ancak henüz sağlıklı insan derisinden izole edilememiştir. *S. auricularis* erişkin dış kulak yolu florasında bulunur. *S. simulans* deride ve sağlıklı kadınların üretrasında bulunur. Doğada oldukça yaygın bulunan *S. xylosus* özellikle hayvancılıkla uğraşan insanlardan izole edilmiştir (1, 24, 60). KNS'lerin varlığı ve yerleşimi antibiyotik sağaltımı ve mukozalarda *S. aureus* varlığı ile değişkenlik gösterebilir (24, 67).

2. 7. Epidemiyoloji

Stafilokoklar doğada yaygın olarak bulunan ortam koşullarına dayanıklı bakterilerdir. KNS'ler insan mikroflorasının önemli kısmını oluştururlar (1, 53, 58). Enfeksiyon yapan patojen KNS'lerin kaynağı çoğunlukla insandır. Stafilokok taşıyıcılığı insan popülasyonunda oldukça yaygındır. Bu taşınma özelliği, stafilokokların antibiyotiklere karşı dirençli hale gelmelerine yol açar. Stafilokok taşıyıcılığı özellikle hastane ortamında, yenidoğanlarda ve diyabetlilerde daha sık görülür (42, 52, 53, 68).

Stafilokokların epidemiyolojisinde en önemli ortam hastane ortamıdır (27, 53). KNS'lerin nozokomiyal enfeksiyonlardaki rolleri yaklaşık 25 yıldır bilinmektedir. Başta *S. epidermidis* olmak üzere KNS'lerle oluşan enfeksiyon hızı, intravasküler kateter, protez gibi tıbbi cihazların uygulanması ve hastanelerde tedavi gören immünsüprese hasta sayısındaki artışa paralel olarak giderek artmaktadır (1, 4, 9). KNS'ler özellikle *S. epidermidis* hastanelerde yaygın antibiyotik kullanımı ve hasta-personel, personel-hasta arasında taşınmaya bağlı çoklu ilaç direnci kazanırlar (1, 42, 53). Dirençli hastane suşları ile kolonize olmuş hasta ve hastane personeli sorunlu enfeksiyonların gelişiminde taşıyıcı olarak rol oynarlar ve bu bakteriler genellikle tıbbi aletlerin uygulanması sırasında vücuda girerler (24, 53, 67).

KNS'lerin sebep olduğu enfeksiyonlar arasında yabancı cisim ile ilgili bakteriyemi ve diğer enfeksiyonlar (intravasküler kateter, pacemaker, protez, şant ve vasküler greft enfeksiyonları), kalp kapakçığı endokarditleri, ventrikülo-peritoneal şant ve periton diyalizine bağlı peritonit, osteomyelit, piyoartrit, mediastinit, prostatit, üriner sistem enfeksiyonları, göz enfeksiyonları sayılabilir (1, 9, 25, 26). Son yıllarda bu enfeksiyonlardan etken olarak *S. epidermidis*'ten başka *S. lugdunensis* ve *S. warneri*'nin de izole edildiği bildirilmektedir (1). Doğal kapak endokarditi ve peritoneal diyaliz kateter enfeksiyonları dışında *S. epidermidis* enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu hastane kökenlidir. *S. saprophyticus* enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu ise toplum kökenlidir (9, 25, 67). Özellikle genç ve cinsel açıdan aktif kadınlarda *Escherichia coli*'den sonra pyelonefrit ve akut sistitin en sık nedeni *S. saprophyticus*'dur. İnsan enfeksiyonlarında en çok rastlanan ikinci KNS türü olan *S. haemolyticus*, nativ kalp kapakçığı endokarditi, peritonit, septisemi, idrar yolu enfeksiyonu ile yara, kemik ve eklem enfeksiyonlarından soyutlanmıştır. *S. lugdunensis* ve *S. schleiferi* 1988 yılında tanımlanmalarından itibaren, başta nozokomiyal enfeksiyonlar olmak üzere, endokardit, yabancı cisim enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, peritonit, septik artrit, osteomyelit ve yara enfeksiyonlarından izole edilmektedirler. Özellikle *S. lugdunensis*

enfeksiyonları *S. aureus* enfeksiyonlarına benzer agresif bir seyir gösterir ve hastalarda yüksek mortalite ile seyrederek (1).

Başta *S. epidermidis* olmak üzere KNS'lerin, genel olarak yabancı cisim ile ilgili enfeksiyonlara neden olan etkenler arasında ilk sırada yer aldıkları bilinmesine rağmen, oranlar enfeksiyonun tipine ve çalışmanın yapıldığı merkeze göre değişmektedir. KNS'lerin, kateter ile ilgili enfeksiyonların %50-70'inden, santral sinir sistemi şantları ile ilgili enfeksiyonların %48-67'sinden sorumlu oldukları bildirilmiştir. Ayrıca KNS'ler eklem protezi enfeksiyonlarının %20-50'sine, prostetik kapak enfeksiyonlarının %40-50'sine neden olur. KNS enfeksiyonlarının tedavisi antibiyoterapinin yanı sıra genellikle yabancı cisimin çıkarılması ile mümkün olmaktadır (1).

Epidemiyolojik çalışmalarda antibiyotik duyarlılığı, faj tiplemesi, biyotipleme gibi yöntemlerin hepsi özgül ve duyarlı olmakla beraber yeterli değildir. KNS'ler için güvenilir ve yeterli göstergelerin olmayışı epidemiyolojik açıdan araştırmalarını güçleştirmektedir. DNA hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler biyolojik tekniklerle daha ileri ve ayrıntılı epidemiyolojik veriler saptanabilir. Ancak MLST (multilocus sequence typing) gibi özel gen sekmenlerinin DNA dizisinin belirlenmesini sağlayan tekniklerin uygulanması çok daha ümit vericidir (24, 67).

2. 8. Koagülaz Negatif Stafilokok Enfeksiyonları ve Tedavi

S. epidermidis ve diğer KNS'ler, geçmiş yıllarda genellikle kültür kontaminantı olarak kabul edilirken, özellikle son 25 yılda yapılan çalışmalarla ciddi oranlarda birçok enfeksiyona neden oldukları saptanmıştır (22, 24, 60). KNS'ler hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli oranlarda izole edilirken, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da KNS'ler ile sık karşılaşılır hale gelmiştir (1). KNS'lerin neden olduğu enfeksiyonların önemi artan oranda yabancı cisim ve kateter uygulaması ile doğru orantılıdır (4, 19, 22). Kolonizasyon ve enfeksiyon arasında ilişki olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, morbiditesi ve mortalitesi çok yüksek olan bu enfeksiyonlarda dengenin nasıl bozulduğu tam olarak bilinmemektedir. KNS'lerle, özellikle hastane kökenlilerle gelişen enfeksiyonların tedavisi, çoklu antibiyotik direnci nedeniyle oldukça zordur. Hatta başta *S. haemolyticus* olmak üzere bazı KNS'lerde, stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde en güçlü antibiyotikler olarak kabul edilen glikopeptidlere karşı direnç gelişmiştir (1, 100). Tedavide uygun antibiyotik seçimi, ancak antibiyotik duyarlılık testi yapıldıktan sonra yapılabilir. Ağır enfeksiyonlarda yüksek dozlarda ve uzun süre antibiyotik kullanılması gerekebilir (57).

2. 8. 1. Bakteriyemi

Damar içi kateterlerin sık kullanıldığı hastane ortamlarında, nozokomiyal sepsislerin en sık nedeni KNS'lerdir (3, 19, 22, 25, 67). Ancak bu bakteriler en sık görülen kan kültürü kontaminantları olarak bilindiklerinden, çok sayıda kan kültürü alınarak ve bakteriyemi kriterleri iyi değerlendirilerek kontaminasyon-enfeksiyon ayrımı yapılmalıdır (25, 26, 67).

KNS'ler daha çok prematürel, neoplastik veya kardiyovasküler hastalığı bulunanlar, yanık, travma, konjenital defekt veya transplantasyon öyküsü bulunan bağışıklık sisteminde yetmezlik olan olgularda bakteriyemiye neden olurlar (24, 60).

ABD'de iki büyük kanser merkezinde immünsüprese tedavi alan hastalarda gelişen bakteriyemilerde en sık izole edilen patojenin *S. epidermidis* olduğu rapor edilene kadar *S. epidermidis* immünsüprese hastalarda önemli patojen olarak düşünülüyordu. *S. epidermidis* bakteriyemisinin enfekte intravenöz kateterlerden ya da sindirim sisteminden kaynaklandığı düşünülmektedir (22, 24, 67). Baltimore kanser araştırma merkezindeki araştırmacılar 1977-1979 yılları arasında immünsüprese hastalarda gelişen bakteriyemilerde *S. epidermidis*'in en sık izole edilen patojen olduğunu rapor etmişlerdir. Bu hastaların çoğunun nütropenik olduğu ve aynı zamanda rektumlarının *S. epidermidis* ile yoğun miktarda kolonize olduğu tespit edilmiştir. Bağırsak sterilizasyonu için oral antibiyotik rejimine oral vankomisin eklenmesinin bu hastalarda, bakteriyemiye ve *S. epidermidis* ile olan gastrointestinal kolonizasyonu azalttığı gözlenmiştir. Bunun üzerine araştırmacılar *S. epidermidis* bakteriyemilerinde gastrointestinal sistemin kaynak olduğu kanaatine varmışlardır. Farklı olarak UCLA sağlık bilimleri merkezi araştırmacıları ise hastalarındaki enfekte Hickman ve Broviac santral venöz kateterleri, *S. epidermidis* bakteriyemilerinin kaynağı olarak düşünmüşlerdir. Bu araştırmacılar 1977-1980 yılları arasında, çoğu ciddi nütropenik olan hastalarında gelişen bakteriyemilerin %26'sında *S. epidermidis*'i izole etmişlerdir (22, 67). Takip eden çalışmalar da uzun süreli kalıcı kateter kullanımının kemik iliği transplantasyonu olan veya hematolojik maligniteli hastalarda bakteriyemiye neden olduğunu göstermiştir. Bu olgularda kateter ile ilişkili bakteriyemilerde gram pozitif bakteriler özellikle *S. epidermidis* %50-80 oranında etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca immün yetmezliği olan hastalarda *S. epidermidis* bakteriyemisinin, mortalite ve morbiditenin önemli nedeni olduğu rapor edilmiştir (22, 24, 67).

Bu çalışmalar birçok önemli noktayı açıklamıştır. İlk olarak, yapılan çalışmalar, oral veya sistemik yoğun antibiyotik kullanımı sonrasında kolon ve deride antibiyotiklere dirençli *S. epidermidis* suşlarının kolonize olduğunu göstermiştir. Bu bölgelerden köken alan bakteriler,

immün yetmezliği olan hastalarda lokal ve genel savunma mekanizmalarındaki yetersizliğe bağlı olarak ciddi bakteriyemilere yol açar. İkinci olarak *S. epidermidis*'in nütropenik hastalarda öldürücü patojen olabileceğinden dolayı, bu hastaların kültürlerinde ürediği zaman göz ardı edilmemesi gerektirir (22, 24, 67).

2. 8. 2. Doğal ve prostetik kalp kapağı endokarditi

KNS'lere bağlı doğal kalp kapaklarının enfektif endokarditi, tüm enfektif endokardit vakalarının %5'ini oluşturur. Bu enfeksiyon, *Streptococcus viridans*'a benzer tarzda, genellikle geçici bakteriyemi sonrasında hasarlı kalp kapakları ve endokardın tutulumu sonucunda oluşur ve subakut seyirlidir (22, 25, 66, 67). Ancak ABD'de yapılan bir çalışmada doğal kalp kapağı endokarditi olan 21 hastanın % 67'sinin komplikasyonlu bir seyir gösterdiği (sistemik emboli, konjestif kalp hastalığı, yeni iletim bozuklukları) belirtilmiştir. Bu çalışmadaki enfektif suşların yarısını *S. epidermidis* dışındaki diğer KNS türleri oluşturmuştur. Avrupa'da yapılan bir diğer çalışma ise KNS'nin neden olduğu doğal kalp kapağı endokarditinin ciddiyetini göstermiştir. Bu çalışmada vakaların %26'sının akut seyir gösterdiği, %23'ünde nörolojik bozuklukların bulunduğu rapor edilmiş ve sık görülen kapakçık değişimi %50'sinde gerekmiştir. Yine bu çalışmada hastaların ölüm oranı %36 olmuştur (67). Yapılan birçok çalışmada, damar içi kateter kullanımı, altta yatan ciddi hastalıklar, ilaç kullanımı, yeni geçirilmiş cerrahi operasyon, pacemaker uygulamaları doğal kapak endokarditleri için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. *S. epidermidis* KNS'ler içinde etken olarak en fazla izole edilen türdür ve valv replasmanını gerektirecek kapak hasarına neden olabilmektedir (22). Doğal kalp kapağı endokarditleri genellikle toplum kaynaklıdır ve antibiyotiklerle kolay tedavi edilebilirler (25). Suşların %80'den fazlası penisilinaza dirençli yarı sentetik penisilinlere duyarlıdır, ancak sıklıkla indüklenebilir betalaktamaz salgılayabilir ve bu nedenle penisilin G'ye direnç geliştirebilirler. İlk kez 1988 yılında Güney-Batı Asya'da izole edilen *S. lugdunensis*, İngiltere'de 1988-1999 yılları arasında 36 enfektif endokarditli vaka serisi halinde sunulmuş, yüksek mortalite ve özellikle şiddetli kapak destrüksiyonuna sebep olabileceği belirtilmiştir. *S. lugdunensis*'in kapak destrüksiyonuna yol açması normal kapakta da endokardit yapabilmesine neden olur. *S. lugdunensis*'in neden olduğu endokarditler diğer KNS'lerin neden olduğu endokarditlerden daha ağır ve komplikasyonlu seyretmektedir. Ancak *S. lugdunensis* kümeleştirme faktörü oluşturduğu için *S. aureus* olarak yanlış tanımlanabilmektedir (22, 25, 67). Diğer KNS'lere benzer olarak insan deri ve mukozlarında bulunabilen *S. lugdunensis*'in çoğu olguda giriş yeri belirlenememiştir. *S. lugdunensis*'in etken olduğu endokardit genellikle kronik böbrek

yetmezliğinde, neoplastik hastalarda ve tekrarlayan pnömoni atakları olan kişilerde bildirilmiştir (22).

KNS'ler, doğal kalp kapağı endokarditlerinde etken olarak nadir görülmelerine karşın, prostetik kalp kapağı enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkindirler (19, 22). KNS'lere bağlı prostetik kalp kapağı endokarditleri cerrahiden sonraki ilk bir yıl içinde (2-12 ay) oluşur. Bu enfeksiyonlarda etkenin cerrahi işlem sırasında inoküle olduğu düşünülmektedir. Bu enfeksiyonların çoğundan *S. epidermidis* sorumludur. İki büyük tıp merkezinde, tüm prostetik kapak enfeksiyonlarının yaklaşık %40' ında etken olarak *S. epidermidis* izole edilmiştir. Diğer KNS'ler *S. epidermidis*'e oranla daha nadir görülürler (22, 25, 66, 67). İntravenöz ilaç kullanımı olan kronik diyaliz hastalarında ve alkoliklerde *S. epidermidis*'ten sonra en sık izole edilen etken *S. haemolyticus* olarak bildirilmiştir. *S. epidermidis*'e bağlı prostetik kalp kapağı endokarditli hastaların %80'den fazlasında tedavi süresince yüksek ateş, prostetik kapak disfonksiyonu gibi komplikasyonlar gelişir. *S. epidermidis*'e bağlı prostetik kalp kapağı endokarditlerinde enfeksiyon kronik seyirlidir. Enfeksiyonun en sık yerleştiği bölge kapağın kalp dokusuna dikildiği birleşim yeridir ve burada ring apsesi oluşur (22, 26, 60, 67). Bu apseye bağlı olarak kapağın dikiş yerinden ayrılması, apsenin iletim sistemine ekstansiyonundan dolayı ritm bozuklukları ya da vejetatif materyalin aşırı büyümesine bağlı olarak kapakçık ağzı obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Kapak ayrılması ve ritm bozukluğu aortik protezlerde, obstrüksiyon ise mitral protezlerde daha sık görülür. Ring apsesi nispeten antibiyotiklerden korunduğu için ateş tedavi boyunca sürer. Enfeksiyonun kronik bir seyir göstermesi ve ekstrasvasküler yerleşimi nedeniyle, periferik emboli ve çoklu pozitif kan kültürü gibi klasik endokardit bulguları görülmeyebilir. Kapak fonksiyon kaybı ve ateş tek bulgu olabilir (26, 66, 67).

S. epidermidis prostetik kapak endokarditinin tanısında temel olay kuşkulanmaktır. Prostetik kapağı bulunan, ateşli ve birkaç kez kan kültüründe *S. epidermidis* üreyen olguların kapak disfonksiyonu açısından araştırılması ile tanıya gidilir (24, 67).

S. epidermidis'in etken olduğu prostetik kapak endokarditinin tedavisi hem cerrahi hem de medikal olarak yapılır (22, 25, 66, 67). Etken metisiline duyarlı ise tedavide nafsilin, oksasilin veya sefazolin kullanılır. Etken metisiline dirençli ise tedavide glikopeptidler kullanılır. Glikopeptidlere rifampisin ve gentamisin eklenmesi ile oluşan kombinasyonun, tedavi etme oranı daha yüksektir (9, 22, 26, 67). Genellikle tedavide antibiyoterapi yeterli değildir. Kapağın cerrahi müdahale ile değiştirilmesi gerekir. Ancak yeni kapağın implantasyonundan önce, enfekte prostetik kapağın etrafındaki perivalvüler dokunun sterilizasyonu için antibiyotik kullanılması çok önemlidir (22, 25, 67).

S. epidermidis'e bağlı gelişebilecek prostetik kalp kapağı endokarditinden korunmada antibiyotik profilaksisinin rolü pek açık değildir. Antibiyotik profilaksisinin, hastane rezervuarında dirençli organizmaları arttırdığı gösterilmiştir. Sefalosporinler profilaksidede oldukça yaygın kullanılan ve önerilen antibiyotikler olmalarına karşın yüksek bakteriyel inokulumla karşılaşan hayvanlarda, deneysel metisiline dirençli *S. epidermidis* endokarditini önlemede etkisiz kaldıkları gözlemlenmiştir. Ancak sefalosporinler metisiline duyarlı *S. epidermidis* ile oluşan enfeksiyon oranını azaltabilir. Metisiline dirençli KNS ile ilişkili sternal yara enfeksiyonları ya da prostetik kalp kapağı endokarditinin yüksek insidansta bulunduğu merkezlerde, kardiyak cerrahi sırasında vankomisin ile profilaksi önerilmektedir (22, 67).

2. 8. 3. Damar içi kateter enfeksiyonları

İntravasküler kateter uygulamaları günümüz tıp pratiğinde büyük öneme sahiptir ve faydaları oldukça fazladır. Ancak faydalarının yanında enfeksiyon ve bakteriyemilere yol amaları bugünün tıbbında önemli sorunlardan birini oluşurmaktadır. İntravasküler kateterlere bağlı enfeksiyonların en sık nedeni KNS'lerdir (19, 22, 25, 49, 67). İntravasküler kateterlere bağlı enfeksiyonlar, bölgesel selülit, apse, septik tromboflebit, bakteriyemi, endokardit ve metastatik enfeksiyonlar (osteomyelit, septik artrit) şeklinde görülebilir. Kateter enfeksiyonları sıklıkla kateter giriş yeri, kanül ve infüzyon setinin birleşim yeri, hematojen yolla ve kontamine infzata bağlı olarak oluşur. Katetere bağlı gelişen enfeksiyonlar kateterin tipine, takılma yerine, konağın durumu ve hastanın bulunduğu kliniğe göre değişiklik gösterir. Kateter giriş yerinde akıntı, eritem gibi bulgular enfeksiyon tanısı koymak için yeterlidir. Bazı olgularda ise lokal belirtiler olmaksızın direk bakteriyemi gelişebilir (22, 24). İntravasküler kateteri olan bir hastada nedeni bulunmayan ateş ya da antibiyotik uygulamalarına dirençli sepsis tablosu ortaya çıkarsa kateter enfeksiyonu dşnlmelidir. Tanı açısından birçok yöntem geliştirilmişsede Maki ve arkadaşlarının geliştirdiği semikantitatif kateter ucu kültür yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır (101, 102).

İntravasküler kateter enfeksiyonlarında, semikantitatif kültür teknikleri ile en sık izole edilen etkenin *S. epidermidis* olduğu belirlenmiştir (22, 25, 49, 67). Çalışmalarda santral hiperalimentasyon kateterleri, plazmaferez ve hemodiyaliz için kullanılan subklavian kateterler, periferel kateterler, infantlarda ya da kanser hastalarında kullanılan Hickman veya Broviac kateterleri ve Swan Ganz kateterlerinin hepsinde enfeksiyona en sık neden olan bakterinin *S. epidermidis* olduğu belirtilmiştir (22, 60, 67). Tüm intravasküler kateter

uygulamalarının %12-37'sinde enfeksiyon gelişmekte ve bunların %50-75'inde etken olarak *S. epidermidis* izole edilmektedir. Kateter ile ilişkili *S. epidermidis* bakteriyemilerinde Akciğer apsesi ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Kateter ile ilişkili enfeksiyonların insidansındaki artışla beraber *S. epidermidis* ile oluşmuş kateter ilişkili enfeksiyonlarda ve hastane kaynaklı bakteriyemi vakalarında belirgin artış saptanmıştır (22, 24, 67).

İntravasküler kateterlerin takılması ve bakımı sırasında, doğru el yıkama ve aseptik teknik kurallarına tam olarak uyma ile kateter enfeksiyonlarında azalma olabileceği gösterilmiştir. Antimikrobiyal madde emdirilmiş kateterlerin kullanımı KNS etkenli kateter ilişkili enfeksiyon oranlarında önemli bir azalma sağlamıştır. Özellikle minosiklin ve rifampin emdirilmiş kateterler etkili bulunmuştur. Ancak bu kateterlerin kullanımının antibiyotik direnç gelişimi açısından dikkatli takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir (22, 67, 103). Yapılan çalışmalarda kateterlerin damarda kalış süresine bağlı olarak kolonizasyon ve enfeksiyon riskinin artacağı bu nedenle kateterlerin kalış sürelerinin kısa tutulması gerektiği belirtilmiştir (49, 104, 105).

