



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KOAGÜLAZ POZİTİF VE KOAGÜLAZ NEGATİF
STAFİLOKOKLARIN GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ
OTOMATİZE YÖNTEM, DİSK DİFÜZYON VE E-TEST YÖNTEMLERİYLE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Serpil ŞERİBAN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ

OCAK-2014



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KOAGÜLAZ POZİTİF VE KOAGÜLAZ NEGATİF
STAFİLOKOKLARIN GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLERE
DUYARLILIKLARININ OTOMATİZE YÖNTEM, DİSK DİFÜZYON VE E-TEST
YÖNTEMLERİYLE ARAŞTIRILMASI**

Dr.Serpil ŞERİBAN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Murat ARAL

**Bu araştırma, kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.**

KAHRAMANMARAŞ

OCAK-2014

K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Serpil ŞERİBAN DOĞAN Tarafından hazırlanan “**Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokokların Glikopeptid Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Otomatize Yöntem, Disk Difüzyon ve E-Test Yöntemleriyle Araştırılması**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof.Dr. Murat ARAL

Danışman

Bu çalışma jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, Tıpta Uzmanlık Tezi olarak.15/01 /2014 tarihinde kabul edilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Mustafa GÜL

Danışman: Prof. Dr. Murat ARAL

Üye: Yrd. Doç. Dr. Sümeyra KOÇTÜRK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: .../.../2014

DEKAN

Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım ve Basım Yönergesine Uygundur.

ÖNSÖZ

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bilimsel titizliği ve çalışma disiplinini örnek aldığım tez danışmanı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Murat ARAL'a

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

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocam Sayın Yrd. Doç.Dr. Sümeyra ALKIŞ KOÇTÜRK'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, pek çok konuda olduğu gibi tez çalışmamda da yardım ve desteklerini gördüğüm değerli arkadaşım Nuriye İsmihan Ece AKKÖK, Dr. Demet TİMUR ve Ebubekir DİRİCAN'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, tezimin çalışmalarında yardım ve desteklerini gördüğüm laboratuvar çalışanı arkadaşlarımdan başta Nizamettin YAKAR, Hediye ŞİMŞEK ve Huriye Yıldırım olmak üzere Şerif BÜBEK, Koray ŞİMŞEK, İlyas ARDIÇ, Mehmet DAĞ, Adem Ünal ULAKÇI, Hacer Uğurlu ve saymadığım birçok arkadaşına,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımını gördüğüm ve tecrübelerinden faydalandığım laboratuvar çalışanı arkadaşım Zeynep KILINÇ'a,

Hayatım boyunca her zaman bana destek olan ve bugüne gelmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem, babam ve kardeşlerime,

Tanıştığımız ilk günden beri anlayışı, sevgisi ve ilgisi ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Ali DOĞAN'a ve zaman zaman ihmal ettiğim çocuklarım Ahmet Burak ve Ali Serdar'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu araştırma, 2012/5- 9 kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel

Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Ocak-2014

Dr. Serpil ŞERİBAN DOĞAN

KOAGÜLAZ POZİTİF VE KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOKLARIN GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ OTOMATİZE YÖNTEM, DİSK DİFÜZYON VE E-TEST YÖNTEMLERİYLE ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OCAK 2014

ÖZET

Stafilokoklar, klinik örneklerden sıklıkla izole edilen patojenler arasındadır. Hastane ve toplum kökenli infeksiyonların en önemli etkenlerindedir. Önceleri sadece *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) hastane infeksiyonu etkeni olarak kabul edilirken, günümüzde koagülaz negatif stafilokokların önemi de artmaya başlamıştır.

Stafilokoklar ile oluşan hem toplum kökenli hem de hastanede gelişen infeksiyonlar, kısa sürede antibiyotik direnci geliştiği için önemlidir. Günümüzde önemli bir sorun olan metisiline direnç, hem koagülaz negatif hem de koagülaz pozitif stafilokoklarda giderek artmaktadır. Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarında beta laktam antibiyotiklerin kullanılamaması önemli tedavi sorunlarına yol açmaktadır. Çoklu antibiyotik direnci günümüzde glikopeptidlerin kullanımını gündeme getirmiştir. Glikopeptidler tüm stafilokok türlerine etkilidir.

Glikopeptidlerin gereksiz kullanımından kaçınmak ve hastaya en kısa zamanda etkili tedaviyi verebilmek için glikopeptid duyarlılığının hızlı ve doğru olarak tanımlanması, laboratuvarında kullanılabilen en uygun yönteminin belirlenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada Ocak 2012- Ocak 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden standart bakteriyolojik yöntemlerle izole edilen 100 koagülaz pozitif stafilokok (KPS) ve 100 koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşu incelendi. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerin %5'lik Koyun Kanlı Agar besiyerine ekimleri yapıldı. Koloni morfolojisi ve Gram boyama incelemesine göre stafilokok olarak düşünülen kolonilere katalaz ve tüp koagülaz testleri yapıldı. Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının glikopeptid antibiyotiklere duyarlılıkları Vitec-2 (Biomérieux, Fransa), disk difüzyon ve E-test yöntemleriyle araştırılıp, yöntemlerin birbirleriyle uyumu karşılaştırıldı. Tüm suşlar vankomisine Vitec-2 ve E-test yöntemiyle

%100 oranında duyarlı bulunurken; teikoplanine Vitec-2 yöntemiyle %96, E-test ve disk difüzyon yöntemiyle %100 oranında duyarlı olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarda vankomisin duyarlılığı için belirlenen sonuçların birbirine uyumu karşılaştırıldığında; E-test ve Vitec-2 yöntemleri %100 oranında uyumluyken, vankomisin için disk difüzyon zon çapı 2011 CLSI kriterlerinde bildirilmediğinden E-test ve Vitec-2 yöntemleri ile disk difüzyon yöntemi arasındaki uyum karşılaştırılamadı. Teikoplanin duyarlılığı için belirlenen sonuçların birbirine uyumu karşılaştırıldığında ise E-test ve Vitec-2 yöntemleri %98 uyumluyken, E-test ve disk difüzyon yöntemlerinin birbiriyle uyumu %100, Vitec-2 ve disk difüzyon yöntemleri ise %98 oranında uyumlu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Disk Difüzyon, E-test, Glikopeptid, Otomatize Sistem, Stafilokok

Sayfa Adedi: 67

Danışman: Doç. Dr. Murat ARAL

**THE INVESTIGATION OF COAGULASE POSITIVE AND COAGULASE
NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS SENSITIVITY TO THE GLYCOPEPTIDE
ANTIBIOTICS BY AUTOMATED METHOD, DISC DIFFUSION AND E-TEST
METHODS**

(SPECIALIZATION THESIS)

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSTY

FACULTY OF MEDICINE

JANUARY 2014

ABSTRACT

Staphylococci, is one of the pathogens isolated from clinical specimens and is one of the most important factor of hospital and community-acquired infections. While, *Staphylococcus aureus*(*S. aureus*) was accepted as the only agent for hospital-acquired infections in the past; nowadays, importance of coagulase-negative staphylococci have begun to increase.

Non-hospital and hospital acquired infections caused by Staphylococci is important for the development of quick antibiotic resistance. Today, an important problem, resistance to methicillin is increased in coagulase-negative and positive staphylococci. In methicillin-resistant staphylococci infections, not using beta-lactam antibiotics cause significant treatment problems. Multiple antibiotic resistance has brought the use of glycopeptides today. Glycopeptides are effective against all staphylococcal species.

To avoid unnecessary use of glycopeptides and to give the most effective treatment to patients as soon as possible, fast and accurate identification of glycopeptide susceptibility, which can be used in the laboratory the most appropriate method should be determined.

In this study, 100 coagulase-positive staphylococci (CPS) and 100 coagulase-negative staphylococci (CNS) strains were used. Strains isolated from variety clinical samples by the standard bacteriological methods in microbiology laboratory of Research and Application Hospital in Kahramanmaraş Sütcü İmam University from January 2012 to January 2013. The clinical specimens sent to Medical Microbiology Laboratory were cultured to 5% sheep blood agar plates and catalase and tube coagulase tests were performed on colonies whose

colony morphology and gram staining views considered by the staphylococcus. The glycopeptide antibiotic susceptibility of coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci strains were tested by disk diffusion, E-test and Vitec-2 (Biomérieux, France) methods and the methods were compared with each other. All strains was found to be susceptible 100% by Vitec-2 and E-Test methods to vancomycin. All strains was found to be susceptible 96% by Vitec-2 method, 100% by E-Test and disk diffusion methods to teicoplanin.

As a result, be susceptible 96% by Vitec-2 method, 100% by E-test method in coagulase positive and coagulase negative staphylococci strains, the compatibility of the results for vancomycin susceptibility are compared. While E-test and Vitec-2 methods is 100% consistent, since vancomycin disk diffusion zone diameter is not reported in 2011 CLSI criteria, the consistency between E-test and Vitec-2 methods could not be compared with disc diffusion method. The compatibility of the results for teicoplanin susceptibility are compared. While E-test and Vitec-2 methods were found to be 98% consistent with each other, E-test and disk diffusion methods were found to be 100% consistent with each other, Vitec-2 and disk diffusion methods were found to be 98% consistent with each other.