KNS'lere bağlı kateter enfeksiyonlarının tedavisinde mümkünse kateter çıkarılmalıdır. Kateter çıkarılmıyorsa tek başına antibiyotik sağaltımında etkilidir. Antibiyotik uygulamasına başladıktan 48-72 saat sonra bakteriyemi devam ediyorsa endokardit veya septik tromboflebitten şüphe edilmelidir. Kateter enfeksiyonlarında etken metisiline duyarlı KNS ise nafsilin, ampisilin-sulbaktam, sefazolin kullanılabilir, etken metisiline dirençli KNS ise glikopeptidler kullanılır. Streptograminler ve linezolid gerekli durumlar için alternatif antibiyotiklerdir. Santral kateterler çıkarılmadan tedavi edilirse bakteriyemi tekrarlama riski %20'dir. Etken *S. haemolyticus* ise dirençlilik sebebiyle kateterin çıkarılma gereksinimi daha yüksektir. Metisiline dirençli KNS'lerle gelişen kateter enfeksiyon oranlarının yüksek olduğu merkezlerde ampirik tedavi olarak glikopeptidler tercih edilmelidir (22, 24, 26, 67).

2. 8. 4. Serebrospinal şant enfeksiyonları

Beyin omirilik sıvısı (BOS) akımının yolunu değiştirmek, drenajını sağlamak, kafa içi basıncını monitörize etmek ve BOS'a ulaşmak için kalıcı veya geçici protezler kullanılabilir. Bu protezler kısa süreli kullanım için eksternal, uzun süreli kullanımlar için internal yerleştirilebilir. Şant enfeksiyonları protezin herhangi bir bölümünde veya yerinde oluşabilir. Distal enfeksiyonlar; kateter trasesi boyunca tünel enfeksiyonlarını, bakteriyemi, plörit, peritonit ve intraabdominal enfeksiyonları içermektedir. Proksimal enfeksiyonlar ise menenjit, ventrikülit, apse, ampiyem ve cerrahi alan enfeksiyonlarını içerir. Ventrikülit, intraventriküler

kateter kullanımının ciddi bir komplikasyonudur (22). İntraventriküler kateter kullanımına bağlı olarak % 0-45 arasında değişen oranlarda şant enfeksiyonu oluşabilmektedir. Bu şant enfeksiyonlarının 2/3'sinden KNS'ler sorumlu tutulmaktadır ve etken çoğunlukla *S. epidermidis*'tir (9, 22, 25, 26, 67). Şant enfeksiyonlarının oluşumunda çeşitli risk faktörleri vardır. Bunların başında, intraventriküler kateter kullanımının süresi, BOS kaçağının varlığı, hastanede kalış süresi yer alır (22).

Neoplastik menenjitli kemoterapi verilen hastalarda, BOS kateter uygulamalarında ve BOS'un drenajını sağlayan ventrikülostomiye bağlı gelişen enfeksiyonlarda çoğunlukla *S. epidermidis* izole edilmekle beraber, nadir de olsa *S. warneri*, *S. lugdunensis* ve diğer KNS'lerde izole edilmektedir. Posttravmatik menenjitlerde de etken olarak en sık KNS'ler izole edilmektedir. Yapılan bir çalışmada posttravmatik menenjit etkeni olarak; *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. cohnii* tespit edilmiştir (22, 24, 67).

Enfeksiyon genellikle; şantın takılması, revizyonu ya da manipülasyonundan sonraki ilk iki hafta içinde meydana gelir. Bakteri genellikle kanda, daha az sıklıkta ise BOS'ta bulunur. Olgularda tipik menenjit belirti ve bulguları olmayabilir. Bu olgularda çok yüksek olmayan ateş, şant fonksiyon bozukluğu veya yara enfeksiyonu tek bulgu olabilir. BOS da pleositoz daima saptanır. Lumbar BOS, ventriküler BOS'tan daha normal olabilir ve BOS kültürü genellikle negatiftir. BOS glukoz düzeyinde orta derecede düşme olabilir (22, 25, 60, 67).

Şant enfeksiyonları hastane kaynaklı olduğundan dolayı, metisilin dirençli *S. epidermidis* kökenlerince oluşma olasılığı yüksektir. Tedavide çoğunlukla sistemik ve intraventriküler antibiyoterapi uygulanması önerilmektedir. Antibiyoterapide glikopeptidler, rifampisin ve gentamisin tercih edilir. Gentamisin ve glikopeptidler intraventriküler uygulanabilir. Rifampisin sistemik uygulamadan sonra yeterli düzeyde BOS konsantrasyonuna ulaşabilmektedir. Metisiline duyarlı KNS'lerle oluşan şant enfeksiyonunun tedavisinde penisilinaza dirençli penisilinler sistemik olarak uygulanabilir. Bazı şant enfeksiyonları şant çıkarılmadan başarıyla tedavi edilebilse de sıklıkla şant değiştirme ihtiyacı gelişir. Birçok çalışmada, şant uygulaması sırasında antibiyotik profilaksi uygulaması yararlı görülmemiş olmasına rağmen, elde edilen tüm çalışmaların meta-analizinde proflaksinin etkili olduğuna karar verilmiştir (22, 25, 67).

2. 8. 5. Peritoneal diyaliz kateteriyle ilişkili peritonit

Kronik ambulatuar peritoneal diyaliz (CAPD), kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hemodiyalize alternatif olarak geliştirilen önemli bir buluştur. Ancak bu hastaların %40'ında

ilk bir yıl içinde peritonit gelişmektedir (22, 24, 67). Bu olguların çoğunda etken KNS'ler olup özellikle *S. epidermidis* ilk sırada yer alır. Bunu *S. haemolyticus* takip eder (7, 9, 25, 60).

Etken, periton kateterinin giriş yerindeki deriden veya diyaliz torbalarının değişimi sırasında ellerden bulaşır. Enfeksiyon oluşumundaki önemli faktörlerden biri periton boşluğunda konak savunmasının yetersiz olmasıdır. Bol miktardaki diyaliz sıvısının içinde dilüe olmuş az miktarda makrofaj bulunmaktadır. Ancak bakteriyostatik etkinin oluşması için mililitrede 10^6 fagosit bulunması gereklidir. Ayrıca enfekte olmamış periton boşluğunda kompleman ve immünglobulin seviyeleri de düşüktür. Az miktarda KNS peritoneal makrofajlar içinde yaşayarak antibiyotik etkisinden korunabilir. Bu da kalıcı ve tekrarlayan enfeksiyonlara neden olur (25).

Çeşitli çalışmalar arasında tanı kriterleri açısından kesin bir birliktelik oluşturulamamıştır (22, 24, 67). Fakat abdominal ağrı, bulantı-kusma, peritoneal sıvı bulanıklığı, çoğunluğunu polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu milimetre küpte 100'den fazla lökositin varlığı ve pozitif kültür tanıda önemlidir. Diğer intraabdominal enfeksiyonların aksine kan kültüründe üreme nadirdir. Peritonitli hastaların peritoneal sıvılarında %17-50 oranında *S. epidermidis* izole edilir. Az miktarda peritoneal sıvı ile rutin kültürlerde etken saptanmayabilir. Bu nedenle çok miktarda sıvının ekilmesi ve kan kültür şişelerinin kullanılması önerilmektedir. Ayrıca kültüre edilecek sıvının en az dört saat periton içinde olmasına dikkat edilmelidir (22, 25, 60, 67).

S. epidermidis'e bağlı gelişen peritonit tedavisinde genellikle kateter değiştirilmeden başarılı olunur. Diğer KNS enfeksiyonlarının aksine, peritonitli olgulardan izole edilen suşların yarısından fazlası metisiline duyarlıdır. Birçok tedavi rejimi eşit başarı oranına sahiptir. Bu tedavi rejimleri, semisentetik penisilinaza dirençli penisilinler, sefalosporinler, gentamisin, trimetoprim-sülfametoksazol veya glikopeptidlerdir (22, 25, 67). Tedavide parenteral, oral, parenteral ile birlikte oral veya intraperitoneal antibiyoterapi uygulamalarının hepsi etkilidir. Enfeksiyon peritoneal alan ile sınırlı olduğu için çoğunlukla uygulanan tedavi intraperitoneal antibiyoterapidir. İntraperitoneal antibiyoterapi ile hem tedavide başarı sağlanır hem de sistemik antibiyoterapinin yan etkilerinden korunulur. Tedavide ilk tercih glikopeptid-aminoglikozid kombinasyonu olmalıdır. Etken metisiline duyarlı ise sefazolin-aminoglikozid kombinasyonu ile de tedavide başarı sağlanır. Tedavinin yanı sıra hasta eğitimine önem verilmeli ve düzenli olarak yapılmalıdır (22, 67).

2. 8. 6. Protetik eklem enfeksiyonları

Kalça ve diz eklem protezlerinin enfeksiyon oranı genellikle %2 veya daha düşüktür. Kalça ve diz birbiri ile karşılaştırdıklarında diz protezlerindeki enfeksiyon oranı biraz daha yüksektir. Bu enfeksiyonların %20-40'ından KNS'ler sorumludur. KNS'ler içerisinde de en sık izole edilen etken *S. epidermidis*'tir (9, 22, 67). Eklem bölgesinde ağrı, şişlik, eklem dislokasyonu, ateş ve akıntı gibi enfeksiyon belirtileri vakaların yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Sedimantasyon ve C-reaktif protein (CRP) genellikle yüksektir. Tanıda radyolojik incelemelerin yanında eklem sıvısının incelenmesi ve kültürü önemlidir. Bazı olgularda osteomyelit gelişebilir (22, 24, 26, 67).

Tedavi enfekte kemiğin debridmanı ve enfekte protezin çıkarılması şeklinde cerrahidir. Ayrıca 4 hafta ya da daha uzun süre antibiyoterapi uygulanır (9, 22, 67). Genellikle yeni protezin reimplantasyonu başarılı değildir (26). Enfeksiyonun ve komplikasyonların ciddiyeti, bakım ve korumanın önemini ortaya koyar. Laminar akımlı operasyon bölümleri, antibiyotik profilaksisi ve antibiyotik emdirilmiş kemik çimentoları kullanımını korumada başarı sağlayan yöntemler olsalar da tartışmalıdır (22, 67).

2. 8. 7. Vasküler greft enfeksiyonları

Vasküler greft enfeksiyonlarının nedeni çoğunlukla *S. aureus* ve KNS'lerdir. *S. aureus* enfeksiyonları genellikle erken postoperatif dönemde oluşurken, KNS enfeksiyonları cerrahiden aylar yıllar sonra gelişebilir. KNS'ler arasında vasküler greft enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan etken *S. epidermidis*'tir (22, 26, 60, 67). İmplant greftten *S. epidermidis*'in sık izole edilmesi ve infekte eden izolatu multirezistan yapısı sebebiyle bulaşmanın perioperatif dönemde olduğu düşünülmektedir. Tüm greft enfeksiyonları içinde inguinal bölgede yapılan cerrahi insizyonlarda, femorapopliteal greft ve aortafemoral greftlerde risk çok yüksektir, aorta iliak greftlerde ise risk oldukça düşüktür (22, 67).

Psödoanevrizma ve anostomik anevrizma ile birlikte olan *S. epidermidis*'e bağlı geç greft enfeksiyonları; vasküloenterik fistülleri, gastrointestinal kanama ve inguinal sinüs traktı gelişmesini içerir. Ateş ve lökositoz genellikle yoktur. Greftin cerrahi replasmanı ve lokal apse drenajı çoğunlukla gereklidir (22, 67). Antibiyoterapide, protetik kalp kapağı enfeksiyonunda olduğu gibi glikopeptid, rifampisin ve gentamisin kombinasyonu oldukça etkilidir. Antibiyotik profilaksisi, enfeksiyondan korunmada ilk greft implantasyonu sırasında önerilir. Antibiyotik

profilaksisinin, iyi dökümente edilmiş klinik çalışmalarda, özellikle femoral-alt bacak by-pass ve abdominal aortik rezeksiyon cerrahilerinde etkili olduğu gösterilmiştir (22, 26, 67).

2. 8. 8. Üriner sistem enfeksiyonları

KNS'lere bağlı oluşan üriner sistem enfeksiyonlarında iki grup hasta popülasyonu vardır. Birinci grubu poliklinik müracatı ile tanı ve tedavi alan genç kadınlar oluşturur. Bu grupta etken genellikle *S. saprophyticus*'tur (22, 25, 26, 60, 67). *S. saprophyticus* alt ve üst üriner sistemin gerçek patojenidir. *S. saprophyticus* genç, sağlıklı ve seksüel olarak aktif kadınlarda, hastane dışında ortaya çıkan üriner sistem enfeksiyonlarının %10-20'sinden sorumlu tutulmaktadır ve birçok çalışmada *Escherichia coli*'den sonra ikinci sırada yer almaktadır (22, 60, 66, 67). *S. saprophyticus* en çok komplike olmayan akut sistitli genç kadınların idrarlarından izole edilmektedir. *S. saprophyticus*'a bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonlarının cinsel temas ile ilişkisi saptanmıştır. *S. saprophyticus*'a bağlı üriner enfeksiyonların %90'ı semptomatiktir ve büyük çoğunluğunda piyüri mevcuttur. Enterik bakterilerden farklı olarak *S. saprophyticus*'a bağlı üriner enfeksiyonlar daha çok yaz ve sonbahar aylarında olmak üzere mevsimsel bir meyil gösterirler. *S. saprophyticus*'a bağlı üriner enfeksiyonlarda idrar koloni sayısı enterik bakterilerden düşük olduğundan bu bakteri dizüri/piyüri (akut üretral sendrom veya abakteriürik piyüri) sendromunun nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir. Tedavide nalidiksik asit dışındaki antibiyotiklere yanıt vermekle beraber nitrofurantoin ve sülfonamid ile tedavide başarısızlık rapor edilmiştir. Relaps nadir görülür (22, 25, 26, 67).

İkinci grubu ise nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlu yatan hasta grubu oluşturur. Etken genellikle *S. epidermidis*'tir (22, 24, 26, 67). Hastanede yatan hastalarda idrardan soyutlanan tüm bakteriler içinde KNS'ler %5'ten düşük oranlardadır. *S. epidermidis* %3 veya daha düşük oranlarda, yatan ve üriner komplikasyonu olan (üriner kateter kullanımı, yakın zamanda üriner trakt cerrahisi, renal transplantasyon, nörojenik mesane, taş hastalığı ya da obstrüktif üropati), 50 yaş ve yukarı komplike hastalarda etken olarak soyutlanmaktadır. *S. epidermidis*'e bağlı enfeksiyonların %90'ı asemptomatiktir. İzolatların %50'sinde çoğul antibiyotik direnci vardır. Bu enfeksiyonlarda kadın ve erkekler eşit etkilenirler. Tedavi bakterinin duyarlılığına göre planlanmalıdır (22, 25, 66, 67).

2. 8. 9. Osteomyelit ve mediastinit

Stafilokoklar kemik ve eklem dokusuna çoğunlukla direkt inokülasyonla yerleşir (22, 67). Direkt inokülasyona bağlı osteomyelitler; çoğunlukla ortopedik cerrahi komplikasyonu olarak veya penetran yaralanmalar sonucunda oluşur. Genellikle çocuklarda olmak üzere hematogen yayılım komplikasyonu olarak da osteomyelit veya septik artrit oluşabilir. *S. epidermidis* çok nadiren ve bazı özel klinik durumlarda osteomyelite sebep olur. Bunlar; kardiyotorasik cerrahi sonrasında oluşan sternal osteomyelitler, prostetik eklem etrafındaki kemiğin enfeksiyonu ve hemodiyaliz kateterlerin enfeksiyonundan kaynaklanan hematogen yolla oluşan osteomyelitlerdir (22, 60, 66, 67). Sternal osteomyelit kardiyotorasik cerrahinin nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyonudur. Sternal osteomyelit ve mediastinitin % 16-45'inde etken *S. epidermidis*'tir. İnatçı kostokondral ağrı, ateş ve yara yerinde minimal eritem tek bulgu olabildiğinden dolayı teşhis koymak zor olabilir. Bu semptomlar cerrahiden sonra 30 gün içinde çıkarsa agresif tanısal yöntemler kullanılmalıdır. Komplikasyon gelişen enfeksiyonlarda mortalite %75 gibi yüksek oranlarda olmaktadır. Tedavide uzun süreli antibiyoterapi ve cerrahi debritleme uygulanır (22, 24, 25, 67). Antibiyoterapide betalaktamaz dirençli penisilinler, 2. veya 3. kuşak sefalosporinler parenteral olarak en az 4 hafta uygulanır. Metisilin dirençli enfeksiyonlarda glikopeptidler kullanılmalıdır (24, 66).

2. 8. 10. Pediatrik enfeksiyonlar

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde KNS'ye bağlı oluşan bakteriyemilerde belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki bu artış hastane kaynaklı bakteriyemilerdeki artışın majör sebebinin oluşturmaktadır. Yenidoğanlarda bakteriyemi; düşük doğum ağırlığı, intravenöz lipid emülsiyonlarının uygulanması, mekanik ventilasyon ve periferik veya umbilikal kateterle girişim sıklığı ile ilişkili bulunmuş olup birden fazla cerrahi girişim geçiren ve birden fazla hastalığı olan bebeklerde daha çok karşılaşılmaktadır (22, 24, 60, 67). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyonların 1/3'ini kan akımı enfeksiyonlarının oluşturduğu ve ilk sırada izole edilen bakterinin KNS'ler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yenidoğan bakteriyemilerinden elde edilen KNS suşlarının çoğunu *S. epidermidis* oluşturur ve bunların büyük bir kısmı çoklu antibiyotik direnci gösterir. Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çoklu antibiyotik direnci gösteren *S. haemolyticus*, *S. capitis* ve *S. warneri*'nin neden olduğu salgınlarda rapor edilmektedir (22, 60, 67).

KNS'lere bağlı bakteriyemilerde mortalite, gram negatif etkenler ve *S. aureus*'a göre daha düşük olup, klinik bulgular nonspesifiktir. KNS'lere bağlı bakteriyemilerde; ateş, apne, bradikardi, beslenme intoleransı, letarji, trombositopeni, abdominal distansiyon sık görülen klinik bulgulardır. Bu hastalarda KNS ile bağırsak kolonizasyonunda artış grlmektedir. Bağırsak kolonizasyonudaki bu artışın yenidoğanlarda nekrotizan enterokolite neden olup olmadığı araştırılmaktadır (22, 67).

Tedavide etkenin duyarlılığına göre antibiyoterapi uygulanır. Tedavinin belirlenmiş bir süresi yoktur. Metisilin direnci yüksek olan merkezlerde ampirik tedavide glikopeptidler kullanılır (22, 67).

2. 8. 11. Oküler enfeksiyon

S. epidermidis katarakt ekstraksiyonu veya lens implantasyonu gibi cerrahi işlemlerden ya da göz travmalarından sonra gelişen endoftalmitlerin en sık nedenidir (22, 25, 26, 60, 67). Ayrıca intravenöz ilaç bağımlılarında da *S. epidermidis*'in neden olduğu endoftalmitler bildirilmiştir. Nozokomiyal göz enfeksiyonlarında KNS'ler etken olarak *S. aureus*'tan sonra ikinci sırada yer alır (22, 67). Ayrıca *S. epidermidis* ve diğer KNS'lerin (*S. warneri*, *S. capitis*, *S. hominis*, *S. simulans*, *S. lugdunensis* ve *S. xylosus*) blefarit, pürülan konjiktivit ve süpüratif keratit gibi klinik olarak önemli diğer göz enfeksiyonlarına neden oldukları rapor edilmiştir (60). Endoftalmite sebep olan bakteri görme keskinliğini de etkileyebilir. Etkenin KNS olduğu durumlarda görmenin daha az olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Endoftalmit tanısı göz muayenesi ve ekografi yardımıyla konur. Etyolojik ajan iğne aspirasyonu ile alınan sıvının mikrobiyolojik incelemesi ile tespit edilir (22, 24, 60, 67).

Tedavide antibiyoterapi sistemik ve intravitreal olarak uygulanır (22, 60, 67). Penisilinler, aminoglikozidler, sefalosporinler ve vankomisinin sistemik uygulama sonrası vitreusa geçişleri zayıftır. Bu nedenle intravitreal uygulanmaladırlar. Ancak intravitreal uygulamalarında retinal toksisite riski unutulmamalıdır. Rifampisinin ise sistemik kullanımdan sonra vitreusa geçişi iyidir (22, 24, 25, 67).

2. 8. 12. Deri enfeksiyonları

KNS'ler hem yalnız hem de *S. aureus* ve beta hemolitik streptokok gibi piyogenik bakterilerle birlikte çeşitli cilt lezyonlarından (kist, karbonkül, fronkül, postoperatif yara

enfeksiyonları vb) izole edilebilirler. Bu lezyonlardan en çok izole edilen KNS türleri *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus* ve *S. hominis*'dir (9, 60).

2. 8. 13. Diğer enfeksiyonlar

Yabancı cisimle ilişkili enfeksiyonların çoğu *S. epidermidis* ile ilişkilidir. Penil protezler, pacemaker telleri ve güç kaynağı, hemodiyaliz şantları, göğüs implantları gibi yabancı cisimlerin sayısı ve implantasyonu arttıkça *S. epidermidis* ile ilişkili yabancı cisim enfeksiyonlarının listesi de artmaktadır. Nadir de olsa yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömonilerde etken olarak KNS'ler izole edilmektedir. Cerrahi alan enfeksiyonları da KNS'lerin etken olduğu enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Bunların dışında *S. epidermidis* etkenli pnömoni, intrakranial ve intraabdominal apse ve yara enfeksiyonlarında bildirilmektedir (22, 67).

KNS'ler genellikle kültürde başka bir bakteriyle birlikte dirler ve bir kez veya aralıklı olarak izole edilebilirler. Bu durumlarda kültür örneğinin dikkatli alınması ve enfekte materyalin Gram boyaması çok önemlidir. Bu değerlendirmeler yapılmadan kontaminasyon veya enfeksiyon tanımlaması yapılması telafisi güç olayların gelişmesine sebep olabilmektedir. Bu nedenle hem laboratuvar çalışanları hem klinisyenler KNS izole edilmesi durumunda dikkatli olmalıdırlar (22, 67).