Keywords: Disk Diffusion, E-test, Glycopeptide, Automated System, Staphylococci

Number of pages: 67

Supervisor: Associate Professor Dr. ARAL Murat

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	I
ÖNSÖZ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	X
RESİMLER DİZİNİ	XII
TABLOLAR DİZİNİ	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Sınıflama	5
2.3. Morfoloji, Boyanma ve Biyokimyasal Özellikler.....	8
2.4. Genom Yapısı.....	9
2.5. Patogenez	9
2.6. Virulans	10
2.6.1. Kapsül	10
2.6.2. Hücre Duvarı	10
2.6.2.1. Peptidoglikan Tabaka	10
2.6.2.1.a. Peptidoglikan Sentezi	11
2.6.2.2. Teikoik Asit	12
2.6.2.2. Yüzey Proteinleri	12
2.6.3. Toksinler.....	13
2.6.3.1. Sitolitik Toksinler.....	13
2.6.3.2. Enterotoksin.....	14
2.6.3.3. Eksfoliyatif toksin (Eksfoliyatin).....	14
2.6.3.4. Toksik şok sendromu toksini- 1 (TSST- 1).....	14
2.6.4. Enzimler.....	15
2.6.4.1. Katalaz	15
2.6.4.2. Koagülaz.....	15

2.6.4.3. Stafilokinaz.....	16
2.6.4.4. Hyalüronidaz.....	16
2.6.4.5. Lipaz.....	16
2.6.4.6. Deoksiribonükleaz(DNase).....	16
2.6.4.7. Penisilinaz (β -Laktamaz).....	16
2.6.4.8. Fosfatidilinozitol – spesifik fosfolipazC.....	16
2.6.5. Slime Faktör.....	17
2.7. Epidemiyoloji.....	17
2.8. Stafilokokların Neden Olduğu İnfeksiyonlar.....	18
2.8.1. Staphylococcus Aureus İnfeksiyonları.....	18
2.8.1.1. İnvaziv İnfeksiyonlar.....	18
2.8.1.1.a. Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları.....	18
2.8.1.1.b. Bakteriyemi ve Sepsis.....	18
2.8.1.1.c. Endokardit.....	19
2.8.1.1.d. Kas ve İskelet Sistemi İnfeksiyonları.....	19
2.8.1.1.e. Solunum Sistemi İnfeksiyonları.....	19
2.8.1.1.f. Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları	19
2.8.1.1.g. Üriner Sistem İnfeksiyonlar.....	19
2.8.1.2. Toksinlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan İnfeksiyonlar.....	19
2.8.1.2.a. Toksik Şok Sendromu.....	19
2.8.1.2.b. Besin Zehirlenmesi.....	20
2.8.1.2.c. Haşlanmış Deri Sendromu.....	21
2.8.2. KNS İnfeksiyonları.....	21
2.9. Tanı.....	22
2.9.1. Katalaz Testi.....	22
2.9.2. Koagülaz Testi.....	22
2.9.3. Vitec- 2 Otomatize Sistem.....	23
2.10. Stafilokok İnfeksiyonlarının Tedavisi.....	23
2.10.1. Stafilokok İnfeksiyonlarında Kullanılan Başlıca Antibiyotikler.....	24
2.10.1.1. Penisilinaza dirençli penisilinler (Antistafilokokal penisilinler)...	24
2.10.1.2. Beta-laktamaz inhibitörlü kombine penisilinler.....	24
2.10.1.3. Sefalosporinler.....	24
2.10.1.4. Karbapenemler.....	24

2.10.1.5. Aminoglikozidler.....	24
2.10.1.6. Makrolidler.....	25
2.10.1.7. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ).....	25
2.10.1.8. Kinolonlar.....	25
2.10.1.9. Linkozamidler.....	25
2.10.1.10. Kloramfenikol.....	25
2.10.1.11. Tetrasiklin.....	26
2.10.1.12. Rifampisin.....	26
2.10.1.13. Fusidik asit.....	26
2.10.1.14. Streptograminler (Kinopristin/Dalfopristin).....	26
2.10.1.15. Oksazolidinonlar.....	26
2.10.1.16. Mupirosin.....	26
2.10.1.17. Glikopeptidler.....	27
2.11. Antibiyotik Direncinin Özellikleri.....	28
2.11.1. β -Laktamlara Direnç.....	28
2.2.2. Stafilokoklarda Glikopeptid Direnci.....	29
3. MATERYAL ve METOD.....	31
3.1. Bakteri Suşları.....	31
3.2. Bakterilerin İdentifikasyonu.....	31
3.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	34
3.3.1. Vitec-2 Sistemi.....	33
3.3.2. Disk Difüzyon Yöntemi.....	34
3.3.3. E-test Yöntemi.....	35
3.4. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKÇA.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	65
YAYINLAR.....	66
ETİK KURUL FORMU.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
cm	: Santimetre
CRF	: Coagulase reacting factor
DHFR	: Dihidrofolat redüktaz
DHPS	: Dihidropteroat sentaz
DNase	: Deoksiribonükleaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
FDA	: Food and Drug Administration
GISA	: Glikopeptid intermediate'ü <i>S.aureus</i>
GlcNAc	: N-asetil glukozamin
GP	: Gram Pozitif İdentifikasyon kartı
GRSA	:Glikopeptid dirençli <i>S.aureus</i>
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IL	: İnterlökin
IV	: İntravenöz
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
KPS	: Koagülaz Pozitif Stafilokok
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
µg	: mikrogram
mm	: milimetre
mg	: miligram
ml	: mililitre

MRKNS	:Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	:Metisiline Dirençli <i>S.aureus</i>
MRS	:Metisiline dirençli stafilokok
MSKNS	:Metisiline Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilokok
MSSA	:Metisiline Duyarlı <i>S.aureus</i>
MSS	:Metisiline dirençli stafilokok
MurNAc	:N-asetil muramik asit
NaCl	: Sodyum Klorür
NAG	:N-asetil glukozamin
NAMA	:N-asetil muramik asit
PABA	: Paraaminobenzoik asit
PBP	:Penisilin Bağlayan Protein
PFGE	: Pulsed field” jel elektroforezi
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	:Ribonükleik asit
tRNA	:Transfer RNA
SSK	:Sosyal Sigorta Kurumu
SVS	: Steril vücut sıvıları
TMP-SMZ	: Trimetoprim-sülfametoksazol
TŞST-1	:Toksik Şok Sendromu Toksini-1
YBU	:Yoğun Bakım Ünitesi
VISA	: Vancomycin intermediate <i>S.aureus</i>
h-VISA	: Heterorezistan VI

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. S. aureus'un Kanlı Agardaki Tek Koloni Ekimi Sonrası Görüntüsü.....	31
Resim 2. Stafilokok Gram boyama.....	32
Resim 3. Katalaz Testi	32
Resim 4. Tüp Koagülaz Testi.....	33
Resim 5. KPS Ve KNS Suşlarının Disk Difüzyon Yöntemi ile Vankomisin Duyarlılığının belirlenmesi.....	35
Resim 6. KPS Ve KNS Suşlarının E-Test Yöntemi ile Vankomisin Duyarlılığının Belirlenmesi.....	37

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Bugüne Kadar Tanımlanmış Stafilokok Tür ve Alt Türleri.....	6
Tablo 2. CLSI Önerileri Doğrultusunda Glikopeptidlerin Zon Çapları.....	35
Tablo 3. Koagülaz Pozitif Stafilokoklarda CLSI Önerileri Doğrultusunda Vankomisin ve Teikoplanin MIK Değerleri.....	36
Tablo 4. Koagülaz Negatif Stafilokoklarda CLSI Önerileri Doğrultusunda Vankomisin ve Teikoplanin MIK Değerleri.....	36
Tablo 5. İzole Edilen Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşların Yatan ve Poliklinik Hastalara Göre Dağılımı.....	38
Tablo 6. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının İzole Edildiği Örneklerin Gönderildikleri Kliniklere Göre Dağılımı.....	39
Tablo 7. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının İzole Edildiği Klinik Örneklerle Göre Dağılımı.....	40
Tablo 8. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşların Farklı Antibiyotiklere Otomatize Sistem Yöntemi ile Belirlenen Duyarlılık Durumları.....	41
Tablo 9. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıklarının Disk Difüzyon Yöntemi ile Belirlenmesi.....	42
Tablo 10. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıklarının E-Test Yöntemi ile Belirlenmesi.....	43
Tablo 11. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıklarının Otomatize Sistem ile Belirlenmesi.....	44
Tablo 12. KPS ve KNS Suşlarında Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıklarını Saptama Durumu.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mürein Monomerin Sentezi.....	11
Şekil 2. B-Laktamların Etki Mekanizması.....	29
Şekil 3. Vankomisin ve Teikoplaninin Etkisi.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Staphylococcus çok sayıda tür içeren, deri ve muköz membranlarında normal flora elemanı olarak kolonize olup, değişik türleri ile farklı hastalıklar yapabilen önemli bir bakteri cinsidir. *S. aureus*, çok sayıdaki patojenik faktörü ile çeşitli doku ve organlarda ciddi infeksiyonlar oluşturabilen en önemli türüdür. *S. aureus* dışında kalan KNS türleri ise geçmişte sadece flora elemanı olarak kabul edilirken, günümüzde özellikle hastane kaynaklı infeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır (1). En sık deri infeksiyonlarına neden olmakla beraber solunum sistemi infeksiyonları, endokardit, osteomyelit gibi değişik infeksiyonlarda da etken olabilmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus* izolatlarının ve koagülaz negatif stafilocokların hastane infeksiyonlarında büyük pay sahibi oldukları görülmektedir. Epidemiyapma özellikleri nedeniyle de stafilocoklar halk sağlığı yönünden büyük önem taşımaktadırlar (2). Ciddi stafilocok infeksiyonları yaşamı tehdit eden komplikasyonları ve yüksek mortalite oranına yol açması nedeniyle halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (3). Ayrıca hastane kaynaklı stafilocok suşları çoklu antibiyotik dirençleri nedeniyle de tedavi açısından önemli sorunlar oluşturmaktadır (4).

Penisilin tedavisi amacıyla kullanılmaya başlandığı 1940'lı yıllarda stafilocok izolatlarının hemen tümü bu antibiyotiğe duyarlı iken daha sonra beta-laktamaz üretimi sonucu büyük oranda direnç geliştirmişlerdir. Stafilocoksik beta laktamazlara dayanıklı penisilinlerin geliştirilmesiyle bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların kontrolü bir süre daha mümkün olmuştur (5). Penisiline dirençli, metisiline hassas izolatlarda antistafilocoksik beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları etkili olabildiklerinden tedavide kullanılmaktadır. Metisilin dirençli stafilocoklar ise klinik yönden penisilin, sefalosporin gibi diğer tüm beta-laktam antibiyotiklere ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına dirençli olması nedeniyle önemlidir (6,7). Bu stafilocoklar genellikle eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, kinolonlar, aminoglikozidlere de dirençli olduğundan tedavide zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu nedenlerle glikopeptid antibiyotiklerin kullanımı zorunlu hale gelmektedir (8).

Vankomisin 1956 yılında tedavi alanında büyük beklentilerle klinik kullanıma girmiş olan ilk glikopeptid türü antibiyotiktir. Ancak o dönemlerde elde edilen ve "Misissipi çamuru" olarak adlandırılan vankomisinin (05865 bileşiği) saf olarak elde edilememesi ve yan etkilerle fazlaca karşılaşılması klinik kullanımda sorun oluşturmuştur (9). Karşılaşılan onca yan etkilere rağmen Gram pozitif bakterilerde elde edilen başarılı klinik yanıt sonrası Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1958 yılında bu ilacın kullanımına onay verilmiş-

tir. Sonrasında üretici firmanın vankomisini daha saf elde etmek üzere girişimleri sonucunda daha güvenilir şekilde kullanıma sunulmuştur. O dönemlerde preparatın saf olmayışı, yan etkilerinin fazla olması ve metisilin gibi bir ajanın kullanıma girmesiyle vankomisin güncelliğini kısa sürede kaybetmiştir. Bununla birlikte metisiline karşı *S. aureus* suşlarında karşılaşılan direnç sorunu vankomisinin güncelliğini tekrar ön plana çıkarmıştır. 1980’li yılların başından itibaren vankomisin kullanımı giderek artmaya başlamış, örneğin Amerika Birleşik Devletleri’nde 1984 yılında 2000 kg/yıl olan tüketim, 1996 yılında 11200 kg/yıl düzeyine erişmiştir (10).

Vankomisin etkinliğinin Gram pozitif bakterilerle sınırlı olması, oral kullanımının bulunmaması ve yan etkileri nedeniyle yatan hastalarda dikkatli kullanım gerektirmesi uzun yıllar kısıtlı bir kullanım olanağı sağlamış ancak yaygın bir direnç artış sorunu ile karşılaşılmemiştir. Uzun yıllar glikopeptid alanında tek başına kullanımda olan vankomisine 1978 yılında teikoplanin eklenmiştir. Daha az yan etki, intramüsküler kullanım kolaylığı ve günde tek doz kullanım avantajı gibi nedenlerle tedavi seçenekleri artmıştır. Teikoplanin, 1984 yılından itibaren klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (11). Actino-planes teichomyceticus’tan elde edilen bu ajan hem yapı hem de antimikrobiyal aktivite açısından vankomisine benzerlik göstermektedir. Olumlu farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri yanısıra, vankomisinle karşılaştırıldığında daha az yan etki nedeniyle kısa sürede vankomisine alternatif bir ajan olarak tıp alanında yerini almıştır (12).

Vankomisin ve teikoplanin, Gram pozitif bakterilerde hücre duvar yapısını oluşturan peptidlerin terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanmak suretiyle transglikolizasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe ederek etki eder (13).

Vankomisin ve teikoplaninin en fazla tercih edilen tedavi nedeni metisiline dirençli *S.aureus* ve *S.epidermidis* infeksiyonlarıdır (14). Vankomisin uzun yıllar tedavi alanında kullanılmasına karşın ciddi bir tedavi sorunu yaşanmamış ve direnç problemi ile karşılaşılmamıştır. Vankomisinin Gram pozitif bakterilerle gelişen infeksiyonlardaki böylesine güvenilir kullanımı 1980’li yılların ortalarına kadar sürmüştür (15). *S.aureus* suşlarında vankomisin direnci ile ilgili ilk bulgular Japonya’dan gelmiş ve bunu ABD’de izole edilen suşlar takip etmiştir (16). Yaygın olarak kullanılan glikopeptidlerin, önlem alınmadığı takdirde yakın bir gelecekte etkisiz kalabileceği ve stafilokok suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinin büyük sorunlar doğurabileceği ortadadır (17). Ülkemizde henüz vankomisine dirençli *S.aureus* bildiri olmamıştır; ancak vankomisine azalmış duyarlılığı saptanan MRSA suşlarından söz edilmektedir (18). Bu nedenlerle hem glikopeptidlerin gereksiz kullanımından kaçınmak hem de hastaya en kısa zamanda en etkili tedaviyi verebilmek için

glikopeptid duyarlılığının hızlı ve doğru olarak tanımlanması, laboratuvarında kullanılabilir en uygun yönteminin belirlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda hastanemizin Mikrobiyoloji ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na farklı kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının glikopeptid antibiyotiklere invitro duyarlılıkları disk difüzyon, otomatize yöntem ve E-test yöntemleriyle araştırılıp yöntemlerin birbiri ile uyumu karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Stafilokoklar, genellikle insan ve hayvanların deri ve müköz membranlarında normal flora elemanı olarak bulunurlar. *S. aureus*, normal insanların %10-40'ının ve hastane personeli ile yatan hastaların çoğunun burun mukozasında kolonize olabilir. *S. epidermidis* ise *S. aureus*'un bulunmaması durumunda burun mukozasından soyutlanan stafilokokların % 90-100'ünü oluşturur. Ayrıca aksiller, inguinal, perineal bölgeler ile ayak parmaklarında ve daha az olarak derinin diğer kısımlarında kolonize olabilir. *S. hominis* ve *S. haemolyticus* aksiller, inguinal ve perineal bölgeye yerleşme eğilimindedirler. *S. saprophyticus* deriden çok ürogenital mukoza epiteline yapışma özelliği gösterdiğinden daha çok bu bölgelerde kolonize olur (19).

2.1. Tarihçe

Stafilokoklar ilk kez 1878'de Robert Koch tarafından ışık mikroskopunda tanımlanmış, Pasteur 1880'de sıvı besiyerinde üretmiştir. Alexander Ogston 1881'de stafilokokların fareler ve kobaylar için patojen olduğunu göstermiş ve bu mikroorganizmalara üremeleri sırasında birbirlerinden ayrılmayıp, üzüm salkımına benzeyen düzensiz kümeler oluşturmaları sonucu '*Staphylococcus*' (*Staphyle*: üzüm salkımı) adını vermiştir. Rosenbach 1884'te ilk kez insandan izole etmiştir (3,20). Rosenbach 1884'te beyaz renkli kolonileri *S. albus*, sarı-portakal renkli kolonileri ise *S. aureus* olarak adlandırmıştır. Sonrasında stafilokoklar birçok alt gruba ayrılmıştır. Ancak infeksiyon etkeni olarak çoğunlukla *S. aureus* izole edildiğinden çalışmalar bu bakteri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunun dışında kalan stafilokok alt grupları ise genel bir isimlendirmeye KNS olarak adlandırılmışlardır (21). Alexander Fleming'in 1928'de penisilini bulması ve 1940'ta Florey ve Chain'in penisilini üretmesi ile stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. 1940'ta Abraham Chain tarafından Penisilinaz üretimi ilk olarak *Escherchia coli*'de bildirilmiştir. 1944'te ise Kirby tarafından *S. aureus* suşlarında penisilin direnci tanımlanmıştır (22). 1961 yılında metisilin kullanılmaya başlanmış ancak kısa süre sonra metisiline direnç gelişmiştir. MRSA suşları 1970'li yıllardan beri yaygın olarak izole edilmeye başlanmış ve bu bakteriler penisilinaza dirençli (antistafilokoksik) penisilinler olarak bilinen metisilin, nafsilin, oksasilin gibi ilaçların yanında başka ilaç gruplarına da direnç göstermeye başlamışlardır (23). 1980'li yılların başlarından itibaren hastanelerde sporadik MRSA suşlarının izolasyonu artmış ve 1982 yılının başından itibaren hastane infeksiyonu etkeni olan epidemik MRSA suşları ortaya çıkmıştır (24). Ayrıca 1980'lerden itibaren KNS'lerin de çok önemli nozokomiyal infeksiyonlarda

etken olduğu; sepsis, endokardit ve osteomyelit gibi hastalık tablolarını yapabildiği gösterilmiştir (25). 1956 yılında vankomisin kullanıma girmiştir. İlk yıllarda preparatlarının saf olarak hazırlanamamış olmasından dolayı bir süre sonra terkedilmiş, ancak MRSA grubu bakterilerin yaygın hale gelmesiyle tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Ancak stafilocoklar, bu ilaca karşı da direnç geliştirmeye başlamış ve vankomisine orta derecede dirençli ilk suş 1997’de Japonya’dan bildirilmiştir. Takip eden yıllarda ABD, Fransa, Kore, Güney Amerika, Brezilya ve İskoçya gibi pek çok ülkeden azalmış vankomisin duyarlılığını bildiren çalışmalar rapor edilmiştir. Tüm bunlar stafilocoklarda vankomisin direncinin global bir sorun olduğuna işaret etmiştir (26, 27).