2. 9. Tanı

Enfeksiyonun şekline göre çeşitli bölgelerden alınan klinik örnekler incelenir. Bu amaçla örnekler önce özelliklerine uygun besiyerlerine ekilir, sonra temiz bir lam üzerine yayılıp havada kurutulur ve tespit edilip Gram boyama yapılır. Gram boyama sonrası mikroskopik incelemede gram pozitif kümelenmiş yapıda koklar görülür (106).

Stafilokoklar laboratuvar tanısında, tıbbi açıdan önemli diğer gram pozitif koklar olan streptokok ve mikrokoklardan ayırt edilmelidirler. Bunun için koloni morfolojisi, boyanma, pigment üretimi, hemoliz, yüksek tuz konsantrasyonlu ortamda üreme, mannitol fermantasyonu, oksidaz, katalaz gibi özellikler araştırılmalıdır. Stafilokoklar, mikrokoklardan farklı olarak oksidaz negatif, fermantatif bakteriler olup basitrasine dirençli, furazolidon ve lizostafine duyarlıdırlar. Stafilokokları streptokoklardan ayıran en önemli özellik katalaz pozitif olmalarıdır. Stafilokoklar kendi aralarında koagülaz enziminin varlığına göre koagülaz negatif ve koagülaz pozitif olmak üzere iki gruba ayrılırlar (56, 62). KNS'ler de kendi

aralarında novobiyosin (5µg/ml) duyarlılıklarına göre ikiye ayrılırlar. Novobiyosine dirençli grup *S. saprophyticus*, duyarlı grup ise *S. epidermidis* grubu olarak adlandırılır. *S. saprophyticus* grubunda; *S. saprophyticus subsp. saprophyticus*, *S. xylosus*, *S. cohnii*, *S. epidermidis* grubunda ise; *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. capitis subsp. capitis*, *S. capitis subsp. urealyticus*, *S. warneri*, *S. simulans*, *S. auricularis*, *S. lugdunensis*, *S. schleiferi subsp. schleiferi* yer alır. Novobiyosin duyarlılığı dışında laboratuvarlarda KNS'lerde tür tanımlanması uzun zaman, maliyet ve yoğun emeğe neden olduğundan rutin olarak yapılmaz (1, 9, 56).

Stafilokokların tanısında ticari sistemler de kullanılmaktadır. Bunlara Rapidec Staph (Biomerieux-Vitek), Apı Staph – Ident (Biomerieux-Vitek), API Staph (BioMerieux- Vitek), ID 32 Staph (Biomerieux), Minitex Gram pozitif panel (BD Microbiology System), Vitek 1 (BioMerieux) ve Vitek 2 sistem (Biomerieux) örnek olarak verilebilir. Ayrıca epidemiyolojik araştırmalar için faj tiplendirmesi, bakteriyosin tiplendirmesi, ekzotoksin profillerinin belirlenmesi, biyotip profillerinin ve rezistotiplerin belirlenmesi gibi fenotipik, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), pulsed field jel elektroforezi (PFGE), kromozomal DNA restriksiyon analizi gibi genotipik farkları esas alan testler de yapılmaktadır (1, 56, 62).

2. 9. 1. Katalaz Testi

Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayrıştırmaya yarayan katalaz enziminin gösterilmesi için yapılır. Bu test stafilokokları ve mikrokokları streptokoklardan ayırt etmeyi sağlar (56, 62).

2. 9. 2. Koagülaz Testi

S. aureus'u diğer stafilokoklardan ayırt etmede yaygın olarak kullanılan ve genel kabul gören bir tanı testidir. Tüp ve lam testi olmak üzere 2 şekilde yapılabilir. Tüp ve lam deneyleri için EDTA'lı (etilen diamin tetra asetik asit) tavşan plazması önerilmekle beraber insan plazması da kullanılabilir (56, 62).

2. 9. 2. 1. Tüp testi: Besiyerinde üreyen stafilokokların oluşturdukları ve besiyerine saldıkları serbest koagülaz araştırılır. Enzim niteliğindeki bu madde plazmada bulunan CRF ile ilişki kurar ve trombokinaza benzeyen bir etki ile fibrinojeni pıhtılaştırır. Tüp deneyi için; bir deney tüpüne içerisine 1ml, serum fizyolojik ile 1:5 oranında sulandırılmış EDTA'lı tavşan ya da insan plazması konur. Kanlı agar da oluşmuş bakteri kolonisinden, öze ile alınıp

sulandırılmış plazma içerisinde ezilerek emülsifiye edilir ve 37°C de bırakılarak 1. 2. 4. 8. ve 24. saatlerde pıhtı oluşumu yönünden kontrol edilir. Kontroller sonucunda pıhtı oluşması pozitif, oluşmaması negatif olarak değerlendirilir. Sitrata metabolize eden bazı mikroorganizmaların yalancı pozitif sonuç verebilmesi nedeniyle sitratlı plazmanın kullanımı uygun değildir (56, 62).

2. 9. 2. 2. Lam koagülaz testi: Bu test ile bağlı koagülaz =kümeleştirme faktörü=clumping factor gösterilmektedir. Bağlı koagülaz kültür filtratlarına geçmez. Hücreye bağlıdır. Etkinliğinin ortaya çıkması için plazmadaki CRF'ye gereksinim yoktur. Besiyerinden öze ile alınan stafilocok kolonisi temiz bir lam üzerinde bir damla distile su ile homojonize edilir ve üzerine bir damla plazma damlatılıp elde çevrilerek karıştırılır. Olumlu sonuçlarda 10-30 saniye içerisinde gözle görülür kümeleşmeler oluşur (62).

2. 9. 3. Vitek 2 Otomatize Sistem

Gram pozitif ve negatif birçok bakterinin identifikasyon ve duyarlılık sonuçlarının belirlenmesinde kullanılan otomatize bir sistemdir. Sistemde gram pozitif ve gram negatif bakterilerin identifikasyon ve duyarlılık kartları farklıdır. Vitek 2 Gram pozitif identifikasyon kartı (GP) (Biomerieux) ile çoğu önemli gram pozitif bakterilerin otomatize identifikasyonu amaçlanmış olup GP kartı ile identifikasyon, biyokimyasal metodlara ve yeni geliştirilmiş substratlara dayanmaktadır. Sistemde karbon kaynağı kullanımı, enzimatik aktivite ve direnci ölçen 43 biyokimyasal test mevcuttur ve identifikasyon sonuçları yaklaşık olarak 8 saat içinde verilmektedir (56).

2. 10. Korunma ve Kontrol

Stafilokoklar insandan insana hava yoluyla ya da doğrudan temas ile geçerler (53, 55). Bu nedenle stafilocok enfeksiyonlarından korunmada el yıkama, temas ve izolasyon önlemleri, cerrahi aletlerin sterilizasyon ve dezenfeksiyonu, kronik ve tekrarlayan taşıyıcıların dekolonizasyonu önemlidir (9, 22, 25, 53). Taşıyıcılık bakımından en yüksek insidans, hastanede yatan hastalar, sağlık personeli, ekzematöz deri hastaları ve ilaç alışkanlığı olanlar arasında görülür (58).

Hastanelerde özellikle ağır stafilocoksik enfeksiyon gelişmesi riski taşıyan bölümlerde (yenidoğan ve diğer yoğun bakımlar, ameliyathaneler, onkoloji servisleri) taşıyıcı personelin çalıştırılmaması gereklidir (25, 26, 58). Günümüzde antibiyotiklerin yerel veya oral kullanımı

ile taşıyıcıların bakteri atılımını azaltmak veya geçici olarak önlemek olasıdır. Bu amaçla taşıyıcı hasta ya da personele intranazal mupirosin veya klorheksidin sürülebilir. Oral olarak rifampin, trimetoprim-sülfametoksazol ve kombinasyonları kullanılabilir. Heksaklorofen ya da klorheksidinli banyo yapılması da tüm vücut dekolonizasyonunda önerilmektedir. Ancak dekolonizasyonun gereğinden fazla kullanılması hastanede çok daha dirençli suşların yaygınlaşmasına sebep olmaktadır (18, 25, 26, 53).

Dirençli stafilokok enfeksiyonlarını önlemede hastanelerdeki uygunsuz ve sorumsuz antibiyotik kullanımını önlemek gerekmektedir (15, 58, 66). Bu amaçla hastanelerde mikrobiyoloji laboratuvarı ve enfeksiyon kontrol komitesi işbirliği ile antibiyotik kullanma protokolleri oluşturulmalıdır (15, 66, 107). Metisiline dirençli enfeksiyonların fazla görüldüğü hastanelerde protez veya kateter yerleştirilecek hastalarda stafilokok enfeksiyonlarını önlemek için cerrahi girişim öncesinde profilaktik olarak glikopeptid antibiyotiklerin kullanılması yararlıdır (22, 66). Yabancı cisim enfeksiyonlarını azaltmada kullanılacak greftin yapısını bilmek korunmada faydalıdır. Örneğin dacron greftler lokal hücrel immüneyi baskıladığı halde polytef greftlerde bu aktivite yoktur (9, 23, 108). Ayrıca greft, prostetik cihaz ve kateterlerin antibiyotik veya dezenfektanlarla kaplanması, bakteri kolonizasyonunu önleme ve azaltmada iyi sonuçlar vermiştir (9, 22, 67, 109, 110, 111). Kateterlerin vücutta kalış sürelerinin kısaltılmasında stafilokok enfeksiyonlarından korunmada yararlı bulunmuştur (49, 104, 105).

Kapsül, yüzey adezinleri ve PBP 2a gibi komponentlere karşı geliştirilen aşilar deneysel çalışmalarda denenmektedir. Özellikle şantlı hastalar, diyaliz hastaları ve enfektif endokardit riski olan hastalar gibi stafilokok enfeksiyonu riski fazla olan kişilerde aşının yararlı olabileceği düşünölmektedir. Prematüre ve kritik durumdaki yenidoğanlarda KNS enfeksiyonlarına karşı ve hastane içi MRSA (metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*) salgınlarında diğer hastaları korumak için poliklonal veya monoklonal antikorlarla pasif immünoprofilaksi yapılması düşünölebilirse de rutin klinik uygulamada yer almamaktadır (25).

Sonuç olarak korunmada el yıkama gibi basit ama çok önemli temas önlemlerinin alınması ve gerekli durumlarda dekolonizasyon yapılması daha yararlı görölmektedir (9, 15, 16, 25, 42).

2. 11. Stafilokoklarda Antibiyotik Direnci

Tüm beta-laktam antibiyotikler bakterilerde hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler (112). Beta-laktam antibiyotiğin, beta-laktamaz enzimleriyle

inaktive edilmesi bakterilerin bu antibiyotiklere karşı dirençte en çok kullandıkları mekanizmadır (57, 112, 113). Günümüzde tanımlanan beta-laktamazların sayısı 400'ü aşmıştır (113). Beta-laktamazlar genel olarak penisilinaz ve sefalosporinazlar olmak üzere ikiye ayrılırlar (57). Gram pozitif bakteriler içinde beta-laktamaz üreten en önemli türler stafilokok türleridir (112, 113). Stafilokoklarda beta-laktamaz yapımı plazmid kontrolündedir (26, 113). Sefalosporinler yapılarına bağlı olarak stafilokok beta-laktamazlarına farklı düzeylerde dayanıklılık gösterirler. Birinci kuşak sefalosporinler içinde en dayanıklısı sefalotindir (24, 65).

Beta-laktam antibiyotik olan penisilin kullanıma girmesini takiben stafilokoklarda hızla penisilin direnci gelişmiştir. Tüm dünyada stafilokokların %80-90'ı penisilinlere dirençli hale gelmiştir (26, 113). Beta-laktamaz, beta-laktam halkasının siklik amid bağı kırarak hidrolitik olarak yapıyı bozmak suretiyle penisilin etkisini inaktive eder (114). Penisiline dirençli stafilokokların ortaya çıkmasının ardından, 1960'larda beta-laktamaza dirençli yarı sentetik penisilinler (metisilin, nafsilin, oksasilin, dikloksasilin) kullanıma girmiştir. Bu antibiyotikler, penisiline duyarlı stafilokoklarda penisilinden daha az etkilidirler. Beta-laktamaza dirençli penisilinlerin kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra bu antibiyotiklere dirençli suşların olduğu saptanmıştır (24, 25, 26).

KNS türlerinde metisilin direnci *S. aureus*'ta olduğu gibi önemli direnç sorunlarından (22, 24, 67). NNIS'in (National Nosocomial Infections Surveillance System) Aralık 2000 verilerine göre yoğun bakım ünitelerinden izole edilen KNS'lerin %75'i *S. aureus* suşlarının ise %47'si metisiline dirençlidir (1). KNS'ler arasında çoklu antibiyotik direnci en çok, özellikle metisilin direnci gösteren türler olan *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus*'da görülür (67). Antibiyotiğin hiç kullanılmadığı ülkelerde bile dirençli suşların saptanması bu direnç şeklinin stafilokoklarda daha önceden var olduğunu göstermiştir. Bu direnç şekline intrensek (kromozomal olarak geçen) metisilin direnci adı verilmektedir (24, 25). İntrensek olarak metisilin dirençli KNS türleri sefalosporinler dahil tüm beta-laktam antibiyotiklere ve eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, kinolanlar ve aminoglikozidler gibi değişik antibiyotiklerde dirençlidirler (1, 65, 67, 113). Bu suşların metisiline direncini sağlayan özellik, metisiline duyarlı stafilokok suşlarında bulunmayan farklı bir PBP içermeleridir. PBP2'nin hemen altında yer aldığı için PBP2a adı verilen bu enzimin beta laktam antibiyotiklerle afinitesi diğer PBP'lerden daha düşüktür. Bu sebeple beta laktam antibiyotiklerle karşılaşan bakteri bu PBP2a sayesinde aktivitesini devam ettirir ve bakteri hücre duvarının peptidoglikan çapraz bağlarını bağlayarak bakterinin parçalanmasını önler (1, 25, 65, 67). PBP2a enzimi MecA

geni tarafından kodlanır (56, 115). MecA geni SCCmec (staphylococcal cassette Chromosome mec) adı verilen mobil genetik elemanın bir parçasıdır. SCCmec geninin stafilocoklar arasında aktarılabilir olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. SCCmec KNS türlerinde daha yüksek oranda saptanmaktadır ve *S. aureus*'taki dizilerle çok benzerdir. Bu sebeple KNS türlerinin SCCmec için rezervuar olabileceği düşünülmektedir. MecA geni metisiline duyarlı stafilocok suşlarında bulunmaz. MecA geni kromozom üzerinde IS431 ve IS527 insersiyon sekans elementleri arasında bulunur. Bu özellik, gene başka bakterilere geçme ve yanına başka antibiyotik direnç genlerini alabilme özelliği kazandırır (1, 25, 56).

Metisilin direnci homojen ve heterojen olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Homojen dirençte koloniyi oluşturan tüm bakteriler MecA geni taşırlar ve hepsinde bu gen eksprese olmuş, yani fonksiyoneldir. Bu direnç şekli stafilocokların az bir kısmında görülür. Heterojen direnç ise klinik uygulamalarda daha sık görülen ve çevresel faktörlerden etkilenmesi sebebiyle saptanması güç olan direnç türüdür. Koloniyi oluşturan tüm bakteriler MecA genini taşımalarına rağmen, direnç ancak 10^6 ya da 10^8 bakteriden birinde tespit edilmektedir. Bakterinin aşırı miktarda beta-laktamaz salgılaması veya PBP2 geninde nokta mutasyonlarının olması da metisilin direncine yol açar (24, 25, 65, 67).

Metisilin direncini saptamak için; 30 µg sefoksitin ile yapılan disk düffüzyon testi, %2 NaCl içeren katyon ayarlı Mueller Hinton agarda yapılan oksasilin MİK ve oksasilin agar tarama testi, MecA ve PBP2a'nın saptanmasına yönelik moleküler testler kullanılabilir. Bu testlerde inkübasyon süresi 24 saat, ısı 33-35°C olmalıdır (25, 116).

Metisiline dirençli KNS enfeksiyonlarında tercih edilecek antibiyotikler glikopeptid antibiyotiklerdir (vankomisin ve teikoplanin). KNS'lerde teikoplanine düşük düzeyli direnç gösterilmiştir. *S. haemolyticus* hariç diğer KNS türleri vankomisine duyarlıdır (22, 67, 117). Ancak başta *S. epidermidis* olmak üzere diğer KNS'lerin glikopeptid antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının azaldığı açıklanmış ve *S. haemolyticus* dışında *S. intermedius* suşlarında da vankomisin direnci bildirilmiştir (67, 118). KNS'lerdeki glikopeptid direnç mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (1, 24). Glikopeptid antibiyotikler gram pozitif bakterilerde peptidoglikan prekürsörlerinin terminal bölgesinde D-alanin-D-alanine bağlanmakta ve hücre duvarı yapımı sırasında çapraz bağlanma reaksiyonunu engellemektedir (1, 113). KNS'lerde değişmiş hücre duvar prekürsörlerinin üretildiği, ayrıca çapraz bağlantıların duyarlı suşlardan farklı olduğu ve bunların glikopeptid antibiyotiğin hedefine ulaşmasını engellediği öne sürülmüştür. Stafilocoklarda düşük düzey veya az miktarda da olsa yüksek düzey glikopeptid direncinin görülmesi üzerine üretilen, yeni antibiyotiklerden siklik lipopeptid grubu

daptomisin, metisiline dirençli ve glikopeptitlere orta düzeyde dirençli *S. epidermidis* enfeksiyonlarında etkilidir (1, 119).

Stafilokoklarda; makrolid, linkozamid ve streptogramin B (MLS_B) antibiyotiklerine direnç de giderek önem kazanmaktadır. MLS_B direnci hedef bölge (ribozom) modifikasyonu (erm genleri) veya aktif pompalama (msr A geni) yoluyla olmaktadır (25, 113). MLS_B direnci yapısal veya indüklenebilir şekilde olabilir. Yapısal dirençli suşlar tüm MLS_B antibiyotiklere dirençlidirler ve standart duyarlılık testleriyle saptanabilirler. İndüklenebilir dirençli olan suşlar (MLS_B^I) in-vitro testlerde eritromisin gibi 14 ve 15 üyeli makrolidlere dirençli, 16 üyeli makrolid, linkozamid ve tip B streptograminlere duyarlı görünmektedirler. Bu suşlar in-vitro olarak klindamisine duyarlı gibi görünse de, bu suşlarla enfekte hastalarda tedavi sırasında klindamisin direnci gelişebilir. Bu da tedavinin etkisiz kalmasına sebep olur. Bu nedenle uluslar arası klavuzlar da eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı görünen stafilokoklarda MLS_B^I direnci olup olmadığının çift disk ile rutin olarak test edilmesi önerilmektedir (25).

Stafilokoklarda tetrasiklin direncinde en önemli mekanizma ilacın dışarı pompalanmasıdır. Bu olay, kromozom, plazmid veya sıklıkla transpozonlarda bulunan tetrasiklin direnç geni tarafından (tet A-G, tet K-L) üretilen özgül bir membran proteinine bağlıdır. Bakteri ilaçla ilk temas ettiğinde duyarlı olduğu halde temasın devam etmesi durumunda indüklenme sonucunda enzim salgılanmasının artması sebebiyle çok kısa zamanda dirençli hale gelebilir (57, 65, 112, 113). Trimetoprim-sülfametoksazole direnç gelişimi için yalnızca trimetoprime direnç gelişmesi yeterlidir. Trimetoprime karşı dirençte birkaç mekanizma etkili olmakla beraber en sık olarak yapımı plazmidler tarafından kodlanan dihidrofolat redüktaz enzimi sentezi ile direnç gelişir (65, 112, 115, 120).

Stafilokoklarda kloramfenikol direncinde en önemli mekanizma, yapımı plazmid tarafından kontrol edilen kloramfenikol asetiltransferaz enziminin salgılanmasıdır. Bu enzim kloramfenikolü hidroksil grubundan asetilliyerek inaktive eder (57, 65, 112, 113).

Özellikle nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen stafilokok suşlarında fusidik asit, florokinolon ve aminglikozid direnci de giderek artmaktadır. Bu direnç transdüksiyon ve konjugasyon ile aktarılabildiğinden yayılma eğilimlidir. Özellikle antibiyotiklerin çok kullanıldığı hastane ortamlarında direncin yayılması hızlanmaktadır. *S. aureus* ve *S. epidermidis* arasında plazmid aktarımı olduğunun gösterilmesi direnç aktarımında saprofit flora bakterilerinin rolü olduğunu ortaya koymaktadır (25). Kinolonlar DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimleri ile etkileşime girerek DNA sentezini durdururlar. Florokinolon grubu antibiyotiklere direncin çoğu kromozom kontrolünde olup, hedef enzimlerdeki

mutasyonlara, antibiyotiğin aktif atımına veya geçirgenlikte azalmaya bağlı olabilmektedir (57, 112, 113).

KNS'lerin büyük bir kısmı rifampisin ve siprofloksasine in-vitro olarak duyarlıdırlar. Ancak rifampisine tedavi sırasında direnç gelişebilir. Bu nedenle tedavide tek başına kullanılmamalıdır (24, 25).