2.2. Sınıflama

Staphylococcus, *Micrococcaceae* familyası içinde incelenir. Bu familya içinde yuvarlak, düzgün veya düzensiz kümeler oluşturan, gram pozitif, genellikle hareketsiz, nadiren hareketli koklar bulunur. Aynı zamanda aerop veya fakültatif anaerop, kemoorganotrof koklardır. Bu familya üyeleri *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Stomatococcus* ve *Planococcus* cinsinden oluşur. Bu cinslerin, DNA’daki G+C oranlarında (%30-75 mol) ve hücre duvar yapılarında farklılıklar olmasına karşın; nükleik asit hibridizasyon deneyleri ve 16S rRNA sıralarının incelenmesi sonucunda bu dört cins bir familya altında toplanmıştır (28). Sonraki çalışmalar, mikrokokların oksidaz pozitif olduğunu, G+C oranının (%63-73 mol) yüksek olduğunu, laboratuvar koşullarında stafilocokların tersine basitrasine (0.04 mg/ml) duyarlı olduklarını göstermiştir (3,20).

Stafilocoklar içerisinde en patojen tür olan *S. aureus*, birçok infeksiyonda etken olarak ilk sırada yer almaktadır. *S. aureus* dışındaki tüm stafilocok türleri ise genel olarak KNS’ler adı altında toplanmaktadır (29). KNS’ler içerisinde klinik örneklerden en sık izole edilen tür aynı zamanda deri flora üyesi de olan *S. epidermidis*’tir (29,30). *Staphylococcus* cinsi içinde bugüne kadar 35 tür tanımlanmış, bunlardan 17 tanesi klinik örneklerden izole edilmiştir (20,29).

Tablo 1. Bugüne Kadar Tanımlanmış Stafilokok Tür ve Alt Türleri (20,29).

Tür	Alt tür	Referans
<i>S.arlettae</i> •		Schleifer et al. 1984
<i>S.aureus</i>	<i>Anaerobius</i>	De la Fuente et al. 1985
<i>S.aureus</i> *	<i>Aureus</i>	Rosenbach 1884
<i>S.auricularis</i> *		Kloos and Schleifer 1983
<i>S.capitis</i> *	<i>Capitis</i>	Kloos and Schleifer 1975
<i>S.capitis</i> *	<i>Ureolyticus</i>	Bannerman and Kloos 1991
<i>S.caprae</i> *		Devriese et al. 1983
<i>S.carnosus</i> ▪	<i>Carnosus</i>	Schleifer and Fischer 1982
<i>S.carnosus</i> ▪	<i>Utilis</i>	Probst et al. 1998
<i>S.chromogenes</i> ◻		(Devriese et al. 1978), Hajek et al. 1986
<i>S.cohnii</i> *	<i>Cohnii</i>	Schleifer and Kloos 1975
<i>S.cohnii</i> *	<i>Urealyticum</i>	Kloos and Wolfshohl1991
<i>S.condimenti</i>		Probst et al. 1998
<i>S.delphini</i> ◻		Varaldo et al.1988
<i>S.epidermidis</i> *		Winslow and Winslow 1908; Evans 1916
<i>S.equorum</i> ◻	<i>Equorum</i>	Schleifer et al.1984
<i>S.equorum</i> ◻	<i>Linens</i>	Place et al.2003
<i>S.felis</i> ◻		Igimi et al. 1989
<i>S.fleuretii</i>		Vernozy-Rozand et al.2000
<i>S.gallinarum</i> ◻		Devriese et al.1978
<i>S.haemolyticus</i> *		Schleifer and Kloos 1975
<i>S.hominis</i> *	<i>Hominis</i>	Kloos and Schleifer 1975
<i>S.hominis</i> *	<i>Novobiosepticus</i>	Kloos et al.1998
<i>S.hyicus</i> ◻		(Sompolinski 1953), Devriese et al. 1978
<i>S.hyicus</i>	<i>Chromogenes</i>	Devriese et al. 1978
<i>S.intermedius</i>		Hajek 1976

<i>S.kloosii</i> ▪		Schleifer et al.1984
<i>S.lentus</i> ◻		Kloos et al.1976, Schleifer et al 1983
<i>S.lugdunensis</i> *		Freney et al. 1988
<i>S.lutrae</i>		Foster et al.1997
<i>S.muscae</i> ◻		Hajek et al. 1992
<i>S.pasteuri</i> *		Chesneau et al.1993
<i>S.piscifermentans</i> ◻		Tanasupawat et al.1992
<i>S.saccharolyticus</i> *		Kilpper-Balz and Schleifer 1981
<i>S.saprophyticus</i>	<i>Bovis</i>	Hajek et al. 1996
<i>S.saprophyticus</i> *	<i>Saprophyticus</i>	Shaw et al.1951
<i>S.schleiferi</i> *	<i>Coagulans</i>	Igimi et al. 1990
<i>S.schleiferi</i>	<i>Schleiferi</i>	Freney et al.1988
<i>S.sciuri</i>	<i>Carnaticus</i>	Kloos et al. 1997
<i>S.sciuri</i> ◻	<i>Lentus</i>	Kloos et al 1976
<i>S.sciuri</i> ◻	<i>Rodentium</i>	Kloos et al 1997
<i>S.sciuri</i> ◻	<i>Sciuri</i>	Kloos et al 1976
<i>S.simulans</i> *		Kloos and Schleifer 1975
<i>S.succinus</i>	<i>Casei</i>	Place et al. 2003
<i>S.succinus</i>	<i>Succinus</i>	Lambert et al. 1998
<i>S.vitulinus</i> ◻		Webster et al. 1994
<i>S.warneri</i> *		Kloos and Schleifer 1975
<i>S.xylosus</i> *		Schleifer and Kloos 1975

▪ Diğer hayvanlarda bulunanlar

◻Daha çok doğa ve toprakta bulunanlar

*İnsanlarda ve insan dışı primatlarda bulunanlar

2.3. Morfoloji, Boyanma ve Biyokimyasal Özellikler

Stafilokoklar; hareketsiz, kapsülsüz sporsuz, katalaz pozitif, Gram pozitif mikroorganizmalardır. Zorunlu anaerop olan *S. aureus subs. anaerobius* ve *S. saccharolyticus* dışındaki türler fakültatif anaeroptur. Daha çok aerop üremeyi tercih ederler. Bu iki tür fakültatif anaerob olan diğer türlerin aksine genellikle katalaz negatiftirler. Stafilokoklar, sporsuz olmalarına rağmen kuruluğa dayanıklıdırlar. Optimal üreme ısıları 30- 37 °C ve pH değerleri de 7-7.5'tir (31). Nutrient agar, triptik soy agar veya beyin kalp infüzyon agar gibi besiyerlerinden izole edilen stafilokok türlerinin çoğunluğu kanlı agarda daha iyi ürerler ve 30-37°C'de 18-24 saat içinde 1-3 mm çapında koloni oluştururlar (3, 20, 32). Kolonileri yuvarlak, düzgün, yüzeyden hafifçe kabarık, mat, S tipinde olup, *S. aureus* kökenlerinin çoğunda sarı pigment ve beta hemoliz görülür. Bu hemoliz uzun süreli inkübasyonlarda daha belirgin hale gelir. *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus*'un bazı kökenlerinde de sarı veya turuncu pigment ile hemoliz görülebilir. Mikroskopik olarak tek tek, ikili, tetrat şeklinde veya kısa zincirler halinde dizilim gösterirler (19, 31, 33, 34).

Stafilokokların çoğu % 10 ve daha az NaCl içeren besiyerlerinde kolaylıkla ürerler. Başta glikoz olmak üzere birçok karbonhidratı fermentatif olarak parçalar ve son ürün olarak laktik asit meydana getirirler. Gaz oluşturmazlar. Lizostafine duyarlı, lizozime dirençlidirler. Mannitole etkileri değişken olup özellikle *S. aureus* bu şekeri parçalar. Bu yüzden mannitol fermentasyonu bu bakteriyi diğerlerinden ayırmada kullanılan bir özelliktir (19).

S. aureus'u diğer stafilokoklardan ayırmak için koagülaz, deoksiribonükleaz testleri de kullanılır. Bu testlerin pozitif sonuç vermesi bakterinin *S. aureus* olduğunu gösterir (33). Plazmayı pıhtılaştırma yeteneğini gösteren koagülaz deneyi, *S. aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırt etmede en yaygın olarak kullanılan, en çok önem taşıyan ve genel olarak kabul gören identifikasyon kriteridir. *S. aureus* koagülaz pozitifdir (2, 31). Koagülaz pozitif olan diğer stafilokoklar; *S. intermedius*, *S. lugdunensis*, *S. hyicus*, *S. delphini*, *S. lutrae* ve *S. schleiferi subsp.dir* (3,29). İki farklı yöntemle koagülaz testi yapılabilir. Birincisi stafilokokların besiyerine saldıkları serbest koagülazın araştırıldığı tüp testidir. İkincisi ise kümeleştirme faktörü olarak da bilinen bağlı koagülazın araştırıldığı lam deneyidir. Lam deneyi hızlı sonuç vermekle birlikte, *S. aureus* suşlarının %10-15'i bu yöntemle negatif sonuç verebilir. Nitratları nitritlere indirgerler. Oksidaz olumsuzdurlar (2, 31).

S. saprophyticus da novobiyosine dirençli olması ile diğer stafilokoklardan ayrılır (35). Stafilokoklar piyogenik bakteri olmaları nedeniyle infeksiyonlarından alınan örneklerde genellikle çok sayıda polimorfonükleer lökositlerle birlikte görülürler (36, 37, 38). Nitratları

nitritlere indirgerler. *S.aureus* ısıya ve kuruluğa dayanıklıdır. Stafilokoklar dezenfektan ve antiseptiklere duyarlıdır. Kuarterner amonyum klorür bileşikleri ile etkin bir şekilde dezenfekte edilebilir ayrıca alkol ve iyot gibi antiseptiklere de oldukça duyarlıdır (3,29).

2.4. Genom Yapısı

Bakteri genomu profajlar, plazmidler ve 2800 baz çiftli sirküler bir kromozomdan oluşur. Antibiyotik direnci ve bakteri virülansından sorumlu olan genler bu kromozom veya ekstrakromozomal yapılar üzerinde bulunabilir (39).

2.5. Patogenez

Stafilokoksik infeksiyonlar daha önceden kolonize olmuş hastalarda infeksiyon oluşması şeklinde ya da geçici el kolonizasyonu olan sağlık personelinin hastalara teması ile ortaya çıkabilmektedir. Bu infeksiyonların patogenezinde rol oynayan mekanizmalar bakterinin konağa yapışması (adherans), anatomik bariyerlerden girişi, fagositik hücrelerin inaktivasyonu, konağın hümoral savunmasının baskılanması ve toksinlerin salgılanması şeklinde özetlenebilir. İnfeksiyonu etkileyen faktörler arasında insanın bağışıklık sisteminin durumu, mikroorganizmanın sayı ve virülansı, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması sayılabilir. Travmatik ve dekübit yaralarla, yanıklar hazırlayıcı faktörler olabildiği gibi damar içi protez ve kateter uygulamaları ile bakteriyemi gelişebilir (40).

Burunda stafilokok taşıyanlar önemli infeksiyon kaynağıdır. Bakteri, hava yolu ve temasla da bulaşabilir (25). *S. aureus*, infekte ettiği bölgede hızla kolonize olabilen bir bakteridir. Aynı zamanda deri ve mukozadaki minör çatlaklardan invaze olmasını ve konak savunma mekanizmalarının çoğundan kendini korumasını sağlayan biyokimyasal mekanizmalara da sahiptir. Bundan dolayı dolaşım sistemine girdiğinde bakteriyel endokardit ve yaygın metastatik apselere neden olabilmektedir (41).

İnsanlardaki stafilokok infeksiyonlarında *S. aureus* öncelikli patojen olarak yer alır. Bundan başka deri ve mukozaların normal flora bakterileri olarak kabul edilen *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus* gibi KNS'ler de infeksiyon yaparlar (19). Bu bakteriler fırsatçıdırlar ve konak organizmanın uygun koşullarında infeksiyon oluştururlar. Bu grup içinde en sık (%70–80) izole edilen tür olan *S. epidermidis*'in oluşturduğu infeksiyonlar genellikle yabancı cisimlerin varlığı ile ilişkilidir. Bu da bakterinin yabancı cisimlerin üzerine yapışma ve bu yüzeyler üzerinde biyofilm oluşturma yeteneği ile açıklanmaktadır (42).

2.6. Virulans

S. aureus'un neden olduğu hastalıkların çoğunda çoklu faktörler rol oynar. Bu yüzden de hangi faktörün hastalığa neden olduğunu kesin olarak tanımlamak zordur. Konakçı dokularda *S. aureus*'un yayılımı yüksek miktarda ekstraselüler proteinlerin üretimi ile gerçekleşir. *S. aureus* pek çok virülans faktör salınımı yapar (43).

2.6.1. Kapsül

S. aureus'un özellikle mukoid türlerinde polisakkarid yapıda bir mikrokapsül bulunur. Bu mikrokapsül elektron mikroskop incelemelerle infekte kalp pillerinde, periton ve intravenöz kateterlerde gösterilmiştir. Kapsül bakteriyi fagositozdan korur ve konak hücrelerine özellikle de kateterler gibi yabancı cisimlere adherensini kolaylaştırır. Stafilokoklarda mikrokapsüller polisakkarit serotipi tanımlanmıştır. *S. aureus* suşlarının % 70-80'inde tip 5 ve tip 8 kapsül serotiplerine rastlanmıştır (20,29,44). Penisiline dirençli *S.aureus* suşlarının büyük bir kısmı tip 5 kapsül içerirken, toksik şok sendromu toksini üreten suşların çoğunda tip 8 kapsül bulunmaktadır (29,44).

2.6.2. Hücre Duvarı

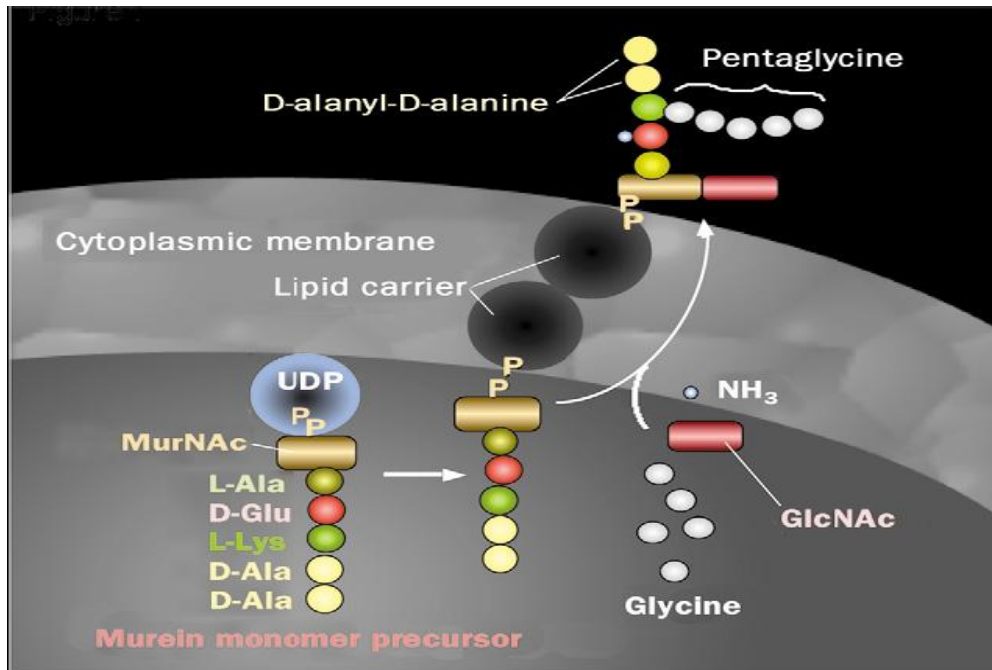
2.6.2.1. Peptidoglikan Tabaka

Hücre duvarının esas yapısını oluşturan, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde bulunan karmaşık bir makromoleküldür. Stafilokoklarda peptidoglikan tabaka hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık % 50-60'ını oluşturur. İnsan hücrelerinde bulunmayıp bakteri hücrelerinde bulunduğundan antibakteriyel ilaçlar için iyi bir hedef oluşturmaktadır. Stafilokoklar için vücudun önemli savunma mekanizmalarından biri olan lizozim (muramidaz) enziminin de hedefi hücre duvarındaki peptidoglikan tabakasıdır. Bu tabaka üç bölümden oluşur. Birinci tabaka β 1-4 glikozid bağları ile bağlanan N-asetil glukozamin (NAG) ve N-asetil muramik asit (NAMA) alt gruplarından oluşan disakkarid yapısıdır. İkinci tabaka N-asetil muramik asite bağlı D ve L aminoasitlerinden oluşmuş pentapeptid zincirdir. NAMA'ya bağlanan pentapeptid yapısı sırası ile L-alanin, D-glutamik asit, L-lizin, D-alanin, D-alanin şeklindedir. Son tabakada ise NAMA'ya bağlı olan pentapeptid yan zincirleri, pentaglisin köprüleri ile bir zincirde D-alanin ile diğer zincirdeki L-lizin arasında olacak şekilde birbirlerine çapraz bağlanır. Çapraz bağlar hücre duvarının sağlamlılığı ile yakından ilişkilidir ve bu bağların yapısı türler arasında farklılık gösterir. *S.aureus*'da çapraz bağlantı oranı yüksektir ve bu özellik bakterinin lizozim enzimine karşı dirençli olmasını sağlar. Son

tabakadaki pentaglisin köprülerinin lizostafin enzimine özgül bir duyarlılık paterni olduğu için bu enzim stafilokok alt gruplarını tanımlamak amacıyla da kullanılmaktadır (20,29,39, 44,45,46,47). Transglikozilaz; disakkarid pentapeptidlerin birbirlerine bağlanmalarını, transpeptidaz pentapeptid köprüler oluşturarak peptidoglikan yapının retiküler bir yapı kazanmasını ve D-karboksipeptidaz pentapeptid yapı içindeki son D-alaninin zincirden ayrılmasına neden olur. Beta-laktam antibiyotikler peptidoglikan sentezini, spesifik olarak karboksipeptidaz ve özellikle de transpeptidazları inhibe ederek durdururlar. Bu enzimlere penisilin bağlayan proteinler (PBP) adı verilir. Çünkü inhibisyon beta-laktam antibiyotiklerin bu enzimlere bağlanması sonucu gelişir. *S. aureus*'ta PBP1, PBP2, PBP3, PBP4 olmak üzere dört tane PBP vardır (44,45,46).