Genel olarak KNS'lerin duyarlı olduğu antibiyotikler, vankomisin, minosiklin, linezolid, kombinasyon streptogramin (kinupristin-dalfopristin) ve daptomisindir (1, 25, 67). Ayrıca semisentetik glikopeptid grubu telavansin, dalbavansin ve oritavansinin de stafilokok enfeksiyonlarında etkili olduğu gösterilmiş, ancak henüz kullanımda olmayan antibiyotiklerdir (25, 119).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

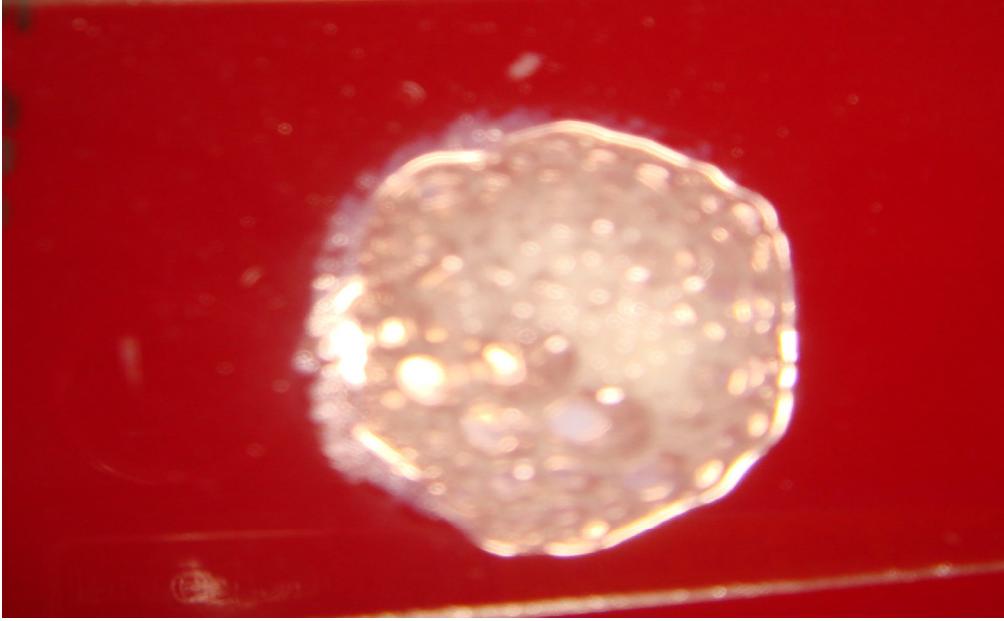
Bu çalışma Nisan 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden standart bakteriyolojik yöntemlerle izole edilen 112 koagülaz negatif stafilocok suşu üzerinde yapıldı. Stafilocok olarak tanımlanıp tüp koagülaz testiyle negatif olduğu belirlenen 112 stafilocok suşunun Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle slime faktör üretip üretmedikleri ve CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun olarak Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılıkları incelendi. Çalışmada KNS suşlarının vankomisin, teikoplanin, sefoksitin, penisilin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin, levofloksasin, norfloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ve nitrofurantoine direnç durumlarına bakıldı. 112 koagülaz negatif suşunun 72'si kan, 22'si yara, 6'sı kateter ucu, 4'ü sperm, 3'ü idrar, 3'ü balgam ve 2'si periton diyaliz sıvısı kültürlerinden izole edilmiştir.

3. 1. Bakterilerin İdentifikasyonu

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerin standart yöntemlerle besiyerlerine ekilip 37°C de 24 saat inkübasyonları sonrası değerlendirilmelerinde, koloni morfolojisi (görünüm, pigment, hemoliz) ve Gram boyama incelemesine göre stafilocok olarak tanımlanan koloniler ileri incelemeye alındı. İleri incelemeye alınan kolonilere katalaz, basitrasin ve koagülaz testi yapıldı. Katalaz pozitif, basitrasin dirençli ve koagülaz negatif suşlar koagülaz negatif stafilocok olarak tanımlandı. Tanımlanan bakteriler %10 gliserinli tryptone soya broth sıvı besiyerinde (oxid) -20°C de saklandı. Slime faktör üretiminin saptanması ve antibiyotik duyarlılığı için bakterilerin canlılığı pasajlarla kontrol edildi.

3. 1. 1. Katalaz testi

Besiyerinde üremiş bakteri kolonilerinden öze ile alınıp temiz bir lamın üzerine kondu. Üzerine bir iki damla hidrojen peroksit damlatılıp kürdan ile karıştırıldı. Gaz kabarcıkları oluşan bakteriler katalaz pozitif kabul edildi.



Şekil 1: Katalaz testi.

3. 1. 2. Basitrasin Duyarlılık Testi

Katalaz pozitif bakteri kolonilerinden 0.5 Mc Farland bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlandı. Hazırlanan süspansiyondan steril eküvyonla Mueller Hinton (GBL İstanbul) besiyeri yüzeyine yaygın ekim yapıldı. 15-20 dk kuruması beklendikten sonra 0.04 ünite basitrasin içeren antibiyotik diski (Becton Dickinson, USA) yerleştirildi. 37°C de 24 saat inkübasyon sonrasında disk etrafındaki inhibasyon zon çapı ölçümüne göre dirençli olan suşlar stafilokok olarak, duyarlı olanlar mikrokok olarak kabul edildi.

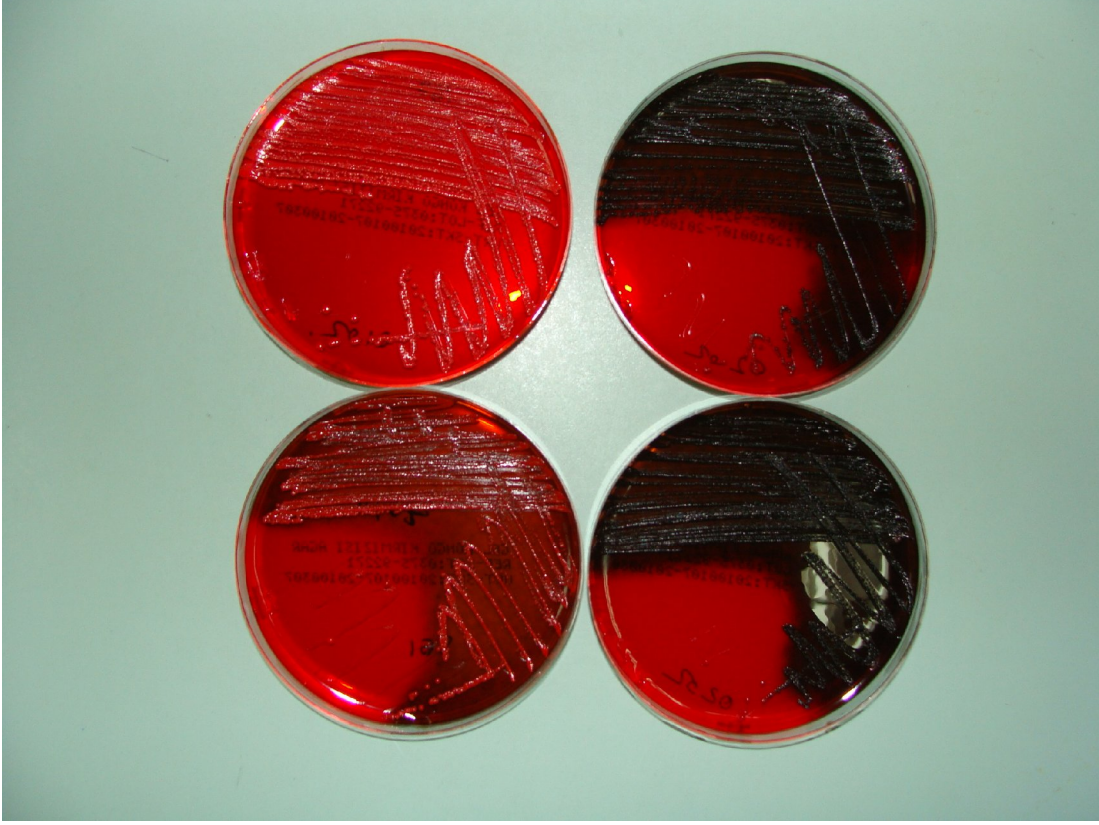
3.1.3. Koagülaz Testi

Koagülaz testi tüp yöntemiyle insan kanınından EDTA'lı plazma kullanılarak yapıldı. Bunun için her bir tüpe 200 µg EDTA'lı insan plazması, 800 µg serum fizyolojik kondu. Bakteri kolonileri öze ile alınıp tüplerin içerisine bırakıldı ve homojenize olarak dağıtıldı. Bu tüpler 37°C de bırakılarak 1. 4. ve 24. saatlerde pıhtı oluşup oluşmadığına bakıldı. Pıhtı oluşmaması koagülaz negatif olarak kabul edildi.

3. 2. Slime Üretimini Saptanması

Slime üretimini saptamak için Kongo Kırmızılı Agar yöntemi kullanıldı. KNS olarak tanımlanıp stoklanan suşlar canlılıklarının kontrolü için pasajlandı. Pasajlanan bakteri

kolonilerinin Kongo Kırmızılı Agara (GBL İstanbul) tek koloni ekimleri yapıldı. 37°C de 24 saat inkübasyon sonrası değerlendirmeleri yapıldı. Değerlendirme sonucunda siyah koloniler slime pozitif, pembe koloniler slime negatif kabul edildi.



Şekil 2: Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle slime testi.

3. 3. Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması

Antibiyotik duyarlılığı için KNS olarak tanımlanıp stoklanan suşlar canlılıklarının kontrolü için pasajlandı. Pasaj sonrası Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılıkları araştırıldı. Disk diffüzyon yönteminde CLSI kriterlerine uygun olarak; Mueller Hinton (GBL İstanbul) besiyeri yüzeyine 0.5 Mc Farland bulanıklığında ayarlanan bakteri süspansiyonundan steril eküvyonla yaygın ekim yapıldı. 15-20 dk kuruması beklendikten sonra antibiyotik diskleri (Becton Dickinson, USA) 2 cm aralıklarla yerleştirildi. 35-37°C de 18- 24 saat inkübasyondan sonra disklerin etrafındaki inhibasyon zonları ölçüldü. CLSI kriterlerinde belirtilen zon çaplarına göre antibiyotik duyarlılıkları belirlendi.

Son yıllarda metisilin direncini göstermede çevre koşullarından ve heterojen metisilin direncinden daha az etkilenen sefoksitin disk diffüzyon testi giderek daha fazla kullanılan bir

yöntem olmuştur (56). Bizde çalışmamızda CLSI önerisi doğrultusunda metisilin direncini belirlemek için sefoksitin disk diffüzyon testi kullandık. KNS suşlarında sefoksitin disk diffüzyon testinin, oksasilin MİK testleri ile karşılaştırıldığında aynı duyarlılıkta, buna karşın daha yüksek özgüllükte olduğu ifade edilmekte; sefoksitin disk diffüzyon testinin oksasiline duyarlı suşları tanımlamada oksasilin MİK testinden daha doğru sonuç verdiği bildirilmektedir (100, 116, 121).

3. 4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 8.0 paket programı ile yapıldı. Tamamlayıcı istatistikler frekans şeklinde (%) ifade edildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Tüm sonuçlar $p < 0.05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 112 KNS suşu slime faktör üretimi ve antibiyotik duyarlılığı açısından değerlendirildi. 112 KNS suşunun 72'si kan, 22'si yara, 6'sı kateter ucu, 4'ü sperm, 3'ü idrar, 3'ü balgam, 2'si periton diyaliz sıvısı kültürlerinden izole edildi.

Çalışmaya alınan 112 KNS suşunun 46'sı (%41.1) slime pozitif, 66'sı (%58.9) slime negatif olarak saptandı. Kandan izole edilen 72 suşun 25'inde (%34.7), yaradan izole edilen 22 suşun 13'ünde(%59.1), kateter ucundan izole edilen 6 suşun 4'ünde (%66.6), balgamdan izole edilen 3 suşun 2'sinde (%66.6), periton diyaliz sıvısından izole edilen 2 suşun 2'sinde (%100) slime faktör pozitif olarak saptandı. 3 idrar ve 4 sperm örneğinden izole edilen suşlarda slime faktör saptanmadı.

Slime faktör pozitifliğinin klinik örneklere göre dağılımı Tablo 3'te gösterildiği gibidir.

Tablo 3: Slime faktör pozitifliğinin klinik örneklere göre dağılımı.

Klinik Örnekler	n	(%)	slime pozitif	(%)
Kan	72	64.3	25	34.7
Yara	22	19.6	13	59.1
Kateter ucu	6	5.3	4	66.6
Sperm	4	3.6	-	0
İdrar	3	2.7	-	0
Balgam	3	2.7	2	66.6
Periton diyaliz sıvısı	2	1.8	2	100
Toplam	112	100	46	41.1

112 KNS suşunun slime oluşturma özelliklerine göre antibiyotik dirençliliklerinin istatistiksel anlamlılığı karşılaştırıldı (Tablo 4).

Tablo 4: Slime pozitif ve negatif KNS suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları.

Antibiyotik	Slime (+)			Slime (-)			Toplam			İstatistiksel Anlamlılık (p)
	R	I	S	R	I	S	R	I	S	
Penisilin	45 (%97.8)	-	1 (%2.2)	62 (%93.9)	-	4 (%6.1)	107 (%95.5)	-	5 (%4.5)	0.314
Eritromisin	40 (%87.0)	1 (%2.2)	5 (%10.9)	46 (%69.7)	2 (%3.0)	18 (%27.3)	86 (%76.8)	3 (%2.7)	23 (%20.5)	0,83
Norfloksasin	42 (%91.3)	-	4 (%8.7)	22 (%33.3)	-	44 (%66.7)	64 (%57.1)	-	48 (%42.9)	0,00
Sefoksitin	34 (%73.9)	-	12 (%26.1)	26 (%39.4)	-	40 (%60.6)	60 (%53.6)	-	52 (%46.4)	0,00
Trimetoprim/ Sülfametoksazol	27 (%58.7)	1 (%2.2)	18 (%39.1)	29 (%43.9)	1 (%1.5)	36 (%54.5)	56 (%50)	2 (%1.8)	54 (%48.2)	0,218
Levofloksasin	40 (87.0)	1 (%2.2)	5 (%10.9)	12 (%18.2)	3 (%4.5)	51 (%77.3)	52 (%46.4)	4 (%3.6)	56 (%50)	0,00
Tetrasiklin	17 (%37.0)	1 (%2.2)	28 (%60.9)	17 (%25.8)	1 (%1.5)	48 (%72.7)	34 (%30.4)	2 (%1.8)	76 (%67.9)	0.374
Kloramfenikol	8 (%17.4)	-	38 (%82.6)	2 (%3)	-	64 (%97.0)	10 (%8.9)	-	102 (%91.1)	0.01
Nitrofurantoin	1 (%2.2)	-	45 (%97.8)	-	-	66 (%100)	1 (%0.9)	-	111 (%99.1)	0,411
Teikoplanin	-	-	46 (%100)	-	-	66 (%100)	-	-	112 (%100)	-
Vankomisin	-	-	46 (%100)	-	-	66 (%100)	-	-	112 (%100)	-

R: Dirençli

I: Orta duyarlı

S: Duyarlı

Slime pozitif 46 KNS suşunun 45'i (%97.8) penisiline dirençli, 1'i (%2.2) duyarlı olarak bulunurken, slime negatif 66 KNS suşunun 62'si (%93.9) dirençli, 4'ü (%6.1) duyarlı olarak bulundu. Slime pozitif suşların penisilin direnci slime negatifler ile karşılaştırıldığında, slime pozitif suşların dirençlilikleri slime negatiflerden daha fazla olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Slime pozitif 46 KNS suşunun 40'ı (%87.0) eritromisine dirençli, 5'i (%10.9) duyarlı, 1'i (2.2) orta duyarlı olarak bulunurken, slime negatif 66 KNS suşunun 46'sı (%69.7) dirençli, 18'i (27.3) duyarlı, 2'si (%3.0) orta duyarlı olarak bulundu. Slime pozitif suşların eritromisin direnci slime negatifler ile karşılaştırıldığında, slime pozitif suşların dirençlilikleri slime negatiflerden daha fazla olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Slime pozitif 46 KNS suşunun 42'si (%91.3) norfloksasine dirençli, 4'ü (%8.7) duyarlı olarak bulunurken, slime negatif 66 KNS suşunun 22'si (%33.3) dirençli, 44'ü (%66.7) duyarlı olarak bulundu. Slime pozitif suşların norfloksasin direnci slime negatifler ile karşılaştırıldığında, slime pozitif suşların dirençlilikleri slime negatiflerden daha fazla bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Slime pozitif 46 KNS suşunun 34'ü (%73.9) sefoksitine dirençli, 12'si (%26.1) duyarlı olarak bulunurken, slime negatif 66 KNS suşunun 26'sı (% 39.4) dirençli, 40'ı (%60.6) duyarlı olarak bulundu. Slime pozitif suşların sefoksitin direnci slime negatifler ile karşılaştırıldığında, slime pozitif suşların dirençlilikleri slime negatiflerden daha fazla bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Slime pozitif 46 KNS suşunun 27'si (%58.7) TMP/SMX'e dirençli, 18'i duyarlı (%39.1), 1'i (%2.2) orta duyarlı olarak bulunurken, slime negatif 66 KNS suşunun 29'u (%43.9) dirençli, 36'sı (%54.5) duyarlı, 1'i (%1.5) orta duyarlı olarak bulundu. Slime pozitif suşların TMP/SXT direnci slime negatifler ile karşılaştırıldığında, slime pozitif suşların dirençlilikleri slime negatiflerden daha fazla bulunmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Slime pozitif 46 KNS suşunun 40'ı (%87.0) levofloksasine dirençli, 5'i (%10.9) duyarlı, 1'i (%2.2) orta duyarlı olarak bulunurken, slime negatif 66 KNS suşunun 12'si (%18.2) dirençli, 51'i (77.3) duyarlı, 3'ü (%4.5) orta duyarlı olarak bulundu. Slime pozitif suşların levofloksasin direnci slime negatifler ile karşılaştırıldığında, slime pozitif suşların dirençlilikleri slime negatiflerden daha fazla bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Slime pozitif 46 KNS suşunun 17'si (%37.0) tetrasikline dirençli, 28'i (%60.9) duyarlı, 1'i (%2.2) orta duyarlı olarak bulunurken, slime negatif 66 KNS suşunun 17'si (%25.8) dirençli, 48'i (%72.7) duyarlı, 1'i (%1.5) orta duyarlı olarak bulundu. Slime pozitif suşların tetrasiklin direnci slime negatifler ile karşılaştırıldığında, slime pozitif suşların dirençlilikleri slime negatiflerden daha fazla olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Slime pozitif 46 KNS suşunun 8 tanesi (%17.4) kloramfenikole dirençli, 38 tanesi (%82.6) duyarlı olarak bulunurken, slime negatif 66 KNS suşunun 2 tanesi (% 3) dirençli, 64 tanesi (%97.0) duyarlı olarak bulundu. Slime pozitif suşların kloramfenikol direnci slime negatifler ile karşılaştırıldığında, slime pozitif suşların dirençlilikleri slime negatiflerden daha fazla saptanmış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Slime pozitif 46 KNS suşunun 1'i (%2.2) nitrofurantoin dirençli, 45'i (%97.8) duyarlı olarak bulunurken, slime negatif 66 KNS suşunun tamamı (%100) nitrofurantoin duyarlı bulundu. Slime pozitif suşların nitrofurantoin direnci slime negatifler ile karşılaştırıldığında, slime pozitif suşların dirençlilikleri slime negatiflerden daha fazla olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bu çalışmada incelenen suşların tümü teikoplanin ve vankomisine duyarlı olarak bulundu.

İstatistik sonuçlara göre slime pozitif suşların, slime negatif suşlara göre kloramfenikol, norfloksasin, levofloksasin ve sefoksitine daha dirençli olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoin, tetrasiklin, eritromisin ve penisiline direnç gösterme oranı slime pozitif suşlarda slime negatif suşlara göre daha yüksek olmasına karşın bu oran her iki grupta birbirine yakın bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). İncelenen tüm KNS suşlarının en çok duyarlı oldukları antibiyotikler, teikoplanin, vankomisin ve nitrofurantoin olarak belirlenirken, en çok dirençli oldukları antibiyotikler, penisilin, eritromisin, norfloksasin ve sefoksitin olarak belirlendi. Slime üretiminin, antibiyotiklerin bakteriye olan etkilerini engelleyen bir bariyer olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

KNS'ler klinik mikrobiyoloji laboratuvarında en sık izole edilen bakteriler arasında yer almaktadırlar (1, 2, 3). Ancak normal deri ve mukoza florasında da bulunmaları nedeniyle gerek mikrobiyologlar gerekse klinisyenler için patojen-kontaminant ayrımı zor olmaktadır (1, 13, 39, 122). Bu nedenle kısa sürede patojeni tanımlayacak yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Slime oluşturmaları tek başına ya da diğer fenotipik özelliklerle birlikte bu konuda önemli bir faktör kabul edilmektedir (13, 23, 24, 50).

Elli yıl öncesine kadar mikrobiyologlar ve klinisyenler, KNS'lerin sadece klinik örneklerde kontaminasyona yol açan bakteriler; *S. aureus*'un ise tek patojen stafilokok türü olduğunu düşüncelerine karşın, 1958 yılında septisemili hastalardan elde edilen verilerden yola çıkılarak KNS'lerin olası patojenliğine dikkat çekilmiştir (3, 7, 10, 22). 1970'li yıllarda, KNS'lerin piyojenik enfeksiyonlar ile ventriküloatrial şant enfeksiyonlarından sorumlu olabileceği saptanmıştır. 1980'li yıllara gelindiğinde KNS ile oluştuğu düşünülen enfeksiyonlar giderek artmıştır. NNIS verilerine göre KNS'ler, 1980'li yılların sonu 1990'lı yılların başlarında tüm patojenler içinde ilk beş arasında ve hastane kökenli kan izolatları arasında da ilk sırada gelmektedir. Yine NNIS 1995-2001 yılları arasında KNS'lerin nozokomiyal bakteriyemi etkenleri içine %30 oranı ile ilk sırada yer aldığını bildirmektedir (1, 123). Son yıllarda KNS'lerin klinik öneminin artmasının en önemli nedeni; intravasküler kateterler ve protezler gibi geçici veya kalıcı tıbbi cihazların çeşitli hasta gruplarında (yoğun bakım hastaları, prematüre yenidoğanlar, kanser ve transplant hastaları gibi bağışık yanıtı yetersiz hastalar) daha sık kullanılması ve buna paralel olarak bu fırsatçı patojenlerin etken olarak soyutlanma oranlarının artmasıdır (1, 3, 4, 7). Ayrıca bu bakterilerin hastane kökenli olmasına bağlı olarak antibiyotiklere karşı çoklu direnç özelliği göstermeleri, konunun önemini daha da arttırmaktadır (3, 7, 9, 16).

KNS'lerin neden olduğu enfeksiyonlar arasında; bakteriyemi, doğal ve yapay kalp kapağı endokarditi, damar içi kateter enfeksiyonları, serebrospinal şant enfeksiyonları, peritoneal diyalize bağlı peritonit, üriner sistem enfeksiyonları, deri enfeksiyonları, osteomyelit ve mediastinit, prostetik eklem enfeksiyonları, vasküler greft enfeksiyonları, pediatrik enfeksiyonlar ve oküler enfeksiyonlar sayılabilir (9, 17, 22, 25). KNS türleri genellikle yerel veya genel bağışık yanıtlarıyla ilgili sorunu bulunan, hastanede uzun süre yatma öyküsü olan, invaziv girişim yapılan ya da biyomedikal cihaz taşıyan kişilerde hastane ile ilişkili enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadırlar (1, 9, 27, 70). Uygulanan tıbbi aletlerle ilişkili KNS enfeksiyonlarının immünolojik ve elektron mikroskopik çalışmalarında,

bu bakterilerin yabancı cisim yüzeyine yapışmasını arttıran ekstrasellüler mukoid yapıda slime adı verilen bir madde ürettikleri saptanmıştır (23, 24, 28, 29). Günümüzde slime maddesinin KNS'lerin girişimsel tıbbi aletlere adherans ve kolonizasyonunda önemli rol oynadığı ve immün sistem üzerinde çeşitli etkileri olduğu kabul edilmektedir (19, 24, 42, 72). Birçok epidemiyolojik çalışmada slime üretimi ile KNS'lerin virulansı arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (28, 49, 50, 51, 122). Glikokaliks tabiatında ve mukopolisakkarit yapısında olan slime maddesi KNS'leri antibiyotiklerden, fagositozdan, degranülasyondan korur, kemotaksis ve opsonositofagositozu önler, nötrofillerin etkisini inhibe eder ve lenfosit aktivitesini azaltır. Bu etkileri sayesinde bakteriye virülans özeliği kazandırır (16, 31, 42, 47). İnvaziv KNS suşlarının büyük çoğunluğu slime faktör üretirler. Ancak normal florayı oluşturan KNS'ler de bu oran daha düşüktür (10, 49, 83).

İlk olarak 1972'de Bayston ve Penny, hidrosefali enfeksiyonu bulunan çocuk olguların serebrospinal sıvılarından izole edilen KNS'lerin, in vitro olarak yapışkan ekstrasellüler mukoid bir madde ürettiğini gözlediklerini bildirmişlerdir. Bayston ve Penny, KNS'lerin etken olduğu BOS şantı enfeksiyonlarının patogeneğinde bu olayın önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir (82). 1979 yılından itibaren Christensen ve arkadaşları bu konuda çalışmaya başlamışlar ve ilk olarak damar içi kateterlerle sepsis birlikteliği gösteren olgular üzerinde epidemiyolojik araştırma yapmışlardır. Toplanan örneklerin araştırılması sırasında TSB'de (tripticase-soy-broth) KNS'lerin bazı suşlarının kültür dibi duvarını kaplayan yapışkan bir film tabakası olan slime ile kaplandığını gözlemlemişlerdir ve bu olgulardan izole edilen KNS'lerin saprofit suşlardan daha çok slime ürettiğini belirlemişlerdir (28, 124). 1981 yılında Peters ve arkadaşları damar içi kateterlerde bakteri adhezyonu ve mikrobiyal kolonizasyonu elektron mikroskobu ile ortaya koymuşlardır (125). 1983 yılında Christensen ve arkadaşları iki hayvan modelinde (birisi fare, birisi maymun olmak üzere) tıbbi aletlerle gelişen enfeksiyonlar üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmalar KNS'lerle gelişen enfeksiyonlarda konakçıdaki yabancı cisimlerin predispozan bir faktör olarak önemini ortaya koymuştur (126). Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda; 1983 yılında Marrie ve arkadaşları periton diyaliz kateterlerinde, 1984 yılında Franson ve arkadaşları ile Marrie ve arkadaşları damar içi kateterlerde ve yine 1984 yılında Marrie ve arkadaşları ile Peters ve arkadaşları pacemakerlerde bakteri adhezyonu ve mikrobiyal kolonizasyonu göstermişlerdir (127-130). 1987 yılında Christensen ve arkadaşları slime maddesinin bir virülans faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (83).

1982 yılında Christensen ve arkadaşları slime yapan KNS'lerin kültür tüplerinde bir film tabaka oluşturduğunu saptayarak kalitatif tüp yöntemini geliştirmişlerdir (28). 1985 yılında yine Christensen ve arkadaşları slime yapımını kantitatif olarak belirlemek amacıyla

plastik yüzeylere yapışan KNS filmlerinin optik yoğunluğunun ölçümüne dayanan spektrofotometrik yöntemi önermişlerdir (37). 1989 yılında ise Freeman ve arkadaşları slime yapımını belirlemek amacıyla Kongo Kırmızılı Agar yöntemini geliştirmişlerdir (131). KNS'lerdeki slime yapım özelliği, transmisyon elektron mikroskobisi, mannoz-spesifik lektin aglütinasyon testi ve spektrofotometrik yöntemlerle gösterilebilmekle beraber, en çok standart cam tüp, Christensen, Kongo Kırmızılı Agar ve mikrodilüsyon pleyt yöntemleri kullanılmaktadır (16, 23, 24, 98). Bazı araştırmacılar standart tüp yöntemi ile slime yapımının değerlendirilmesinin subjektif olduğunu ve güvenilir olmadığını, spektrofotometrik yöntemin ise subjektif değerlendirmeyi ortadan kaldırdığını ancak rutin kullanımda hem güç hem de maliyeti yüksek bir yöntem olduğunu ortaya koymuşlardır (19, 23, 24, 37). Buna karşılık Woznicova ve arkadaşları Kongo Kırmızılı Agar yönteminin duyarlılığını %85, özgüllüğünü %99 olarak bulmuşlardır (132). Nourizadeh ve arkadaşları, Akyar ve arkadaşları, Arabacı ve arkadaşları, Gürdoğan ve arkadaşları ve Erkmen; Kongo Kırmızılı Agar yöntemini diğer yöntemlerle uyumlu ve kolay uygulanabilen bir yöntem olarak bildirmişlerdir (4, 23, 39, 133, 134).

Yapılan çeşitli çalışmalarda KNS'lerdeki slime pozitiflik oranı %8-80 arasında bildirilmiştir (23). Değişik çalışmalarda bildirilen slime faktör pozitiflik oranı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Değişik çalışmalarda bildirilen slime faktör pozitiflik oranı.

YIL	ARAŞTIRMACI	ÖRNEK	SAYI	YÖNTEM	POZİTİFLİK YÜZDESİ (%)
1988	Pfaller ve ark (135)	Kan/steril vücut sıvıları	135	Tüp/spektrofotometrik	71
1985	İshak ve ark (32)	Kan	27 (14; patojen, 13; kontaminant)	Christensen	92.8 23.0
1986	Davenport ve ark (136)	Çeşitli klinik örnekler	588	Christensen	64
1987	Diaz-Mitoma (137)	Ventrikülo peritoneal şant	19	Christensen	57.8
1987	Younger (138)	BOS	85 (5; patojen, 34; kontaminant)	Mikrodilüsyon pleyt	88 61
1990	Kotilainen (139)	Çeşitli klinik örnek	64	Tüp yöntemi	53
1992	Jones (146)	Kan	251	Christensen	46
1993	Woznicova (132)	Kan	212	Kongo Kırmızılı Agar	13
1993	Norizadeh ve ark (133)	Çeşitli klinik örnek	100	Mikrodilüsyon pleyt Standart tüp Christensen Kongo Kırmızılı Agar	49 53 53 50
1995	Sünbül ve ark (49)	Subklavian kateter	16	Tüp yöntemi	75
1995	Günaydın ve ark (10)	Çeşitli klinik örnek	74	Standart tüp	18.9
1995	Makhija ve ark (13)	Çeşitli klinik örnek	101	Christensen	42.5
1996	Fındık ve ark (50)	Çeşitli klinik örnek	100	Christensen	37
1997	Aygen ve ark (19)	kateter	54	Standart tüp	29.6
1997	Aydınlı ve ark (14)	Çeşitli klinik örnek	131	Kongo Kırmızılı Agar	47
1997	Alba-Sauviat ve ark (141)	Kan	43	Standart tüp	79.1
1997	Arda (24)	Çeşitli klinik örnek	50	Standart tüp/Spektrofotometrik	60
1997	Demirci ve ark (6)	Çeşitli klinik örnek	63(31; patojen, 32; kontaminant)	Standart tüp	61 44
1997	Yazgı ve ark (31)	Çeşitli klinik örnek	176	Standart tüp	28.9
1998	Akyar ve ark (4)	Çeşitli klinik örnek	100	Kongo Kırmızılı Agar Standart tüp Christensen	43 42 42
1999	Kostakoğlu ve ark (143)	Çeşitli klinik örnek	119	Kongo Kırmızılı Agar	8.4
1999	Gürdoğan ve ark (39)	Kan	100	Standart tüp Mikrodilüsyon pleyt Christensen Kongo Kırmızılı Agar	63

Tablo 5 (devam): Değişik çalışmalarda bildirilen slime faktör pozitiflik oranı.

1999	Hilmioğlu ve ark (45)	Çeşitli klinik örnek	212	Kongo Kırmızılı Agar Standart tüp Christensen	42 42.9 45.8
2000	Aktaş ve ark (122)	Çeşitli klinik örnek	71	Kongo Kırmızılı Agar Standart tüp Christensen	59.1 52.1 42.2
2000	Özgüneş ve ark (11)	Çeşitli klinik örnek	50	Christensen Kongo Kırmızılı Agar	22 18
2003	Erkmen (23)	Çeşitli klinik örnek	120	Kongo Kırmızılı Agar Standart Tüp	40.8
2005	Fidan ve ark (5)	Çeşitli klinik örnek	50	Standart tüp	60
2005	Çelik ve ark (34)	Burun sürüntüsü	81	Kongo Kırmızılı Agar	65.4
2006	Öztürk (71)	Çeşitli klinik örnek	63	Standart tüp/Mikrodilüsyon pleyt	58.7
2007	Nayak ve ark (155)	Korneal sürüntü	132	Christensen/Kongo Kırmızılı Agar	43.2
2008	Yıldırım ve ark (16)	Çeşitli klinik örnek	90	Kongo Kırmızılı Agar Makro tüp Mikro pleyt	84.4 75.6 75.6

Christensen ve arkadaşları 1982 yılında yaptıkları çalışmada intravasküler kateterlerle sepsis birlikteliği bulunan olguların kan örneklerinden izole edilen KNS'lerin %63'ünde slime pozitifliği saptamışlardır. Aynı çalışmada hastane personelinden alınan deri ve burun sürüntülerinden izole edilen KNS suşlarında slime varlığı %39 oranında saptanmıştır (28).

Pfaller ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tüp ve spektrofotometrik olarak her iki yöntemle KNS'lerde %71 oranında slime oluşumu saptamışlardır (135).

İshak ve arkadaşları 1985 yılında yaptıkları bir çalışmada hastanede yatan hastalarda septisemiye yol açan KNS'ler ile slime üretimi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu amaçla 27 kan kültürü ve 27 hastane dışı kişilerden alınan deri sürüntü örneği çalışma kapsamına alınmış ve slime üretimini tespit etmek için Christensen yöntemi kullanılmıştır. Araştırmacılar 27 kan kültürü örneğinin 14'ünü patojen, 13'ünü kontaminasyon olarak kabul etmişler ve patojen kabul edilen 14 KNS suşunun 13'ünde, kontaminant kabul edilen 13 suşun 3'ünde, deri sürüntü örneklerinden izole edilen 27 suşun ise 4'ünde slime oluşumu saptamışlardır (32).

Davenport ve arkadaşları 1986 yılında KNS'lerin yol açtığı önemli enfeksiyonların göstergesi olarak slime testinin önemi üzerine bir çalışma yapmışlardır. Slime yapımını göstermek için Christensen'in tüp yöntemini kullanmışlardır. Çalışma kapsamında toplam 588 KNS suşunu incelemişlerdir. Bunların 374'ünü (%64) slime pozitif, 214'ünü (%36) slime

negatif olarak bulmuşlardır. Slime pozitiflik oranını kan örneklerinde %67, steril örneklerde %51, steril olmayan örneklerde ise % 68 olarak tespit etmişlerdir (136).

Diaz-Mitoma ve arkadaşları 1987 yılında yaptıkları çalışmada ventriküloperitoneal şanlı hastaların kültürlerinden izole ettikleri 19 KNS suşunu slime oluşturma yönünden incelemişlerdir. Slime oluşumunu araştırmak için Christensen'in tüp yöntemini kullanmışlardır. Çalışmada KNS suşlarının 11'i slime pozitif, 8'i slime negatif olarak tespit edilmiştir. Uygun tedaviye rağmen slime pozitif olan hastaların tedavisinin daha uzun sürdüğü saptanmıştır. KNS'lerin medikal aletlere bağlı enfeksiyonların %36-80'inin etkeni olduğu sonucuna varılmıştır (137).

Younger ve arkadaşları 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada BOS kültüründen izole ettikleri KNS'lerde slime oluşumunu mikrodilüsyon pleyt yöntemiyle araştırmışlardır. Çalışmada BOS örneklerinden izole ettikleri 85 KNS suşunun 51'ini patojen, 34'ünü kontaminasyon olarak değerlendirmişler ve patojen olarak değerlendirilen suşların %88'ini, kontaminasyon olarak değerlendirilenlerin ise %61'ini slime pozitif olarak saptamışlardır (138).

Kotilainen 1990 yılında yaptığı bir çalışmada, erişkin septisemili hastalardan izole ettiği KNS suşlarının slime oluşturma özelliğini standart tüp yöntemiyle incelemiş ve 64 KNS suşunun 34'ünü (%53) slime pozitif olarak bulmuştur (139).

Mehda ve arkadaşları 1991 yılında yaptıkları çalışmada izole ettikleri KNS'lerde %45 oranında slime pozitifliği saptamışlardır (140).

Nourizadeh ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri Koagülaz-negatif 100 stafilokok (KNS) ve koagülaz-pozitif 50 stafilokok (KPS) suşunda mikrodilüsyon pleyt, standart tüp, Christensen ve Kongo Kırmızılı Agar yöntemleriyle slime faktör yapım sıklığını incelemişlerdir. Çalışmada dört yöntemle de KPS suşlarından hiçbirinde slime faktör yapımı saptanmamıştır. Yüz KNS suşunda mikrodilüsyon pleyt yöntemiyle %49, Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle %50, Christensen ve standart tüp yöntemleriyle ise %53 oranlarında slime faktör yapımı belirlenmiştir. Slime pozitiflik oranları bakımından dört yöntem arasında anlamlı fark saptanmamıştır (133).

Sünbül ve arkadaşlarının 1995 yılında çeşitli klinik tanılarla izlenen hastalarda subklavian kateter kültür sonuçlarının değerlendirilmesine yönelik yaptıkları çalışmada 36 hastadan alınan subklavian kateter kültür sonuçları incelenmiştir. Çalışma kapsamına kontrol grubu olarak sağlıklı 30 bireyin burun kültürlerinden izole edilen stafilokok suşları da dahil edilmiştir. Kateter kültürü yapılan 36 hastadan 18'inde kültürde stafilokok üremiş olup bunlardan 2'si *S. aureus*, 16'sı ise KNS olarak tanımlanmıştır. KNS suşlarının %75'i slime

pozitif olarak saptanmıştır. Buna karşın kontrol grubundaki 30 vakanın 10'unda KNS izole edilmiş ve bunların yalnızca % 30'u slime pozitif bulunmuştur. İki grup arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir (49).

Makhija ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 101 KNS suşunu slime üretimi açısından incelemişlerdir. Slime üretimini saptamak için Christensen metodunu kullanmışlardır. Çalışma kapsamına alınan tüm suşların 43'ünü (%42.5) slime pozitif olarak saptamışlar ve KNS'lerin patojenitesini belirlemek için laboratuvarlarda rutin olarak slime üretiminin saptanması gerektiğini belirtmişlerdir (13).

Fındık ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada eksuda, idrar, kulak akıntısı ve ejekülat gibi çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100 KNS suşunu çeşitli karbonhidratlara olan etkilerine göre tiplendirmişler ve Christensen'in tüp metoduyla slime varlığını araştırmışlardır. Çalışmada 34 yatan hastanın 23'ünde ve 66 poliklinik hastasının 14'ünde olmak üzere suşların %37'sinde slime pozitifliği saptanmış ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (50).

Aygen ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada 54'ü patojen, 29'u enfeksiyon etkeni olmayan toplam 83 KNS suşunda yapışma (adherans) ve slime yapımı araştırılmıştır. Slime yapımını saptamada standart tüp yöntemi, KNS'lerin adheransını araştırmada ise Christensen ve arkadaşları tarafından tanımlanan spektrofotometrik metod uygulanmıştır. Patojen suşların %37'sinin adheran, %29.6'sının slime pozitif olduğu, kontrol suşlarının ise %10.3'ünün adheran, %10.3'ünün ise slime pozitif olduğu saptanmıştır. Adherans ve slime yapımı açısından enfeksiyon etkeni olan KNS suşları ile kontrol suşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Adherans ve slime pozitifliğinin birlikte saptandığı suşların daha patojen olduğu ve adheran suşların adheran olmayanlara göre daha fazla slime ürettiği belirlenmiştir. Adherans, tüm bakteriyel enfeksiyonların patogenezinde ilk adım olup slime yapımının kanıtı olarak kabul edilmektedir. Adherans ve slime yapımının KNS'lerde patojenliği belirlemede önemli yardımcı testlerden olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Alba-Sauviat ve arkadaşları 43 patojen KNS suşunda tüp metodu ile slime pozitifliğini %79.1, adheransı %81.4 bulmuşlardır (141).

Aydınlı ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada değişik klinik örneklerden etken olarak izole edilen KNS suşlarının slime oluşturma sıklığı Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışma kapsamında 105 (%80) yara sürüntüsü, 21 (%16) kateter uygulanan hastalardan alınan kan ve 5 (%4) idrar örneğinden izole edilen toplam 131 KNS suşu incelenmiştir. Yara örneklerinden izole edilen KNS'lerin 45'inde (%43), kandan

izole edilenlerin 12'sinde (%57) ve idrar örneklerinden izole edilenlerin tamamında (%100) slime varlığı saptanmış olup suşların tümünde slime pozitif KNS oranı %47 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak çalışma kapsamına alınan suşlarda slime pozitifliği oldukça yüksek oranda saptanmış ve etken KNS suşlarının slime üretip üretmediklerinin klinisyenlere bildirilmesinin gerekli olduğu kanısına varılmıştır (14).

Yazgı ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 240 stafilokok suşu çeşitli testlere tabii tutularak tür düzeyinde tanımlanmış ve tüm suşlarda Protein A ve slime varlığı araştırılmıştır. Stafilokok suşlarının 64'ü *S. aureus*, 165'i *S. epidermidis* ve 11'i *S. saprophyticus* olarak tanımlanmıştır. Slime faktör varlığını saptamada standart tüp metodu, Protein A varlığını saptamada ise koagülünasyon yöntemi kullanılmıştır. KNS'lerin hiçbirinde Protein A tespit edilememiştir. Buna karşın 64 *S. aureus* suşunun 38'inde (%59.4) Protein A bulunduğu görülmüştür. 176 KNS suşunun 51'inde (%28.9) slime faktör pozitif bulunmuş olup bu suşların 50'si *S. epidermidis*, 1'i ise *S. saprophyticus* olarak belirlenmiştir. *S. aureus* suşlarının hiçbirinde slime faktör saptanmamıştır. Slime faktör en sık vajinal sürüntü (%42.8) ve kan (%38.7) kültürlerinden izole edilen suşlarda saptanmıştır (31).

Arabacı ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları çalışmada rastgele seçilen 100 KNS suşunda slime faktör yapımını dört farklı yöntemle araştırmışlardır. Standart tüp, Kongo Kırmızılı Agar, Christensen ve mikrodilüsyon pleyt yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Yöntemlere göre slime oranları sırasıyla %12, %12, %14, %15 olarak saptanmış olup, yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak rutin laboratuvar işlemleri arasına alınabilme yönünden en uygun test olarak Kongo Kırmızılı Agar yöntemini önermişlerdir (134).

Songur ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100 KNS suşunun, farklı inkübasyon ortamlarında slime oluşturma özellikleri standart tüp yöntemiyle hem cam hem de plastik tüplerde incelenmiştir. İncelenen 100 KNS suşunun 37'si değişik oranlarda slime oluştururken, yalnızca dokuz suшта her inkübasyon ortamında çok güçlü slime oluşumu gözlenmiştir. Plastik yüzeylerin KNS'lerin slime yapma yeteneğini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Farklı inkübasyon ortamları karşılaştırıldığında, aerobik ve %5-10 karbondioksitli ortamların yaklaşık aynı etkiyi oluşturdukları, ancak anaerobik ortamın slime oluşumunu anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır (142).

Kostakoğlu ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada 94'ü metisiline dirençli suş (MRS), 25'i metisiline duyarlı suş (MSS) olmak üzere toplam 119 stafilokok suşunda slime faktör varlığını araştırmışlardır. Slime faktör yapımının Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle araştırıldığı bu çalışmada 9 (%9.5) MRS, 1 (%4) MSS olmak üzere toplam 10 (%8.4) suшта

slime yapımı saptanmıştır. Slime pozitif stafilokokların cerrahi birimlerde yoğunlaştığı, izole edilen materyallerin ise kan, burun ve yara sürüntüsü olduğu tespit edilmiştir (143).

Hilmioğlu ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen 212 KNS suşunun slime faktör üretimini Kongo Kırmızılı Agar, Christensen ve standart tüp yöntemleriyle araştırmışlardır. Yöntemlere göre slime faktör üretimini sırasıyla 89 (%42.0), 91 (%42.9) ve 97 (%45.8) olarak tespit etmişler ve slime üretiminin saptanmasında Kongo Kırmızılı Agar yöntemini en kolay uygulanabilir yöntem olarak bulmuşlardır (45).

Aktaş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 71 KNS suşunun slime faktör üretimini Kongo Kırmızılı Agar, standart tüp ve Christensen yöntemleriyle araştırmışlar ve bu üç yöntemi karşılaştırmışlardır. Çalışmaya alınan 71 KNS suşunun 42'sinin Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle, 37'sinin standart tüp yöntemiyle, 30'ununda Christensen yöntemiyle slime pozitif olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak Kongo Kırmızılı Agar yönteminin diğer iki yöntemle göre, standart tüp yönteminin de Christensen yöntemine göre daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (122).