2.6.2.1.a. Peptidoglikan Sentezi

Yüksek ozmotik basınca sahip olan *S. aureus*'un düşük basınçlı ortamlarda üreyebilmesi ve rüptüre olmaması için peptidoglikan tabakasına ihtiyaç vardır. Peptidoglikanın üretilmesi için monomerik komponent (mürein monomer) hücre içinde sentezlenmeli ve sitoplazmik membranda bulunan lipid taşıyıcılar tarafından hücre dışına taşınmalıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Mürein Monomerin Sentezi. Mürein Monomer, 2 Amino Şeker, N-Asetil Muramik Asit[MurNAc] ve N-asetil glukozamin[GlcNAc]) ile 10 aminoasitten oluşur. Mürein monomerin prekürsörü MurNAc ve ana peptidler (L-alanin, D-glutamik asit, L-lizin ile 2 D-alanin)'den oluşur. Bu yapı sitoplazmada sentezlenir ve sitoplazmik membrandaki lipid taşıyıcıya bağlanır. Sonra sitoplazmik membranın dışına doğru ilerlerken GlcNAc ile beraber

5 glisin bu yapıya eklenir ve matür müreïn monomer haline gelmesi için izoglutamik asidine bir NH₃ grubu bağlanır (48).

Stafilokokların peptidoglikan tabakası makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, komplemanın aktivasyonuna yol açar ve trombosit agregasyonuna neden olur. Ayrıca monositlerden IL-1 salınımını uyararak polimorfonükleer lökositlerin infeksiyon bölgesine toplanmalarına ve sonuçta apse oluşumuna da yol açar. Ter, gözyaşı ve lökositlerde bulunan lizozim (muramidaz) enziminin hedefi stafilokok ve diğer Gram pozitif bakterilerin peptidoglikan tabakasının β 1-4 bağlarıdır. Stafilokoklardaki pentaglisin köprülerinin lizostafin enzimine özgül bir duyarlılığı vardır (20,29,44,45,46).

2.6.2.2. Teikoik Asit

Teikoik asit; suda eriyebilen, fosfodiester bağları ile bağlanarak uzun zincirler oluşturan şeker-alkol-fosfat polimerleridir. Peptidoglikan tabakasındaki N-asetil muramik asit molekülüne fosfodiester bağlarıyla kovalent olarak bağlanmıştır. Hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık olarak % 30-50'sini oluşturur. Kalınlığının yaklaşık 10- 12 nm arasında olduğu belirlenmiştir. İki tiptir; bunlar ribitol teikoik asit ve gliserol teikoik asittir. Teikoik asit *S. aureus*'ta özgül ribitol (5-karbon monosakkarid) fosfat polimeri yapısında iken, *S. epidermidis*'te gliserol fosfat yapısındadır. Sadece Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan bu yapı hücre yüzeyine negatif yük vererek çeşitli metal iyonlarının, katyonların lokalizasyonunda ve otolitik enzimlerin aktivasyonunda rol oynar. Stafilokokların türe özgü antijenleri teikoik asitlerdir. Mukozalarda bulunan özgül reseptörleri (fibronektin, fibrinojen, laminin, trombospondin, vitronektin, elastin, sialoprotein ve kollajen) ile konağa adherensini sağlar (20,29,44,49).

2.6.2.2. Yüzey Proteinleri

Protein A, elastin, kollajen ve fibronektin bağlayan proteinler ile clumping faktör, kimyasal yapıları ve hücre duvar yerleşimleri birbirine benzeyen stafilokoksik yüzey proteinleridir. Bu proteinler bakterilerin konak dokularında kolonize olmasında en önemli faktörlerdir. Bunların prototipi protein A'dır. Stafilokoklarda üreme sırasında ortama salınan serbest, hücreye bağlı ve hücre dışına salgılanan olmak üzere 3 tip protein A bulunmuştur. Bu proteinin en önemli özelliği IgG3 dışındaki tüm IgG (IgG1, IgG2, IgG4) ve IgA2 ile bazı IgM'lerin Fc reseptörleri ile birleşebilmesidir. Bu nedenle protein A'nın antikomplemanter ve antifagositer etkinliği vardır (25, 47, 50).

2.6.3. Toksinler

2.6.3.1. Sitolitik Toksinler

Stafilokoklar konak hücre morfolojisini ve/veya fonksiyonunu etkileyen çok sayıda ekstrasellüler toksin üretebilir. Bu toksinler sayesinde stafilokoklar yoğun inflamatuvar yanıt olan bölgelerde üremelerini sürdürebilirler. Bunlardan en iyi tanımlananları hemolizinler ve lökositindir (2).

A.Hemolizinler: Membrana hasar veren toksinlerdir. Ökaryotik hücre membranlarının lizisini sağlarlar (43). *S. aureus* antijenik özelliklerine, hayvan eritrositleri üzerinde hemolitik etki yapıp yapmamalarına, hemoliz için gerekli ısı derecelerine ve toksisite derecelerine göre farklı dört tip hemolizin (ekzotoksin) üretir (51).

Bu toksinler dört tiptir:

Alfa hemolizin (Alfa toksin): En güçlü membran hasar proteini olup 33 kDa ağırlığındadır. *S.aureus* suşlarının ana hemolizindir. Bakteriyel kromozomlarda ve plazmidlerde kodlanır. Tavşan eritrositleri için hemolitik aktivitesi yüksektir. İnsan makrofaj ve trombosit hücre membranları üzerinde litik etkiye sahiptir fakat monositlere etkisizdir. Hemolitik, dermonekrotik ve sitolitik etkileri vardır. Formol ile toksoid haline getirilebilir (2,20,29,44).

Beta hemolizin (Beta toksin): Stafilokokal sfingomyelinaz olup 35 kDa ağırlığındadır. En iyi koyun eritrositlerine, daha az olarak da insan ve tavşan eritrositlerine litik etki gösterir. Toksinin en önemli özelliği sıcak-soğuk lizis yapabilme yeteneğidir. Eritrositler üzerindeki etkisi soğukla artar. Fibroblast ve lökosit hücrelerine de toksik etki gösterir. Antijeniktir, antitoksini ile nötralize olur ve formol ile toksoid haline getirilebilir (2,20,29,44).

Gama hemolizin (Gama toksin): İnsan, tavşan ve koyun eritrositlerine etkilidir. Özellikle stafilokokal kemik infeksiyonlarında kanda bu toksine karşı antikor düzeyinin yüksek bulunması toksinin bu hastalıklarda etkili olduğunu düşündürmektedir (2, 29, 44).

Delta Hemolizin (Delta toksin): Termostabil (kaynamaya 30 dakika dayanıklı), yüzeysel etkinliği olan bir toksindir. Yapı olarak deterjana benzer. Litik ve sitotoksik aktivite spektrumunu geniştir (52). Hücre membran bütünlüğünü bozar ve adenilat siklazı aktive ederek cAMP salınımına neden olur. Bu enzimatik aktivite toksik şok sendromu ve stafilokokkal besin zehirlenmesinde rol oynar. İnsan, tavşan ve maymun eritrositlerine etkilidir. Ayrıca lökosit, makrofaj, lenfosit ve trombositleri de hasara uğratar. Alfa ve delta toksin insanda hastalık oluşturan stafilokok suşlarında en çok bulunanlardır. *S.aureus* suşlarının % 95'inde

bunlardan biri veya diğeri bulunurken, % 82'sinde her ikisi de birlikte bulunabilmektedir (2, 20,29).

B. Lökosidin (Panton-Valentine Toksin)

Bir ekzotoksindir. Birbirlerini sinerjik olarak etkileyen F (fast) ve S (slow) adında iki protein komponentinden oluşmuştur. Bunların moleküler ağırlıkları 32 ve 35 kDa'dur. Her biri iyi antijen yapısında olup, her birinden ayrı toksoid oluşturulur. Toksin aktivitesi için bu alt birimlerin her ikisi de gereklidir. Toksin, hücre zarında potasyum ve diğerkatyonlara karşı geçirgenliği artırıcı gözeneklerin açılmasını sağlayarak etkili olur. Lökositler ve makrofajlar üzerine litik etkisi vardır. Diğerkatyonları etkilemez. Lökositler tarafından fagosite edilseler de lökosidin üreten stafilokoklar hücre içerisinde üremeye devam ederler. Bu toksini bulunduran türlerin infeksiyonlarında hızlı ilerleme, kanama ve nekrotizan pnömoni tablosu görülmektedir (2,20,29,44). Stafilokok infeksiyonlarında fagositoz en önemli savunma faktörüdür bu yüzden lökosidin önemli virülans faktörüdür (43).

2.6.3.2. Enterotoksin

Isıya dirençli, 100 °C'ye 30 dakika dayanabilen, polipeptid yapısında maddelerdir. *S. aureus* suşlarının yarıya yakını bu toksini oluşturabilmektedirler. Enterotoksinler; A, B, C1, C2, C3, D, E ve F olmak üzere 8 serolojik grup oluştururlar (31, 53). Makrofaj ve yardımcı T hücrelerinden sırasıyla IL-1 ve IL-2 salınımını uyarıp, sindirim kanalında bir süperantijen olarak davranır. *S. aureus* suşlarının % 35- 50'sinin bu toksinleri oluşturabildiği saptanmıştır. A ve D besin zehirlenmelerinde sık karşılaşılan toksinlerdir (29, 44).