Delialioğlu ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 327 adet KNS suşunu beta-laktamaz aktivite, çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ve slime oluşturma özellikleri açısından incelemişlerdir. KNS suşlarında başta penisilin ve metisilin-oksasilin olmak üzere birçok antibiyotiğe karşı yüksek oranda direnç saptamışlardır. Çalışmada glikopeptit antibiyotiklerden teikoplanine az da olsa dirençli suşların bulunduğu, vankomisine ise direnç olmadığı belirlenmiştir. Klinik tablo ile uyumlu olarak izole edilen KNS suşlarında Christensen metodu ile slime oluşturan suşların oranı %40, uyumsuz olarak izole edilenlerde ise bu oran %25,7 olarak saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (2).

Biz de çalışmamızda Kongo Kırmızılı Agar yöntemini kullandık. Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 112 KNS suşunun 46'sında (% 41.1) slime faktör pozitif saptandı. Slime faktör pozitiflik oranı sırasıyla; kan örneklerinde %34.7, yara örneklerinde %59.1, kateter örneklerinde %66.6, balgam örneklerinde %66.6, periton diyaliz sıvısı örneğinde %100, idrar ve sperm örneklerinde ise % 0 olarak bulunmuştur. Slime pozitifliğinde en yüksek oran kateter, balgam ve periton diyaliz sıvısı kültürlerinden izole edilen suşlarda saptanmış olmakla beraber, bu örneklerin sayısı az olduğu için elde edilen yüksek istatistiksel oranın yanıltıcı olabileceğini ve bu nedenle daha çok sayıdaki örnek ile doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz.

KNS'ler antibiyotiklere gösterdikleri direnç nedeniyle günümüzde önemi gittikçe artan patojenler olarak dikkate alınmaya başlanmıştır (3). Çeşitli çalışmalarda, KNS'lerde slime pozitifliğinin artan direnç ile korelasyon gösterdiği bildirilmiş, slime faktörünün mikroorganizmaları çevreleyen bir bariyer oluşturarak bu yolla antibiyotiklere direnç geliştiği savunulmuştur (4, 6, 19, 24, 39). Yapılan çalışmalarda slime üreten KNS türlerinin etken olduğu enfeksiyonların sağaltımında etkenin eradikasyonunun güç olduğu bildirilmiştir. Genellikle prostetik araç taşıyan bu enfeksiyonların sağaltımında antibiyotiğe ek olarak prostetik aletin çıkarılması sağaltım başarısını arttırmıştır (19, 24, 49, 51, 144) Ancak slime yapımı ile antibiyotik direnç arasında ilişki olmadığını belirten yayınlarda bulunmaktadır (19, 10, 39).

Sheth ve arkadaşlarının, kateter varlığında slime üreten ve üretmeyen KNS suşlarında nafsilin duyarlılığını araştırdıkları çalışmada, kateter olsun veya olmasın, slime üretsün veya üretmesin tüm KNS'lerde MİK değerlerini benzer bulmuşlardır. Ancak slime üreten KNS suşlarının kateter yokluğunda MBK değerleri benzer iken, kateter varlığında MBK değerlerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (33).

Venditti ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada nötropenik hastalardan elde edilen KNS suşları arasında gentamisin direncini slime üretenlerde daha yüksek bulmuşlardır (145).

Deighton ve arkadaşları slime üretimi ile gentamisin ve tobramisin dahil birçok antibiyotiğe karşı direnç oluşumu arasında ilişki bulmuşlardır (8).

Kotilainen ve arkadaşları slime pozitif suşlarda MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerinin slime negatif suşlardan daha yüksek olduğunu ve birçok antibiyotiğe direnç gösterdiklerini bildirmişlerdir (30).

Boussard ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptıkları çalışmada slime negatif KNS'lerin test edilen bütün antibiyotiklere duyarlı olduğu saptanırken, slime pozitif KNS'lerin en az 7 antibiyotiğe direnç gösterdikleri tespit edilmiştir (46).

Jones ve arkadaşlarının çalışmasında ise slime pozitif ve negatif KNS suşlarında metisiline direnç açısından anlamlı fark bulunmamıştır (146).

Kiraz 1993 yılında yaptığı çalışmada slime oluşumunu araştırmak için mikrodilüsyon pleyt ve cam tüp yöntemlerini kullanmış, slime üretimine anaerop şartların ve subinhibitör konsantrasyonlarda sefalotin, seftriakson ve vankomisin etkisini araştırmıştır. Mikrodilüsyon pleyt ve cam tüp yöntemlerinin, slime oluşumunu tespit etmede uygunluk gösterdiğini bildirmiştir. Aerop ortamda slime oluşturabilen KNS'lerin anaerop ortamda bu özelliklerini kaybettiklerini, subinhibitör konsantrasyonlarda sefalotin, seftriakson ve vankomisin slime

oluşumunu azalttıklarını ancak vankomisin bu yönden diğer ilaçlara göre daha az etkin olduğunu bulmuştur (7).

Sultan ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada çoğu kan kültürlerinden izole edilen 14 slime pozitif ve 14 slime negatif KNS suşunun çeşitli antibiyotiklere (vankomisin, sefazolin, siprofloksasin, eritromisin, tetrasiklin, imipenem, sefalekssin, mupiroksisin, tobramisin, seftriakson, rifampisin) duyarlılıklarını karşılaştırmışlardır. KNS'lerin slime faktör yapımını ise Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle test etmişlerdir. Slime pozitif 14 KNS suşundan 2'si sefazolin ve siprofloksasine, 3'ü eritromisin, tetrasiklin ve imipeneme, 4'ü sefaleksine, 6'sı mupiroksisin, tobramisin ve seftriaksona ve 7 tanesinde rifampisine dirençli bulunmuştur. Slime negatif KNS'lerin hepsi mupiroksine duyarlı bulunurken 1'i tobramisin ve siprofloksasine, 2'si tetrasiklin ve sefazoline, 3'ü rifampisin ve imipeneme, 4'ü sefalekssin ve seftriaksona, 6'sı eritromisine dirençli bulunmuştur. Araştırmalarının sonucunda slime pozitif ve slime negatif suşların antibiyotik duyarlılığı karşılaştırıldığında, KNS'lerin tümü vankomisine duyarlı bulunurken, slime pozitif suşların mupiroksisin, tobramisin ve rifampisine belirgin olarak daha dirençli, eritromisine ise daha duyarlı olduklarını saptamışlardır (147).

Yalçın ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları çalışmada yara yeri enfeksiyonlarından izole edilen 239 stafilokok suşunu çalışma kapsamına almışlar ve bu suşların 22 antibiyotiğe karşı duyarlılıklarını disk diffüzyon yöntemiyle araştırmışlardır. Çalışmada 239 stafilokok suşunun %54.8'ini *S. aureus* oluştururken, %45.22'sini KNS'ler oluşturmuştur. KNS'ler için netilmisin, ofloksasin, amoksisilin-klavulanat, siprofloksasin, sefotaksim, sulbaktam/ampisilin en etkili antibiyotikler olarak saptanırken, penisilin G, ampisilin, amoksisilin ve tetrasiklin en az etkili antibiyotikler olarak saptanmıştır (148).

Günaydın ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 74 KNS suşunda hem slime yapımı ve antibiyotik direnci arasındaki ilişkiyi araştırmışlar hem de slime pozitif ve negatif suşları betalaktamaz yapımı ile metisilin direnci yönünden karşılaştırmışlardır. Slime faktör araştırılmasında tüp adherans yöntemi kullanılmış ve tüm KNS suşlarının ampisilin, ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanat, sefazolin, sefalotin, seftriakson, klindamisin, siprofloksasin, norfloksasin, penisilin, rifampisin, kotrimoksazol, vankomisin, gentamisin, eritromisin ve metisiline karşı duyarlılığı araştırılmıştır. Çalışmada 74 KNS suşunun 14'ü (%18.9) slime pozitif olarak saptanmıştır. Slime yapımı ile metisilin direnci veya betalaktamaz yapımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Slime pozitif tüm suşların gentamisin ve rifampisine dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. Slime pozitif suşların gentamisin, rifampisin, norfloksasin ve

siprofloksasin direnci slime negatif suşlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (10).

Elçi ve arkadaşları, 1996 yılında yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 92 KNS suşunu slime oluşumunu saptamak ve antibiyotik direncini araştırmak için incelemiştir. Slime pozitiflerin antibiyotiklere slime negatiflere oranla daha dirençli olduğunu saptamışlardır (149).

Arda 1997 yılında KNS'lerin slime yapımı ve antibiyotik duyarlılıklarını araştırdığı bir çalışmada intravenöz kateterlerden izole edilen 29, periton diyaliz sıvılarından izole edilen 14 ve BOS şanti bulunan olgulardan izole edilen 7 KNS suşunu incelemiştir. Kontrol grubu olarak hastane personeli dışındaki bireylerden raslantısal olarak alınan deri sürüntülerinden izole edilen 50 KNS suşunu çalışmaya dahil etmiştir. Slime yapımını standart tüp ve mikrodilüsyon pleyt yöntemleriyle, antibiyotik duyarlılıklarını ise agar dilüsyon yöntemiyle çalışmıştır. Çalışma grubundaki 50 KNS suşunun 30'unda (%60), kontrol grubundaki 50 KNS suşunun 6'sında (%12) slime faktör pozitif saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Slime yapımını tespit etmek için kullanılan her iki yöntem sonuçlarının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada KNS suşlarının penisilin, amoksisilin/klavulonik asit, sefazolin, metisilin, rifampisin, klindamisin, ofloksasin, vankomisin ve teikoplanine karşı duyarlılıkları araştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubunda tüm KNS suşları vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Genel olarak slime pozitif suşların direnç oranları slime negatif suşlardan yüksek saptanmış olmasına karşın slime oluşumu ile antibiyotik direnç oranları ve MİK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (24).

Demirci ve arkadaşları 1997 yılında KNS'lerde slime faktör pozitifliği ve antibiyotik direnci arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada çeşitli klinik materyallerden hastalık etkeni olarak izole edilen 31, kontaminant olarak izole edilen 32 olmak üzere toplam 63 KNS suşunu incelemiştir. Slime yapımı için tüp yöntemini, antibiyotik duyarlılığı için disk diffüzyon yöntemini kullanmışlardır. Etken olarak izole edilen KNS'lerde %61, kontaminant olarak izole edilenlerde %44 oranında slime pozitifliği saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan antibiyotik (penisilin, ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit, metisilin, sefazolin, seftriakson, gentamisin, eritromisin, klindamisin, siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ve vankomisin) duyarlılık deneylerinde slime pozitif ve slime negatif suşlarda gentamisin direnci %94, %20 oranlarında belirlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kullanılan diğer antibiyotiklerde, slime pozitif suşlarda slime negatif suşlara göre daha yüksek direnç görülmesine karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (6).

Kapuağası ve arkadaşlarının, 1997 yılında çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada 107 stafilokok suşu incelenmiştir. İncelenen suşların %53'ü (57/107) koagülaz pozitif stafilokok, %47'si ise (50/107) koagülaz negatif stafilokok olarak tanımlanmıştır. Koagülaz pozitif suşların %35'i metisiline dirençli iken, KNS'lerin %50'si metisiline dirençli olarak bulunmuştur (54).

Akyar ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları çalışmada KNS'lerde slime faktör yapımını üç farklı yöntemle araştırmış, tür tayini ve antibiyotik duyarlılıklarını incelemiştir. Bu amaçla çeşitli klinik örneklerden (idrara, kan, cerrahi yara, püye, göz ve burun sürüntüsü) izole edilen 100 KNS suşunun slime faktör yapımı, standart tüp, Christensen ve Kongo Kırmızılı Agar yöntemi kullanılarak tespit edilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. 100 KNS suşunda standart tüp yöntemiyle %42, Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle %43, Christensen yöntemiyle %42 oranında slime faktör üretimi saptanmıştır. Yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen Kongo Kırmızılı Agar yöntemi daha pratik ve erken sonuç verdiği için en uygun yöntem olarak tespit edilmiştir. Kandan izole edilen 30 suşun 15'inde, yara sürüntüsünden izole edilen 22 suşun 10'unda, idrardan izole edilen 20 suşun 9'unda püyeden izole edilen 10 suşun 4'ünde, kandan izole edilen 10 suşun 5'inde slime faktör yapımı saptanmıştır. İzole edilen KNS'lerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları (penisilin, sulbaktam/ampisilin, seftazidim, seftriakson, sefotaksim, sefuroksim, ofloksasin, metisilin, vankomisin, tobramisin, imipenem, meropenem) NCCLS standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış ve suşların tümü vankomisine duyarlı olarak bulunmuştur. En yüksek direnç penisilin (%50), en düşük direnç imipenem ve meropenem (%3) olarak belirlenmiştir. Slime pozitif suşların penisilin, sulbaktam/ampisilin, tobramisin ve seftaksim direnci slime negatiflerle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptanmıştır (4).

Souli ve Giamarellou'nun yaptıkları çalışmada; KNS'lerde slime tabakasının varlığında perfloksasin, teikoplanin ve vankomisin etkilerinde dikkate değer şekilde sırasıyla %30, %52 ve %63 oranında azalma, rifampinde en düşük olmak üzere (%0,99) klindamisin, kloksasilin, amoksisilin/klavulanik asit, imipenem, siprofloksasin sefpirom, roksitromisin ve fusidik asit etkilerinde ise az miktarda (<%15) azalma görülmüştür (150).

Demirci ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları araştırmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli 58 KNS suşunun betalaktam yapısında olmayan antibiyotiklere karşı direnç durumlarını araştırmışlardır. Bu araştırmada antibiyotik duyarlılık testi için NCCLS standartları doğrultusunda disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Araştırılan 58 suşa

gentamisine %56.8, tetrasikline %68.9, klindamisine %60.3, siprofloksasine %43.1, trimetoprim-sülfametoksazole %41.3 oranlarında direnç görülmüştür. Vankomisine dirençli suş saptanmamıştır (151).

Öğünç ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 124 KNS suşunun oksasilin, vankomisin, gentamisin, amikasin, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, rifampin, ofloksasin ve siprofloksasine direnç özelliklerini, Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle araştırmışlar ve KNS suşlarının %43.5'ini metisiline dirençli bulmuşlardır. Metisiline dirençli KNS suşlarının, metisiline duyarlı olanlara göre antibiyotiklere daha fazla dirençli olduklarını saptamışlardır. Çalışmada rifampin ve vankomisine direnç saptanmamıştır (115).

Gürdoğan ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada kan kültürlerinden izole edilen KNS'lerde slime yapımını ve slime yapımı ile antibiyotik duyarlılık arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Araştırmacılar kan kültürlerinden izole edilen 100 KNS suşunda standart tüp, Christensen, mikrodilüsyon pleyt ve Kongo Kırmızılı Agar yöntemi ile slime yapımını araştırmış ve yöntemler arasında özgüllük ve duyarlılık açısından anlamlı istatistiksel fark bulamamışlardır. Araştırmada Kongo Kırmızılı Agar yöntemi diğer yöntemlere kıyasla daha pratik, ekonomik ve daha kısa zamanda sonuç alınabilen bir yöntem olmasından dolayı rutin laboratuvarında kullanılabilecek en uygun yöntem olarak kabul edilmiştir. 100 suşun 63'ünde (%63) slime pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada 11 antibiyotiğin (sefepim, imipenem, meropenem, sefuroksim, vankomisin, teikoplanin, ofloksasin, siprofloksasin, amikasin, trimetoprim-sülfametoksazol, rifampin) duyarlılık ve MİK değerlerine bakılmıştır. Slime pozitifliği ve antibiyotik direnç ilişkisini araştırmak üzere slime pozitif ve slime negatif suşlarda her antibiyotik için MİK düzeyleri belirlenerek karşılaştırılmıştır. Slime pozitif suşlarda direnç oranları slime negatif suşlardan yüksek saptanmış ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (39).

Özgüneş ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve etken kabul edilen 50 KNS suşunu ve sağlıklı bireylerin burun kültürlerinden izole edilen 30 KNS suşunu slime pozitifliği ve antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla incelemişlerdir. Slime yapımını Christensen ve Kongo Kırmızılı Agar yöntemi ile antibiyotik duyarlılığını mikrodilüsyon yöntemi ile çalışmışlardır. Slime pozitiflik oranı etken olarak izole edilen KNS suşlarında Christensen ve Kongo Kırmızılı Agar yöntemleriyle sırasıyla %22 ve %18, kontrol grubunda ise her iki yöntemle %16.7 olarak saptanmıştır. İki yöntem ile elde edilen sonuçlar uyumlu bulunmuştur. Çalışmada KNS suşlarının vankomisin, teikoplanin, rifampisin ve metisiline karşı duyarlılıkları incelenmiştir.

Metisilin direnci etken KNS grubunda %82, kontrol grubunda ise % 10 olarak bulunmuş olup sadece kontrol grubunda slime yapımı ile metisilin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmaya alınan tüm KNS suşları vankomisine duyarlı bulunurken, etken KNS grubunda teikoplanine %8 oranında direnç saptanmıştır. Teikoplanine dirençli 4 KNS suşundan sadece biri slime pozitif olarak saptanmıştır. Sonuç olarak etken ve kontrollerden izole edilen KNS suşları karşılaştırıldığında slime yapımı ve antibiyotik direnç durumları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmış olup, bu duruma kontrol grubu içinde patojen suşlarla kolonizasyon riski olan hastane personelinin bulunmasının neden olabileceği düşünülmüştür (11).

Erkmen yaptığı çalışmada 120 KNS suşunu slime faktör üretimi ve antibiyotik duyarlılığı açısından incelemiştir. Slime faktör üretimi için standart tüp ve Kongo Kırmızılı Agar yöntemini, antibiyotik duyarlılığı için ise disk diffüzyon yöntemini kullanmıştır. Slime pozitifliği standart tüp yöntemiyle %39.2, Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle ise %40.8 olarak bulunmuş olup iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak Kongo Kırmızılı Agar yöntemi daha kolay uygulanabilen, çabuk sonuç veren ve kolay değerlendirilen ekonomik bir test olarak saptanmıştır. Çalışmada tüm suşların penisilin, vankomisin, teikoplanin, klindamisin, azitromisin, metisilin, siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ve gentamisinine karşı antibiyotik dirençlilik durumları araştırılmıştır. Genel olarak slime pozitif suşların slime negatif suşlara göre antibiyotiklere daha dirençli olduğu saptanmış olup gentamisin ve siprofloksasin direncinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (23).

Aral ve arkadaşlarının 2004 yılında, kronik sinüzit sebebiyle endoskopik sinüs cerrahisi geçiren hastaların maksillar ve etmoid sinüslerinden izole edilen KNS'lerin patojenitesi ve antibiyotik duyarlılığını araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada, 30 KNS suşunun 12'si slime pozitif, 18'i ise slime negatif bulunmuştur. KNS suşlarının %83.3'ü penisiline dirençli iken KNS'lerin tümü vankomisin ve teikoplanine duyarlı olarak bulunmuştur. Çalışmada gentamisin ve siprofloksasin direncinde slime pozitif ve negatif KNS'ler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya çıkarken, kronik sinüzitli hastalardan sık izole edilen KNS'lerin slime üretimi gibi patojenite testlerinin ve antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır (152).

Fidan ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada KNS'lerin slime (biyofilm) oluşumu ve siprofloksasinin slime üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla çeşitli klinik örneklerden izole edilen 50 KNS suşu incelenmiştir. Suşların 20'si kateter ucu, 10'u kan, 15'i yara ve 5'i idrar örneğinden izole edilmiştir. Slime oluşumu için Christensen ve mikropleyt

yöntemi kullanılmıştır. 50 KNS suşunun 30'unda (%60) slime oluşumu saptanmış olup siprofloksasinin slime oluşumunu inhibe ettiği belirlenmiştir (5).

Çelik ve arkadaşlarının 2005 yılında, sağlık çalışanlarının burunlarından izole edilen koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokoklarda metisilin direnci ile slime oluşumu arasında ilişki olup olmadığını irdelemek amacıyla yaptıkları çalışmada 118 stafilokok suşu kullanılmıştır. Çalışmaya alınan stafilokok suşunun 37'si *S. aureus*, 81'i KNS olarak tespit edilmiştir. KNS suşlarının 53'ü (%65.4) slime pozitif olarak saptanmıştır. Metisilin direnci slime pozitif KNS suşlarının 29'unda (%54.7), slime negatif KNS suşlarının ise 19'unda (%67.8) tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (34).

Öztürk 2006 yılında bakteri yüzey slime yapısındaki moleküllerin bakteri adheransı ve antibiyotik direncine etkisini araştırdığı çalışmasında 63 KNS suşunu incelemiştir. Slime yapımı standart tüp ve mikrodilüsyon pleyt yöntemiyle, antibiyotik duyarlılıkları ise disk diffüzyon yöntemi ve mikrodilüsyon sıvı yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 63 KNS suşunun 37'si (%58.7) slime pozitif olarak saptanmıştır. KNS suşlarının oksasilin, siprofloksasin, gentamisin, penisilin, rifampin, kloramfenikol, klindamisin ve eritromisine karşı duyarlılıklarına bakılmıştır. Slime oluşturma özelliği ile antibiyotik dirençleri arasındaki ilişkiye bakıldığında slime pozitif KNS suşlarının antibiyotik dirençlerinin slime negatiflere oranla daha yüksek olduğu saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (71).

Bozca ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 2005–2006 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 720 *Staphylococcus aureus* ve 1169 koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşunda metisiline direnç oranları 1 µg'lık oksasilin diski ile CLSI kriterlerine göre belirlenmiş, *S. aureus* suşlarının % 34'ü, KNS suşlarının % 56'sı ($p<0.001$) metisiline dirençli bulunmuştur (153).

Foka ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada pre-term yenidoğanların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen metisiline dirençli 132 KNS suşunu slime faktör üretimi açısından incelemiştir. Bütün metisilin dirençli KNS suşlarının %89'unu slime pozitif olarak saptamışlardır (154).

Nayak ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada bakteriyel keratit enfeksiyonu olan hastalardan izole ettikleri 132 KNS suşunu slime faktör yapımı, adherans ve antibiyotik duyarlılığı açısından incelemişler ve KNS suşlarını *S. epidermidis* olarak tanımlamışlardır. Slime faktör yapımı için Christensen ve Kongo Kırmızılı Agar yöntemini, adherans için kantitatif yöntem ve elektron mikroskopisi, antibiyotik duyarlılığı için disk diffüzyon yöntemini kullanmışlardır. Çalışma kapsamına alınan 132 KNS suşunun 57'si

(%43.2) slime pozitif, 75'i (%56.8) slime negatif olarak bulunmuştur. Slime pozitif suşların 27'sinde (%47.4) çoklu ilaç direnci saptanmışken, slime negatif suşların yalnızca 12'sinde (%16) çoklu ilaç direnci bulunmuştur. Adherans slime pozitif suşların 45'inde (%78.9), slime negatif suşların ise 12'sinde (%16) tespit edilmiştir. Sonuç olarak bakteriyel keratitlere neden olan *S.epidermis* suşlarındaki slime faktör üretiminin çoklu ilaç direncine yol açtığı saptanmış ve bu suşlarda slime üretiminin önemli bir virülans faktörü olduğu kabul edilmiştir. Yine bu tür olgularda kesin bir bakteriyel analiz için in-vitro olarak slime testinin yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (155).

Yıldırım ve arkadaşları, 2008 yılında KNS'lerde slime faktör üretiminin antibiyotik direnci ile ilişkisini saptamak amacıyla yaptıkları çalışmalarında çeşitli klinik örneklerden (idrara, kan, deri, apse, kateter, boğaz ve sıvı) izole edilen 90 KNS suşunu incelemiştir. Slime faktör üretiminin belirlenmesi için Kongo Kırmızılı Agar, makro tüp ve mikroplyt yöntemlerini kullanmışlardır. Antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde ise NCCLS kriterlerine uygun olarak disk diffüzyon testi ile çeşitli antibiyotiklerin (vankomisin, teikoplanin, oksasilin, penisilin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin, levofloksasin, norfloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ve nitrofurantoin) direnç durumları araştırılmıştır. Kongo Kırmızısı, makro tüp ve mikroplyt yöntemleriyle yapılan araştırmada sırasıyla, %84.4, %75.6, %75.6 oranlarında slime üretimi saptanmış olup bu üç yöntem arasında duyarlılık ve özgüllük açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Genel olarak slime pozitif suşların test edilen antibiyotiklere slime negatif suşlardan daha dirençli oldukları saptanmış olup, oksasilin, kloramfenikol ve levofloksasine dirençte slime pozitif ve negatif suşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Suşların hiçbirinde teikoplanin ve vankomisin direnci saptanmamıştır. Sonuç olarak slime faktör üretiminin antibiyotik dirençliliği üzerine etkili olduğu gözlenmiştir (16).

Yiğit ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 50 KNS suşu API STAPH tiplendirme sistemi kullanılarak sınıflandırılmış ve suşların 20'si (%40) metisiline dirençli olarak saptanmıştır (3).

Bizim çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 112 KNS suşu slime faktör üretimi ve antibiyotik duyarlılığı açısından incelendi. Slime faktör saptamak için, daha önceki çalışmaların sonuçlarından yola çıkılarak diğer yöntemlere göre daha ekonomik ve daha pratik olan, aynı zamanda daha hızlı sonuç alınmasını sağlayan Kongo Kırmızılı Agar yöntemi kullanıldı. İncelenen KNS suşlarının 46'sı (%41.1) slime pozitif olarak saptandı. Çalışmamızda CLSI kriterlerine uygun olarak Kirby-Bauer disk diffüzyon testi ile KNS suşlarının vankomisin, teikoplanin, sefoksitin, penisilin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin,

levofloksasin, norfloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ve nitrofurantoina direnç durumlarına bakıldı. Çalışmamızda slime pozitif suşların kloramfenikol, norfloksasin, sefoksitin ve levofloksasine slime negatif suşlara göre daha dirençli olduğu belirlendi ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Teikoplanin ve vankomisine karşı dirençli suşa rastlanmadı. Diğer antibiyotiklere direnç gösterme oranı ise slime pozitif suşlarda slime negatif suşlara göre daha yüksek saptanmakla beraber bu oran istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

KNS türlerinde metisilin direnci başta gelen direnç sorunudur. Çalışmamızda KNS'lerde metisilin direnci sefoksitin diski kullanılarak belirlendi ve 112 KNS suşunun 60'ı (%53.6) metisiline dirençli olarak saptandı. KNS'ler üzerinde yapılan duyarlılık çalışmalarında, *S. aureus* türlerinden daha yüksek metisilin direnci gösterdikleri belirlenmiştir. Nozokomiyal KNS suşlarının % 60'ı metisiline dirençli olarak tespit edilmiştir (3). Türkiye'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 1994 verilerine göre metisilin direnci koagülaz pozitif stafilocoklarda %32, koagülaz negatif stafilocoklarda ise %41 olarak bildirilmiştir (54). NNIS'in Aralık 2000 verilerine göre yoğun bakım ünitelerinden izole edilen KNS'lerin %75'i *S. aureus* suşlarının ise % 47'si metisiline dirençlidir (22). KNS'lerin metisilin direnci yıllara bağlı olarak artış göstermektedir. Metisilin dirençli suşların önemli bir özelliği de başta kinolonlar olmak üzere diğer antibiyotiklerde direnç göstermeleridir (10, 22, 25, 67, 113, 115, 156). Birçok çalışmada metisilin dirençli stafilocok enfeksiyonlarında vankomisine direnç saptanmadığı belirtilmiştir. Ancak koagülaz negatif stafilocokarda teikoplanine düşük düzeyli bir direnç gösterilmiştir (98). Çeşitli çalışmalarda KNS'lerde saptanan metisilin direnci Tablo 6 da gösterilmiştir. Çalışmamızda KNS'lerde saptanan metisilin direnç oranı literatürle uyumlu olarak değerlendirildi ve çalışmamızda metisiline dirençli tüm suşlar içinde vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmadı. Bazı çalışmalarda slime üretimi ile metisilin direnci arasında ilişki olduğu saptanmışken, bazı çalışmalarda da slime üretimi ile metisilin direnci arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda slime pozitif suşların %73,9'u, slime negatif suşların ise % 39.4 'ü metisilin dirençli olarak belirlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 6: Çeşitli çalışmalarda saptanan KNS'lerdeki metisilin direnci

Araştırmacılar	Direnç (%)
Gatterman ve Laufs (157)	42.0
Refsahl ve Andersen (158)	30.5
Günaydın ve ark (10)	37.8
Akyar ve ark (4)	30.0
Mamal ve ark (159)	66.3
Arda (24)	54.0
Kapuağası ve ark (54)	50.0
Öğünç ve ark (115)	43.5
Demirci ve ark (6)	28.5
Özgüneş ve ark (11)	82.0
Erkmen(23)	50.0
Çelik ve ark (34)	59.3
Doğan ve ark (160)	54.2
Barçın (71)	57.1
Karaca ve ark (107)	62.0
Çolak ve ark (15)	45.6
Yiğit ve ark (3)	40.0
Yıldırım ve ark (16)	74.4
Biçer (56)	45.0
Bozca ve ark (153)	56.0

Florokinolonların kullanıma girdiği 1980'li yılların ortalarında metisiline dirençli ve duyarlı tüm stafilokoklar kinolonlara duyarlı iken, yaygın kullanıma bağlı olarak stafilokoklarda kinolon direnci artış göstermiştir (115). Bizim çalışmamızda kinolonlara direnç norfloksasin ve levofloksasin diskleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Norfloksasine 112 KNS suşunun 64'ü (%57.1) dirençli olarak bulunmuştur. Slime pozitif suşların % 91,3'ü norfloksasine dirençli olarak saptanırken, slime negatiflerde bu oran %33.3 olarak belirlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızdaki diğer kinolon olan levofloksasine ise 112 KNS suşunun 52'si (%46.4) dirençli olarak belirlendi. Slime pozitif suşların %87'si

levofloksasine dirençli olarak saptanırken, slime negatiflerde bu oran % 18.2 olarak belirlendi ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızdaki slime faktör üretimi ile kinolon direnci arasındaki ilişkiyi gösteren bu sonuç birçok çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda 112 KNS suşunun 10'u (%8.9) kloromfenikole dirençli olarak saptandı. Slime pozitif suşların 8'i (%17.4), slime negatif suşların ise 2'si (%3) kloromfenikole dirençli olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Benzer olarak Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmalarında da slime pozitif suşların kloromfenikole karşı gösterdiği direnç slime negatif suşlardan daha fazla saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Öztürkün yaptığı çalışmada ise slime pozitif suşların kloromfenikole olan direnci slime negatif suşlardan daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızdaki slime üreten KNS suşlarının literatüre uygun olarak bazı antibiyotiklere daha dirençli olduğu saptandı. Slime üretimi ile antibiyotik direnci arasında ilişki olduğu kanaatine varıldı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda KNS'lerde slime faktör yapımı ile antibiyotik direnci arasında ilişki olduğu saptandı. Elde ettiğimiz bulguları diğer araştırmacıların sonuçları ile karşılaştırdığımızda KNS'lerde slime faktör yapımının önemli bir patojenlik faktörü olduğu ve KNS'lerin slime üretimi gibi patojenite testlerinin ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması gerektiği kanaatine varıldı. KNS'lere bağlı enfeksiyonlarda ve antibiyotik direncindeki artış gözönünde bulundurulduğunda bunları kontrol etmeye yönelik önerileri şu şekilde sıralayabiliriz;

1) Slime faktör oluşturan suşların daha virülan ve antibiyotiklere daha dirençli olması nedeniyle, KNS'lerde slime testinin ucuz, pratik ve güvenilir bir yöntem olan Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle laboratuvarlarda rutin olarak yapılması ve slime faktör yapımının klinisyene bildirilmesi tedaviyi yönlendirmede yardımcı olacaktır.

2) KNS'ler hastanelerde uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı olarak dirençli hale gelirler ve hasta ve personellerde kolonize olarak dirençli enfeksiyonlara yol açarlar. Bu enfeksiyonları kontrol altına almak için hastanelerin, KNS'lere yönelik direnç profillerini çıkarıp mikrobiyoloji laboratuvarı ve enfeksiyon kontrol komitesi işbirliği ile uygun antibiyotik stratejileri geliştirmeleri, gereksiz ve denetimsiz antibiyotik kullanımını önlemeleri gerekir.

3) El yıkama, temas ve izolasyon önlemleri, cerrahi aletlerin sterilizasyon ve dezenfeksiyonu, invaziv girişimlerden önce uygulanan antisepsi gibi enfeksiyon kontrol önlemleri bu enfeksiyonları önlemede çok önemlidir. Bunların tüm personeller tarafından doğru bilinip uygulanması sağlanmalıdır.

4) Kronik ve tekrarlayan taşıyıcıların tespiti ve dekolonizasyonu sağlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Gülay Z. Koagülaz-negatif stafilocoklar: mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenezi. Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. s. 73-101, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
- 2) Delialioğlu N, Gedikoğlu S. Koagülaz negatif stafilocoklarda slime yapımı ve klinik uyum arasındaki ilişki. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001; 31 (3-4): 136-142.
- 3) Yiğit N, Aktaş AE, Al FD, Ayyıldız A. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların tiplendirilmesi ve metisilin direnci. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2008; 65 (2): 61-66.
- 4) Akyar I, Fidan I, Rota S, Türet S. Koagülaz negatif stafilocoklarda slime faktör yapımının üç farklı yöntemle araştırılması, tür tayini ve antibiyotik direnci. Mikrobiyoloji Bül 1998; 32: 15-22.
- 5) Fidan I, Yüksel S, Gürel FÇ. Koagülaz negatif stafilocok suşlarında biyofilm oluşumu ve siprofloksasinin biyofilm üzerine etkisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 149-152.
- 6) Demirci M, Yorgancıgil B, Demir İ. Koagülaz negatif stafilocoklarda slime faktör pozitifliği ve antibiyotik direnci. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1997; 4 (1): 27-30.
- 7) Kiraz N, Koagülaz negatif stafilocokların "slime" oluşturmaları ve bazı antibiyotiklerin "slime" oluşumuna etkileri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1993; 23: 219-225.
- 8) Deighton MA, Franklin JC, Spicer WJ, Balkau B. Species identification, antibiotic sensitivity and slime production of coagulase-negative staphylococci isolated from clinical specimens. Epidem. Inf 1988; 101, 99-113.
- 9) Yüce K. Koagülaz negatif stafilocokların neden olduğu hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998; 2: 143-146.
- 10) Günaydın M, Leblebicioğlu H, Saniç A, Pirinççiler M. Koagülaz negatif stafilocoklarda slime yapımı ve antibiyotik direnci ile ilişkisi. Mikrobiyoloji Bül 1995; 29: 26-31.
- 11) Özgüneş İ, Yıldırım D, Çolak H, Durmaz G, Usluer G, Akgün Y. Koagülaz negatif stafilocokların patojenitesi ve antibiyotik duyarlılığı ile slime pozitifliği arasındaki ilişki. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000; 4: 106-111.

- 12) Aybay C, Çağlar K, İmir T. *Staphylococcus epidermidis* kaynaklı slaym maddesinin makrofajlardan nitrik oksit salgılanmasına etkisi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1997; 11 (4): 353-356.
- 13) Makhija SK, Jalgaonkar SV, Kher MM. Slime producing staphylococci from clinical specimens- a simple diagnostic test. *Indian J.Pathol. Microbiol* 1995; 38 (2): 159-161.
- 14) Aydın A, Durmaz G, Akgün Y. Koagülaz negatif stafilocoklarda slime faktör yapımının Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle araştırılması. *Flora* 1997; 1:41-44.
- 15) Çolak H, Ayaz C, Çelen MK, Ulug M, Geyik MF. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının metisilin duyarlılıklarının araştırılması. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı, s. 416. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Belek-Antalya, 12-16 Eylül 2006.
- 16) Yıldırım N, Sezen İY, ARDIÇ N, İleri Ç. Farklı klinik örneklerden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların slime faktör üretiminin ve bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2008; 22 (4): 209-214.
- 17) Cengiz AS, Us E, Cengiz AT. Slime faktörün klinikteki yeri ve önemi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 13 (3): 193-197.
- 18) Özkuyumcu C. *Staphylococcus*. Hacetepe Mikrobiyoloji serisi-1, Klinik Bakterioloji El Kitabı. s. 43-50, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2009
- 19) Aygen B, Sehmen E, Sümerkan B, Doğanay M. Koagülaz negatif stafilocoklarda slime yapımı ve aderans. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1996; 26: 67-70.
- 20) Arvaniti A, Karamanos NK, Dimitracopoulos G, Anastassiou ED. Isolation and characterization of a novel 20-kDa sulfated polysaccharide from the extracellular slime layer of *Staphylococcus epidermidis*. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1994; 308 (2): 432-438.
- 21) Higerd TB, Fowler S. Gram-positive cocci: staphylococci and streptococci. Ed: Virella G, *Microbiology and Infectious Diseases*. 3rd edition, pp. 101-105, Williams & Wilkins, USA, 1997.
- 22) Aydın K. Koagülaz-negatif stafilocokların neden olduğu infeksiyonlar ve tedavi seçenekleri. Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. *Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri infeksiyonları*. s. 105-117, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
- 23) Erkmen N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen koagülaz-negatif stafilocokların slime faktör üretiminin iki farklı yöntemle karşılaştırmalı olarak incelenmesi ve

- bilinen antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, Elazığ, 2002.
- 24) Arda B. Koagülaz negatif stafilokoklarda slime faktörünün araştırılması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, İzmir, 1997.
- 25) Dündar V, Dündar DÖ. Stafilokok enfeksiyonları. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Basım, s. 2065-2076, Cilt 2, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008.
- 26) Gökengin D. Stafilokoklar. Ed: Serter D, Ertem E, Gökengin D. Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. s. 180–189, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2000.
- 27) Ruben FL, Muder RR. Staphylococcal Infections. Ed: Evans AS, Brachman PS, Bacterial Infections Of Humans: Epidemiology and Control. 3rd Edition, pp. 657-668, Kluwer Academic Publishers, New York, USA, 1998.
- 28) Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of staphylococcus epidermidis to smooth surfaces. Infect Immun 1982; 37 (1): 318-326.
- 29) Hogt AH, Dankert J, De Vries JA, Feijen J. Adhesion of coagulase-negative staphylococci to biomaterials. Journal of General Microbiology 1983; 129: 2959-2968.
- 30) Kotilainen P, Nikoskelainen J, Huovinen P. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococcal blood isolates with special reference to adherent, slime-producing *Staphylococcus epidermidis* strains. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1991; 23: 3, 325-332.
- 31) Yazgı H, Ayyıldız A, Aktaş AE, Aktaş O, Yiğit N, Görgün S. Bölgemizde çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *staphylococcus* suşlarının " slime faktör" ve " protein A" yönünden incelenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1997; 27: 10-13.
- 32) Ishak MA, Gröschel DHM, Mandel GL, Wenzel RP. Association of slime with pathogenicity of coagulase-negativestaphylococci causing nosocomial septicemia. J Clin Microbiol 1985; 22 (6): 1025-1029.
- 33) Sheth NK, Franson FR, Sohnle PG. Influence of bacterial adherence to intravascular catheters on in-vitro antibiotic susceptibility. The Lancet 1985; 326: 1266–1268.

- 34) Çelik İ, Cihangiroğlu M, Sevim E, Çabalak M, Akbulut A. Sağlık alışanlarının burunlarından izole edilen koagölaz pozitif ve negatif stafilokoklarda metisilin direnci ve slime pozitifliği. Fırat Tıp Dergisi 2005; 10 (3): 123-126.
- 35) Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. The Lancet 2001; 358: 135-158.
- 36) Çelik İ, Cihangiroğlu M, Yüce P, Akbulut A, Kılıç SS. Hastane kökenli metisilin dirençli stafilokok suşlarında slime oluşumu ve bunun teikoplanin duyarlılığına etkisinin araştırılması. ANKEM Derg 2004; 18 (1): 45-48.
- 37) Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Baret FF, Melton DM, Beachey EH. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastik tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. J Clin Microbiol 1985; 22 (6): 996-1006.
- 38) Noble AM, Grant SK, Hajen E. Characterization of a neutrophil-inhibitory factor from clinically significant *Staphylococcus epidermidis*. The Journal of infectious Diseases 1990; Vol 162, No.4, pp. 548-554.
- 39) Gürdoğan K, Dizbay M, Aktaş F. Kan kültürlerinden izole edilen koagölaz negatif stafilokoklarda slime üretiminin dört farklı yöntemle araştırılması ve slime yapımı ile antibiyotik duyarlılık ilişkisi. Flora 1999; 4(3): 195-199.
- 40) Donlan RM. Role of biofilms in antimicrobial resistance. ASAIO J 2001; 46 (6): 47–52.
- 41) Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999; 284: 1318-1322.
- 42) Arabacı FE, Oldacay M. Sağlık alışanlarının burun kültürlerinden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci ve slime yapımı pozitifliği. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2008; 22 (3): 165-168.
- 43) Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 1994; 7 (1): 117-140.
- 44) Shiau AL, Wu CL. The inhibitory effect of *Staphylococcus epidermidis* slime on the phagocytosis of murine peritoneal macrophages is interferon-independent. Microbiol Immunol. 1998; 42 (1): 33-40.
- 45) Hilmioğlu S, İlkit M, Tünger A, Tümbay E. Koagölaz-negatif stafilokoklarda slaym(slime) üretiminin üç ayrı yöntemle gösterilmesi ve slaym üretiminin kristal viyole reaksiyonu ile ilişkisi. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 1999; 13(2): 203-207.

- 46) Boussard P, Pithsy A, Devleeschouwer MJ. Relationship between slime production, antibiotic sensitivity and the phagetype of coagulase-negative staphylococci. J Clin Pharm Ther 1993; 18 (4): 271–4.
- 47) Jiang X, Pace JL. Microbial Biofilms. Ed: Pace JL, Rupp ME, Finch RG, Biofilms, infection and Antimicrobial Therapy. pp. 3-8, Taylor&Froncis, New York, USA, 2005.
- 48) Arciola CR, Campoccia D, Gamberini S, Donati ME, Montanaro L. Presence of fibrinogen-binding adhesin gene in *Staphylococcus epidermidis* isolates from central venous catheters-associated and orthopaedic implant-associated infections. Biomaterials 2004; 25 (19): 4825–4829.
- 49) Sünbül M, Bitirgen M, Arıbaş ET. Çeşitli klinik tanılarla izlenen hastalarda subklavian kateter kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1995; 2 (3): 81–84.
- 50) Fındık D, Tuncer İ, Kaloğlu G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların tiplendirilmesi ve slime faktör üretiminin araştırılması. Mikrobiyoloji Bült 1996; 30: 19-24.
- 51) Baldassarri L, Simpson WA, Donelli G, Christensen GD. Variable fixation of staphylococcal slime by different histochemical fixatives. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 866-868.
- 52) Tünger A. Staphylococcus aureus: mikrobiyoloji, patogenez ve epidemiyoloji. Ed: Ulusoy S, Usluer G, nal S. nemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri enfeksiyonları. s. 9–22, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
- 53) Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, zel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. s. 239–268, 10.Basım, Fakülteler Kitapevi, İzmır, 2000.
- 54) Kapuağası A, Ağalar C, Diri C, Apaydın N, Türkyılmaz R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1997; 50 (2): 105-108.
- 55) Tefik C. Staphylococcus. Ed: Ustaçelebi řG, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. s.339–347, Güneş Kitapevi, Ankara, 1999.
- 56) Biçer AT. Hastane izolatu *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif staphylococcus suşlarında metisilin direncinin farklı yöntemlerle araştırılması. ukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, Adana, 2009.