2.6.3.3. Eksfoliyatif toksin (Eksfoliyatin)

Epidermolitik toksin olarak da bilinirler. Yenidoğanlarda sıklıkla rastlanılan "haşlanmış deri sendromundan" sorumludurlar. *S. aureus* tarafından ve özellikle de bakteriyofaj II grubu tarafından oluşturulur. Kimyasal ve immunojenik özelliklerine göre ETA ve ETB olmak üzere iki ayrı proteinden oluşmaktadır. Eksfoliyatif toksin A kromozomal, Eksfoliyatif toksin B ise plazmidlere bağlı genlerce oluşturulurlar (54).

2.6.3.4. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1)

TSST-1 sistemik olarak salınır ve toksik şok sendromuna neden olur. Süperantijen olarak davranır. T lenfosit proliferasyonu ve monositlerden IL-1 salınımını uyarır. *S. aureus* suşlarının % 5-25'i TSST-1 geni taşır. Son yıllarda KNS'lere bağlı toksik şok sendromu da

bildirilmiştir (29,44,55). Toksik şok sendromu; ateş, eritroderma, kusma, diyare, böbrek yetmezliği ve hipertansiyon gibi klinik belirtileriyle bir multisistem rahatsızlık olup adet kanamalarında tampon kullanan ve vajinal *S. aureus* taşıyıcısı olan kadınlarda sık rastlanmaktadır (56).

2.6.4. Enzimler

2.6.4.1. Katalaz

Tüm stafilokoklar (*S. saccharolyticus* ve *S. aureus subsp. anaerobius* hariç) tarafından üretilir. Stafilokokların streptokoklardan ayırımında kullanılır. Bakteri fagositler tarafından hücre içine alındıktan sonra üretilen, toksik olan hidrojen peroksidin (H_2O_2) toksik olmayan oksijen ve suya dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Bakteriler bu enzim sayesinde fagositlerin içinde toksik oksijen radikalleri tarafından öldürülmeye direnç kazanır (29,57).

2.6.4.2. Koagülaz

Ekstrasellüler bir proenzimdir. Coagulase-Reacting faktor (CRF) ile birleşerek aktif duruma geçer ve plazmayı pıhtılaştırır. *S. aureus*' un diğer stafilokoklardan ayırımını sağlar. Filtrelerden geçebilen, ısıya dirençli bir enzimdir. Koagülaz pozitif stafilokokların üzerinde oluşan kalın fibrin tabakasının mikroorganizmayı fagositoza karşı koruyarak patojenliğe katkı yaptığı bildirilmiştir. *S. aureus* suşlarında iki tip koagülaz bulunur: Bunlar; fibrinojeni fibrine direkt olarak dönüştüren bağlı koagülaz ve bu dönüşümü serumdaki koagülaz reaktif faktör yardımıyla yapabilen serbest koagülazdır. Serbest koagülaz protein yapısındadır ve proteolitik enzimlerle kolaylıkla inaktive edilir. Bağlı koagülaz stafilokokların kümeleşmelerini de sağlar. Bu özelliklere sahip olan stafilokoklar girdikleri organizmada fibrin bir zırh ile kaplanarak fagositoza karşı korundukları gibi aynı zamanda serumun bakterisit etkisini de önlediklerinden patojenlik kazanmış olurlar. Koagülaz enzimi lamda ve tüpte koagülaz olmak üzere 2 şekilde araştırılmaktadır. Lam deneyi ile kültür süzüntülerinde bağlı koagülaz ortaya konurken, tüp deneyi ile kültür süzüntülerinde de bulunabilen serbest koagülaz tespit edilmektedir (25,52,58,59). Her iki test için de EDTA'lı tavşan plazmasının kullanılması önerilmektedir. *S. aureus* identifikasyonu için tüp koagülaz testi referans yöntem olarak kabul edilmektedir (47).

2.6.4.3. Stafilokinaz

‘Fibrinolizin’ olarak da bilinir. Isıya dirençlidir. Plazminojeni plazmine çevirir. Fibrinolitik etki bu madde aracılığıyla oluşur ve fibrini parçalayarak organizmanın yayılmasına yardımcı olur (35,52).

2.6.4.4. Hyalüronidaz

‘Yayılma faktörü’ olarak da bilinir. *S. aureus* suşlarının %90’dan fazlası tarafından salgılanır. Hyalüronik asidi hidrolize ederek infeksiyonun yayılımını kolaylaştırır (25).

2.6.4.5. Lipaz

S. aureus suşlarının tümü ve KNS’lerin 1/3’ü lipaz enzimi salgırlar. Bu enzim, yağları hidrolize ederek vücudun lipid içeren bölgelerinde bakterilerin yaşamasını ve yüzeyel dokuları invaze ederek fronkül ve karbonkül gibi infeksiyonları oluşturmasını sağlar (31,47, 60).

2.6.4.6. Deoksiribonükleaz(DNase)

DNA’yı hidrolize eden bir enzimdir. DNaz enzimleri endo ve ekzonükleaz aktivitesine sahip, nükleik asitleri 3’- fosfomononükleotidlere parçalayan fosfodiesterazlardır. Genellikle koagülaz pozitif stafilokoklar tarafından üretilmektedir. Isıya dirençli bir enzimdir (29,52, 61).

2.6.4.7. Penisilinaz (β -Laktamaz)

Penisilin grubu antibiyotiklerdeki β -laktam halkasının hidroksil grubunu parçalayarak etkisiz hale getirir. Bunun sonucunda bakteriler hücre duvarı sentezini inhibe eden β -laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençli hale gelirler. Bu enzimin salgılanmasını sağlayan genler plazmid ve transpozonlarla aktarılır (52,62).

2.6.4.8. Fosfatidilinozitol – spesifik fosfolipazC

Özellikle erişkin tip solunum zorluğu sendromu ve dissemine intravasküler koagülasyon bulunan hastalardan izole edilen suşlarda saptanan bir enzimdir. Bu suşlar antimikrobiyal ajanlara özellikle de penisiline daha dirençlidir (29).

2.6.5. Slime Faktör

Slime maddesi amorf kapsül yapısında glikokaliks materyali olup % 40 karbonhidrat, % 27 protein içermektedir. Çok kuvvetli antijenik yapıda olduğundan tavşanlara şırınga edildiğinde çok yüksek titrede antikor cevabı elde edilir. Slime pozitif stafilokok suşlarının daha virülan ve antibiyotiklere daha dirençli oldukları bildirilmektedir. Slime faktör hücrel immün yanıtı baskılar, opsonizasyonu, nötrofil kemotaksisini ve nötrofil fagositozunu inhibe eder (31,39)

2.7. Epidemiyoloji

S. aureus' un doğal kaynağı insandır. Doğumdan itibaren *S. aureus* göbek, perine ve deriye kolonize olur. Çocukluk döneminde başlıca yerleşim yeri nazofarenksler iken, erişkin dönemde burundur. Erişkinlerde burun taşıyıcılığı oranının % 20- 40 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Toksik şok sendromu için risk altında olan doğurganlık çağındaki kadınların % 10'unun vajeninde *S. aureus* taşıyıcılığı bildirilmiştir. İnterlökin-2 tedavisi görenler, AIDS'liler, atopik dermatitliler, cerrahi operasyon geçirmiş hastalar ile hemodiyaliz hastaları, intravenöz uyuşturucu kullananlar ve Tip I diyabetlilerde genel popülasyona göre taşıyıcılık oranı yüksektir (31,44,63,64). Hastaneye yatırılan hastalara tanı ve tedavi amacıyla uygulanan endoskopi, kateterizasyon, biopsi, mekanik ventilasyon, trakeostomi gibi girişimler konak savunma mekanizmasının bozulmasına ve konağın özgül florasının yerine hastane ortamında yaygın olan mikroorganizmalarla kolonizasyonuna yol açar. Bu mikroorganizmaların başında MRSA gelmektedir. MRSA özellikle 1980'lerin başından itibaren önemli bir klinik ve epidemiyolojik sorun olarak ortaya çıkmıştır (44,63,65).

Hastanede uzun süreli yatış öyküsü, yoğun antibiyotik kullanma, yanık ünitesinde tedavi görme, yoğun bakım servislerinde kalma, intravasküler kateter varlığı, cerrahi girişim geçirme öyküsü, MRSA ile kolonize veya infekte hasta ile temas ve aynı ailede sağlık alanında çalışan kişi varlığı MRSA infeksiyonu için başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır (44, 63, 64).

S. aureus infeksiyonlarından korunmada en etkin yöntem el yıkamadır. Özellikle duyarlı hastaların bulunduğu yenidoğan, yoğun bakım, nöroloji, beyin cerrahisi ve hemodiyaliz servislerinde hastaların MRSA kökenleri ile kolonize olmasının önlenmesi, eğer kolonize olurlarsa da dekolonizasyonu kritik önem taşır. Dekolonizasyon uygulamasında burun içine mupirosinin (% 2'lik) günde iki kez beş gün süreyle kullanımı etkili olmakla birlikte, bunların yarısı bir yıl içinde tekrar kolonize olurlar. Durumu kritik hastalarda

mupirosine ek olarak rifampin (600 mg günde iki kez beş gün süreyle), trimetoprim/sülfametoksazol ve kombinasyonları kullanılabilir. Hastanelerde yapılan dekolonizasyon tedavisi dirençli kökenlerin oluşumuna neden olabileceği için infeksiyon riski yüksek kişilerde dikkatle uygulanmalıdır (66, 38).