- 57) Güneş H. Metisiline dirençli stafilokoklarda glikopeptid antibiyotiklere duyarlılık durumunun araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, Isparta, 2008.
- 58) Gökırmak F. *Staphylococcus*. Ed: Turgay KK. Klinik Mikrobiyoloji. s. 5–13, 2.Baskı, Güneş&Nobel Tıp Kitapevleri, Bursa, 1994.
- 59) Moreillon P, Que YA, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock). Ed: Mandell GL, Bennett JH, Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Edition, pp. 2321, Elsevier Churchill Livingstone, USA, 2005.
- 60) Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procor G, Schreckenberger P, Woods G. Koneman's Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Sixth Edition, pp. 624-662, Williams & Wilkins, Lippincott, 2006
- 61) Kayser FH. Tıbbi Mikrobiyoloji (Çev: Küçüker MA, Tümbay E, Anğ Ö, Erturan Z) s. 221-227, 9.Basım, Nobel Kitapevi, 2002.
- 62) Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. s. 495–506, 673, 3. Basım, Fakülteler Kitapevi, İzmir, 2002.
- 63) Akan E. Tıbbi Mikrobiyoloji. s. 1–18, 2.Baskı, Saray Tıp Kitapevleri, İzmir, 1993.
- 64) Wagner GE. Stafilokoklar, streptokoklar ve diğer gram-olumlu koklar. Çev. Ed: Serter D. s. 81-86, 2.Baskı, Saray Tıp Kitapevleri, İzmir, 1992
- 65) Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Asya Mikrobiyoloji. s.41–50, 2.Basım, Asya Tıp Yayıncılık, İzmir, 2002.
- 66) Şahin GÖ. Gram-pozitif kok infeksiyonları. Ed: Ünal S. Gram Pozitif Kok İnfeksiyonları; Sorunlar ve Çözümler. s. 26–32, Güneş Kitapevi, Ankara, 2002.
- 67) Archer GL, Climo MW. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase –negative staphylococci Ed: Mandell GL, Bennett JH, Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Edition, pp. 2352-2358, Elsevier Churchill Livingstone, USA, 2005.
- 68) Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey&Scott's Diagnostik Microbiology. pp. 285-294 11th Edition, Mosby, USA, 2002.
- 69) Akan AÖ, Koagülaz Negatif Stafilokoklar. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı, s. 97. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Belek-Antalya, 12-16 Eylül 2006.
- 70) Levinson W, Jawetz E. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji (Çev: Dündar İH, Erken E, Kılıç B, Memişoğlu HR, Özcan K, Özgünen T, Yarkın F Çev Edt: Özgünen T) s. 97-102, 7. Baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, 2004.

- 71) Öztürk B. Bakteri yüzey slime yapısındaki moleküllerin bakteri adheransı ve antibiyotik direncine etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, Aydın, 2006.
- 72) Dunne Jr WM. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately?. Clin Microbiol Rev 2002; 15 (2): 155-166.
- 73) Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 2002; 15(2): 167–193.
- 74) Marshall KC. Interfaces in microbial ecology. Harvard University Pres 1976; 44-47.
- 75) Costerton JW; Geesey GG, Cheng KJ. How bacteria stick. Sci AM 1978; 238: 86-95.
- 76) Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marrie TJ. Bacterial Biofilms in Nature and Disease. Annual Review of Microbiology 1987; 4: 435–464.
- 77) Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. Annu Rev Microbiol 1995; 49: 711-45.
- 78) Altun UH, Şener B. Biyofilm İnfeksiyonları ve Antibiyotik Direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2008; 39: 82-88.
- 79) Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. Emerg Infect Dis 2002; 8 (9): 881-90.
- 80) Donlan RM. Biofilms and device-associated infections. Emerg Infect Dis 2001; (7 /2): 277-281.
- 81) Kierek-Pearson K, Karatan E. Biofilm development in bacteria. Advances in Applied Microbiology 2005; 57: 79–111.
- 82) Bayston R, Penny SR. Excessive production of mukoid substance in Staphylococcus SIIA: a possible factor in colonisation of holter shunts. Developmental medicine and child neurology 1972; 14: 25–28.
- 83) Christensen GD, Barker LP, Mawhinney TP, Baddour LM, Simpson WA, Identification of an antigenic marker of slime production for *staphylococcus epidermidis*. Infection and Immunity 1990; Vol: 58, No: 9, pp. 2906-2911.
- 84) Kotilainen P, Oksman P, Viljanen MK, Nikoskelainen J, Huovinen P. Analysis of the relationship between bacterial adherence and extracellular production of mannose, galactose, glucose and ribose in Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus hominis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1990; 9 (12): 873–879.

- 85) Kotilainen P, Maki J, Oksman P, Viljanen MK, Nikoskelainen J, Huovinen P. Immunochemical analysis of the extracellular slime substance of *Staphylococcus epidermidis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9 (4): 262–270.
- 86) Jefferson KK. What drives bacteria to produce a biofilm?. FEMS Microbiol Lett. 2004; 15; 236 (2):163–73.
- 87) Stoodley LH, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nature Reviews Microbiology 2004; 2: 95–108.
- 88) Götz F. Staphylococcus and biofilms. Mol Microbiol 2002; 43 (6): 1367-78.
- 89) Kartal ED. Bakteriler ve Dezenfektanlara Direnç. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi Kongre Kitabı, s. 63-68. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Antalya, 2007.
- 90) Çağlar K. Dezenfektanlara direnç gelişim mekanizmaları?Dezenfeksiyon işlemini ne kadar tehdit etmektedir?. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi Kongre Kitabı, s. 702-713. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Samsun, 2005.
- 91) Johnson GM, Lee DA, Regelman WE, Gray ED, Peters G, Quite PG. Interference with granulocyte function by staphylococcus epidermidis slime. Infection And Immunity 1986; 13–20.
- 92) Gray ED, Peters G, Verstegen M, Regelman WE. Effect of extracellular slime substance from Staphylococcus epidermidis on the human cellular immune response. Lancet 1984; 18; 1 (8373): 365-7.
- 93) Kristinsson KG, Hastings JGM, Spencer RC. The role of extracellular slime in opsonophagocytosis of Staphylococcus epidermidis. J Med Microbiol 1988; 207–213.
- 94) Ceri H, Olson ME, Stremic C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary biofilm device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. J Clin Microbiol 1999; 37 (6): 1771–1776.
- 95) Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. Trends Microbiol 2001; 9 (1): 34-9.
- 96) Farber BF, Kaplan MH, Clogston AG. Staphylococcus epidermidis extracted slime inhibits the antimicrobial action of glycopeptide antibiotics. J Infect Dis. 1990; 161 (1): 37-40.
- 97) Duguid IG, Evans E, Brown MRW, Gilbert P. Growth-rate-independent killing by ciprofloxacin of biofilm-derived *Staphylococcus epidermidis* evidence for cell-cycle dependency. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1992; 30: 791-802.

- 98) Ludwicka A, Uhlenbruck G, Peters G, Seng PN, Gray ED, Jeljaszewicz J, Pulverer G. Investigation on extracellular slime substance produced by *Staphylococcus epidermidis*. Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiол. Hyg. 1984; 258 (2-3): 256-267.
- 99) Sanger JR, Sheth NK, Franson TR. Adherence of microorganisms to breast prostheses: An in vitro study. Annals of Plastic Surgery 1989; 22 (4): 337-342.
- 100) Sevgican E, Sınırtaş M, Özakın C, Gedikoğlu S. Staphylococcus türlerinde metisilin direncinin farklı yöntemlerle saptanması. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2009; 23 (2): 63-68.
- 101) Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for indentifying intravenous-catheter-related infection. N Engl Med 1977; 296 (23): 1305-9.
- 102) Akan AÖ, Günalp A. İnvasküler kateter kullanımı ile ortaya çıkan enfeksiyonlar. T Klin Tıp Bilimleri 1992; 12: 387-391.
- 103) Fortun J. Infections related to intravascular devices used for infusion therapy. Enferm Infec Microbiol Clin 2008; 26 (3): 168-74.
- 104) Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. Intensive Care Med. 2004; 30 (1): 62-67.
- 105) Agalar C, Gürdal H, Gürbüz P. İnvasküler Kateter Enfeksiyonlarına Tanısal Yaklaşım. DPÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2004; 6: 97-112.
- 106) Staphylococcus. www.mikrobiyoloji.org/TR/yonlendir.aspx? Erişim tarihi: 05.05.2010
- 107) Karaca AU, Mumcuoğlu İ, Yetener V, Kurşun Ş, Balaban N, Karaca Y. Klinik örneklerden izole edilen stafilokokların antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı, s. 420. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Belek-Antalya, 12-16 Eylül 2006.
- 108) Henke PK, Bergamini TM, Garrison JR, Brittan KR, Peyton JC, Lam TM, *Staphylococcus epidermidis* graft infection is associated with locally suppressed major histocompatibility complex class II and elevated mac-1 expression. Arch Surg. 1997;132 (8): 894-902
- 109) Darouiche RO, Green G, Mansouri MD. Antimicrobial activity of antiseptic-coated orthopaedic devices. International Journal of Antimicrobial Agents 1998; 10 (1): 83-86.
- 110) Whalen RL, Cai C, Thompson LM, Sarrasin MJ, Dempsey DJ, Bowen MA. An infection inhibiting urinary catheter material. ASAIO J 1997; 43 (5): 842-847.

- 111) Kamal GD, Divishek D, Kumar GC, Porter BR, Tatman DJ, Adams JR. Reduced intravascular catheter-related infection by routine use of antibiotic-bonded catheters in a surgical intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30 (3): 145–152.
- 112) Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Basım, s. 243-255, Cilt 1, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008.
- 113) GÜR D. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları. Ed: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. *Antibiyotikler*. 2.Basım, s. 39-51, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008.
- 114) Öztürk R. Penisilinler. Ed: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. *Antibiyotikler*. 2.Basım, s. 39-51, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008.
- 115) Öğünç D, Vural T, Çolak D, Gültekin M, Mutlu G. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1998; 12 (2): 157-160.
- 116) Cockerill FR, Wilker MA, Bush K, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hardy DJ, Hecht DW. Performance standart for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement, M100-S20 Clinical and Laboratory Standards Institute 2010; 30 (1): 60-68.
- 117) Şardan YÇ, Aksoy DY, Ünal S. Glikopeptidler. Ed: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. *Antibiyotikler*. 2.Basım, s. 331-351, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008.
- 118) Arman D. Glikopeptidler, streptograminler ve lipopeptidler. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Basım, s. 327-336, Cilt 1, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008
- 119) Yamazhan T, Lipoglikopeptid ve yeni glikopeptidler. Ed: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. *Antibiyotikler*. 2.Basım, s. 353-363, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008.
- 120) Akbulut A. Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfametoksazol. Ed: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. *Antibiyotikler*. 2.Basım, s. 353-363, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008.
- 121) Swenson JM, Tenover FC, and the Cefoxitin Disk Study Group. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of meca in staphylococcus spp. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43 (8): 3818-3823.
- 122) Aktaş AE, Yiğit N, Al FD, Şahin ÜA, Ayyıldız A. Koagülaz negatif stafilokoklarda slime üretiminin çeşitli yöntemlerle araştırılması. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Bildiri Kitabı, s. 342. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 8-13 Ekim 2000.

- 123) Korten V. Hastane İnfeksiyonları. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 401–409, Cilt 1, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2002.
- 124) Christensen GD, Bisno AL, Parisi JT, McLaughlin B, Hester MG, Luther RW. Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Annals of Internal Medicine* 1982; 96: 1-10.
- 125) Peters G, Locci R, Pulverer G. Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters. *J Infect Dis.* 1982; 146 (4): 479–82.
- 126) Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Experimental foreign infections in mice challenged with slime-producing *Staphylococcus epidermidis*. *Infection and Immunity* 1983; 40: 407-410.
- 127) Marrie TJ, Costerton JW. Morphology of bacterial attachment to cardiac pacemaker leads and power packs. *J Clin Microbiol* 1984; 19 (6): 911-914.
- 128) Marrie TJ, Noble MA, Costerton JW. Examination of the morphology of bacteria adhering to peritoneal dialysis catheters by scanning and transmission electron microscopy. *J Clin Microbiol* 1983; 18 (6): 1388–1398.
- 129) Marrie TJ, Costerton JW. Scanning and transmission electron microscopy of in situ bacterial colonization of intravenous and intraarterial catheters. *J Clin Microbiol* 1984;19 (5): 687-693.
- 130) Franson TR, Sheth NK, Rose HD, Sohnle PG. Scanning electron microscopy of bacteria adherent to intravascular catheters. *J Clin Microbiol* 1984; 20 (3): 500-505.
- 131) Freeman DJ, Falkiner FR, Reene CJ. New method for detecting slime production by coagulase negative staphylococci. *J Clin Pathol* 1989; 42: 872-874.
- 132) Woznicova V, Votova M, Skalka B. Comparison of 2 methods of detecting slime production by coagulase negative staphylococci. *Cesk Epidemiol Microbiol Immunol* 1993; 42: 51-53.
- 133) Nourizadeh E, Sultan N. Koagülaz-negatif stafilokoklarda slaym (slime) faktör yapımının çeşitli yöntemlerle gösterilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1993; 7 (1-2): 31-34.
- 134) Arabacı F, Türker M, Kurultay N. Koagülaz negatif stafilokoklarda “slime” faktör yapımının dört farklı yöntemle araştırılması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Bildiri Kitabı. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 4-9 Ekim 1998

- 135) Pfaller M, Davenport D, Bale M, Barret M, Koontz F, Massanari RM. Development of the quantitative micro-test for slime production by coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clinical Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 30–33.
- 136) Davenport DS, Massanari RM, Pfaller MA, Bale MJ, Streed SA, Hierholzer WJ Jr. Usefulness of a test for slime production as a marker for clinically significant infections with coagulase-negative staphylococci. *J Infect Dis* 1986; 153(2): 332-339.
- 137) Diaz-Mitoma F, Harding GKM, Hoban DJ, Roberts RS, Low DE. Clinical Significance of a Test for Slime Production in Ventriculoperitoneal Shunt Infections Caused by Coagulase-Negative Staphylococci. *The Journal of Infectious Diseases* 1987; 156 (4): 555-560.
- 138) Younger JJ, Christensen GD, Bartley DL, Simmons JCH, Baret FF. Coagulase-negative staphylococci isolated from cerebrospinal fluid shunts: importance of slime production, species identification, and shunt removal to clinical outcome. *The Journal of infectious Diseases* 1987; 156 (4): 548-554.
- 139) Kotilainen P, Association of coagulase-negative staphylococcal slime production and adherence with the development and outcome of adult septicemias. *J Clin Microbiol* 1990; 28 (12): 2779-2885.
- 140) Mehta G, Singh S, Kumari S. Observations on coagulase-negative staphylococci in a neonatal unit in India. *Journal of Hospital Infection* 1991; 19 (4): 273-281.
- 141) Alba-Sauviat C, Weber M, Etesse-Carsenti H, Burdin JC. Adhérence et production de slime: valeurs prédictives chez *Staphylococcus epidermidis* (57 souches), *S. haemolyticus* (7), *S. hominis* (3) et *S. capitis* (1). *Medecine et Maladies Infectieuses* 1994; 24 (8-9): 822-826.
- 142) Songur M, Sayan M, Yüce A, Yuluğ N. Association Of Slime Production And Incubation Conditions Of Coagulase-Negative Staphylococci. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1998; 12 (1): 29-33.
- 143) Kostakoğlu U, Aydın K, Çaylan R, Kaygusuz S, Öksüz R, Kaya S, Köksal İ. Stafilokok suşlarında slime faktör araştırılması. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, s.173. Klimik 99 Kongresi, Antalya 3-8 Ekim 1999.
- 144) Moyer MA, Edwards LD, Farley L. Comparative Culture Methods On 101 Intravenous Catheters. *Arch Intern Med* 1983; 143 (1): 66-69.
- 145) Venditti M, Santini C, Jerra P, Mirozzi A, Gentile G, Martino P. Comparative in vitro activities of new fluorinated quinolones and other antibiotics against coagulase-

- negative Staphylococcus blood isolates from neutropenic patients, and relationship between susceptibility and slime production. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33 (2): 209–211.
- 146) Jones WJ, Scott RJD, Morgan J, Pether JVS. A study of coagulase-negative staphylococci with reference to slime production, adherence, antibiotic resistance patterns and clinical significance. *Journal of Hospital Infection* 1992; 22 (3): 217-227.
- 147) Sultan N, Çağlar K, Aybay C. Slime faktör yapan ve yapmayan koagülaz negatif stafilokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırılması. 9.Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, Ürgüp-Nevşehir, 19-25 Haziran 1994 (ANKEM derg 1994, 8 (No:2): 100).
- 148) Yalçın NA, Dökmetaş İ, Bakıcı MZ, Dökmetaş S. Yara yeri infeksiyonlarından izole edilen stafilokokların antibiyotik duyarlılıkları. 9.Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, Ürgüp-Nevşehir, 19-25 Haziran 1994 (ANKEM derg 1994, 8 (No:2): 101).
- 149) Elçi S, Gül K, Özel F, Suay A, Mete. Koagülaz-negatif stafilokoklarda makro ve mikro yöntemle "slime" oluşumunun saptanması ve antibiyotik direncinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1996;10 (3): 203-206.
- 150) Souli M, Giamarellou H. Effects of slime produced by clinical isolates of coagulase-negative staphylococci on activities of various antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42 (4): 939–941.
- 151) Demirci M, Yorgancıgil B, Demir İ, Taşkın P, Arda M. Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok suşlarının değişik antibiyotiklere direnç durumları. 13.Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, Manavgat- Antalya, 1-5 Haziran 1998 (ANKEM Derg 1998, 12(No:2): 111).
- 152) Aral M, Keleş E, Okur E, Alpay HC, Yılmaz M. The pathogenicity and coagulase negative staphylococci isolated from the maxillary and ethmoid sinuses. *Rhinology* 2004; 42: 131-136.
- 153) Bozca B, Coşkun A, Avcı M, Biçer KB, Özgenç O. Stafilokoklarda metisiline direnç oranları. *ANKEM Derg* 2008; 22 (1): 20-22.
- 154) Foka A, Chini V, Petikani E, Kolonitsiou F, Anastassiou ED, Dimitracopoulos G ve ark. Clonality of slime-producing methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci disseminated in the neonatal intensive care unit of a university hospital. *Clinical Microbiology and Infection* 2006; 12 (12): 1230-1232.

- 155) Nayak N, Nag TC, Satpathy G, Ray SB. Ultrastructural analysis of slime positive&slime negative *staphylococcus epidemidis* isolates in infectious keratitis. Indian J Med Res 125 2007; 767-771.
- 156) Şamlıoğlu P, Söyler İ, Aydemir Ş, Tünger A, Özinel MA. Metisilin dirençli stafilokok türlerinde makrolid direnç fenotipinin belirlenmesi. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı, s. 417. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Belek-Antalya, 12-16 Eylül 2006.
- 157) Gatterman S, Laufs R. Oxacillin-resistant staphylococci in routine diagnosis. Immun Infekt 1987; 15 (3): 110-1.
- 158) Refsahl K, Andersen BM. Clinically significant coagulase-negative staphylococci: identification and resistance patterns. J Hosp Infect 1992; 22: 19-31.
- 159) Mamal M, Bahar T, Özcan N, Yüksel P. Deri ve yumşak doku enfeksiyonlarında saptanan koagülaz negatif stafilokoklar ve antimikrobik maddelere direnç durumları. 13. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, Manavgat-Antalya, 1-5 Haziran 1998 (ANKEM Derg 1998, 12(No:2): 110).
- 160) Doğan Ö, Çırak MY, Engin D, Türet S. Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 2005; 19 (1): 39-42.

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Katalaz testi.....	44
Şekil 2: Kongo Kırmızılı Agar yöntemiyle slime testi.....	45

9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: İnsanda hastalık oluşturan KNS'ler	5
Tablo 2: Laboratuarda sık izole edilen stafilocokların genel özellikleri.....	6
Tablo 3: Slime faktör pozitifliğinin klinik örneklerle göre dağılımı.....	47
Tablo 4: Slime pozitif ve negatif KNS suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları.....	48
Tablo 5: Değişik çalışmalarda bildirilen slime faktör pozitiflik oranı.....	54
Tablo 6: Çeşitli çalışmalarda saptanan KNS'lerdeki metisilin direnci	69

10. EKLER DİZİNİ

EK 1. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan Alınan İzin

11. EKLER

Ek 1. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan Alınan İzin

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

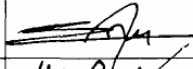
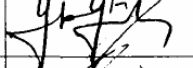

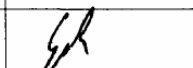
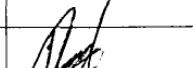
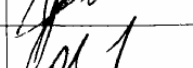

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Koagülaz Negatif Stafilokokların Slime Faktör Üretiminin ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması
	Başvuru Tarihi	13.05.2009
	Protokol No	60

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dili
	Başvuru Formu	Türkçe
	Literatür	2 Adet (Türkçe)
	Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2009/6 Karar No: 2 Tarih:04.06.2009
	Fakültemiz öğretim üyesi Doç. Dr. Murat ARAL sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ETİK KURUL İŞLEYİŞ YÖNERGESİ

ÜYELER						
Ünvanı /Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr. M. Fatih KARAASLAN Başkan	Psikiyatri	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Yakup GÜMÜŞALAN Başkan Vekili	Anatomi	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Bülent KANTARÇEKEN Üye	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Sezai ŞAŞMAZ Üye	Dermatoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Doç.Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Gürkan KIRAN Üye	Kadın Hast. Ve Doğum	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Doç.Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye	Biyokimya	K.S.Ü. Tıp Fak.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Doç.Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Patoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Pelin EVLİYA Üye	Eczacı	K.S.Ü. Tıp Fak.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
ŞERH(VARSA)						

*Araştırma ile ilişki

**Toplantıda bulunma

12. ÖZGEÇMİŞ

1981 İskenderun (Hatay) doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Hatay'ın İskenderun ve Dörtyol ilçelerinde tamamladım. 1999 yılında Dörtyol Sağlık Meslek Lisesinden mezun oldum ve aynı yıl Konya Selçuk Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik Bölümünü kazandım. Ağustos 2000 tarihinde KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesine hemşire olarak atandım. Atamam dolayısıyla ilk yılı Konya'da okuduktan sonra KSÜ Sağlık Yüksek Okulu hemşirelik bölümüne yatay geçiş yaptım ve 2003 yılında bu üniversiteden mezun oldum. Şubat 2008 tarihinde KSÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji anabilim dalında yüksek lisans programına başladım. Ağustos 2000 ile Aralık 2009 tarihleri arasında KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesinin çeşitli kliniklerinde hemşire olarak çalıştım. Aralık 2009 tarihinden itibaren aynı üniversitenin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda öğretim görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı görevde çalışmaya devam etmekteyim.