2.8. Stafilokokların Neden Olduğu İnfeksiyonlar

Stafilokoklar basit deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından, sepsis gibi ağır tablolara uzanan çok geniş bir hastalık spektrumunu içerirler. Stafilokokal infeksiyonların ortaya çıkmasını ve klinik spektrumu etkileyen mikroorganizmanın kendisine ait faktörlerin yanısıra çeşitli konak faktörleri de bulunmaktadır. Bunların başında fagositer sisteme ait kalitatif ve kantitatif yetersizlikler gelmektedir. Hastaneye yatış, tanı ya da tedavi amaçlı kullanılan yabancı cisimler *S. aureus* infeksiyon sıklığını arttırmırlar. Başta *influenza* infeksiyonu olmak üzere viral infeksiyonlar *S. aureus* infeksiyon sıklığını arttırır. Diyabetik hastalar *S. aureus* infeksiyonları için önemli bir risk grubudur (49).

2.8.1. *Staphylococcus aureus* İnfeksiyonları

S. aureus'un etken olduğu infeksiyonlar toksine bağlı olarak ortaya çıkan ve direkt invazyon yolu ile gelişenler olmak üzere 2 grupta incelenir (37, 67).

2.8.1.1. İnvaziv İnfeksiyonlar

Bu tip infeksiyonların tipik özelliği apse oluşumu veya piyojenik eksüda gelişimidir (68, 67).

2.8.1.1.a. Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

İmpetigo, follikülit, fronkül, karbonkül ve hidradenitis süpurativa gibi klinik formlara yol açabilir. Deri infeksiyonları hızla yayılarak sellülit, lenfanjit, lenfadenit ve hatta nekrotizan fassiite neden olabilir (20, 44, 63).

2.8.1.1.b. Bakteriyemi ve Sepsis

S.aureus bakteriyemilerinin büyük bir çoğunluğu, lokal bir infeksiyon odağına sekonder olarak gelişir. Ancak Gram-negatif bakteriyemilerden farklı olarak olguların 1/3'ü gibi önemli bölümünde odak belirlenemez. Bakteriyel veya lokal infeksiyonların ardından seyrek de olsa *S.aureus* sepsisi gelişebilir. Bu sepsis için risk faktörleri ileri yaş, immunsupresyon, kemoterapi ve invaziv girişimlerdir (68,67).

2.8.1.1.c. Endokardit

S. aureus tüm bakteriyel endokarditlerin yaklaşık 1/3'ünden sorumludur. *S. aureus* akut endokardite neden olur. Hastalık ani başlangıçlı yüksek ateş ile karakterizedir ve hastaların önemli bölümünde altta yatan başka bir kapak hastalığı yoktur. IV uyuşturucu kullananlar, yaşlılar, protez kalp kapağı olanlar ve başka nedenlerle hospitalize edilen hastalarda *S. aureus* endokarditi görülme sıklığı daha fazladır (67).

2.8.1.1.d. Kas ve İskelet Sistemi İnfeksiyonları

Osteomyelit, septik artrit, septik bursit ve piyomyozit şeklinde görülür (20, 44, 63).

2.8.1.1.e. Solunum Sistemi İnfeksiyonları

Toplumdan kazanılmış *S. aureus* pnömonileri genellikle influenza epidemilerinden sonra görülür. Hastane kökenli *S. aureus* pnömonileri ise genellikle entübasyon sonrası veya aspirasyona bağlı olarak görülür (20, 44).

2.8.1.1.f. Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları

Tanısal girişimler veya cerrahi sonrası doğrudan yayılımla ya da nadiren bakteriyemi ve endokardite sekonder hematogen yolla gelişirler. İleri yaş, kardiovasküler hastalıklar ve immün yetmezlik kolaylaştırıcı faktörlerdir (20, 44, 63).

2.8.1.1.g. Üriner Sistem İnfeksiyonlar

Hematojen yolla veya kateter kullananlarda asendan yolla gelişebilir (20, 44, 63).

2.8.1.2. Toksinlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan İnfeksiyonlar

2.8.1.2.a. Toksik Şok Sendromu

S. aureus' un toksin salgılayan suşlarıyla kolonizasyon veya infeksiyonu sırasında ortaya çıkan ateş, diyare, eritrodermi, mental konfüzyon ve ciddi refrakter hipotansiyonla karakterize bir klinik tablodur. Bu hastalığın ABD'de 1980 yılının Ocak ayında sıklıkla kadınlarda, esas olarak menstruasyon sırasında başladığı farkedilmiştir. Menstruel toksik şok sendromu 1980 ve 1981'de ABD'de epidemiler yapmış ve o tarihlerde piyasaya yeni çıkmış olan emiciliği yüksek tamponlarla ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Piyasadan bu tamponların çekilmesiyle hastalığın insidansı azalmıştır. Retrospektif analizler sonucu; 1970'ten 1982'ye kadar CDC'ye 1700'e yakın vaka bildirildiği, bunların %96'sının kadın olduğu ve %92'sinde başlangıcın

menstruasyon dönemine denk geldiği görülmüştür (31, 49).

Menstruasyonla ilişkili toksik şok sendromunda azalmayla birlikte, menstruasyonla ilişkisiz toksik şok sendromunun da belirgin epidemiyolojik önemi olduğu anlaşılmıştır. Bazı menstruasyonla ilişkisiz toksik şok sendromu vakaları da *S. aureus*'un vajinal kolonizasyonu ile ilişkilidir ve vajinal infeksiyon, kontraseptif aletlerin kullanımı, doğum, abortus ve postpartum dönem gibi koşullarda oluşur. Ancak vakaların %40'ı herniyorafî, mammoplasti, artroskopi gibi cerrahi prosedürler sonucu oluşan temiz görünümlü yaralarla ilişkilidir. Sendrom genellikle operasyondan iki gün sonra başlar ve infeksiyon bölgesinde infeksiyon bulguları neredeyse yoktur. Ayrıca stafilokoklarla ortaya çıkan sellulit, apse, lenfadenit, sinüzit, trakeit, pnömoni, ampiyem, artrit ve osteomyelit gibi klinik tabloların hepsiyle beraber toksik şok sendromu görülebileceği bildirilmiştir (69,70).

Menstruasyonla ilişkisiz toksik şok sendromunun özellikleri şunlardır: Erkek-kadın oranı 1/3'tür, sıklıkla daha önceki antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir, daha sıklıkla da hastaneden kazanılır, renal ve santral sinir sistemi komplikasyonlarına daha sık yol açar. Vakaların sadece %50'sinde suşlar TSST- 1 üretir, diğerleri enterotoksin B ve C üretirler. Hastada başlangıç semptomları miyalji, ateş, kusma ve ishaldir. Hasta halsiz ve konfüdü, ancak fokal nörolojik veya meningeal bulgular yoktur. Hızla ciddi hipotansiyon, sıvı-elektrolit kaybına sekonder hipovolemik şok gelişir. Eritematöz, koyu kırmızı, güneş yanığına benzer cilt döküntüsü birkaç saat içinde gelişir, buna konjonktival inflamasyon eşlik eder (31,71).

2.8.1.2.b. Besin Zehirlenmesi

Bakteriyel besin zehirlenmelerinin en sık görüleni stafilokokal besin zehirlenmeleridir. Hastalık *S. aureus*'un bir toksijenik suşu tarafından oluşturulan ısıya dirençli enterotoksin B veya diğer enterotoksinlerle kontamine gıdaların yenilmesi sonucu ortaya çıkar. Stafilokokal besin zehirlenmesinin epidemiyolojisi insandan insana bulaşla karakterizedir. Sorumlu organizma genellikle gıdayı hazırlayan bir kişiden izole edilebilir. Uygun olmayan koşullarda saklanmış kremalı tatlılar, işlenmiş et, dondurma, konserve gıdalar, patates salatası gibi gıdalar bulaşmaya yol açar. Yemek genellikle az pişmiş ve tüketilene kadar buzdolabında saklanmıştır ve görünümü, kokusu ve tadı normaldir. Hastalık 2-6 saatlik bir inkübasyon periyodundan sonra bulantı ve kusmayla başlar, daha sonra karında kramplar ve ishal tabloya eklenir. Ciltte döküntü yoktur ve vücut ısısı normaldir. Stafilokokal besin zehirlenmesinin prognozu iyidir ve semptomlar genellikle 8 saatte kaybolur. Antibiyotik tedavisi gerekli değildir (2).

2.8.1.2.c. Haşlanmış Deri Sendromu

Stafilokokların eksfoliyatif toksinine bağlı olarak ortaya çıkan ve deride yaygın büller ve soyulmayla karakterize bir klinik tablodur. Genelde infantlarda, nadiren erişkinde oluşur. Ateş, ciltte hassasiyet ve kızıl tipi döküntülerle karakterizedir. Cildin sağlam görülen bölgeleri, hafif bir sürtünmeyle soyularak erode bölgeler ortaya çıkar, bu bulgu tanıda yardımcıdır (Nikolsky bulgusu). Geniş büller oluşur, rüptüre olur ve deri tabakaları ayrılır. Yenidoğanda bazen bir omfalitle de başlayabilir. Ciddi elektrolit kayıpları ve sepsise yol açabilir. En çok 5 yaşın altındaki çocuklarda görülür. Yenidoğanlarda hastane epidemileri şeklinde görülebilir. Bu yaş grubunda Ritter hastalığı ismi verilir (31,71).

2.8.2. KNS İnfeksiyonları

Başta *S.epidermidis* olmak üzere KNS'ler son yıllarda hastane infeksiyonlarının önemli etkenleridir. Bu durumun nedeni normal flora bakterileri olmaları ve invazif girişimler sonucu kolayca alınabilmeleridir. İnsanlarda en fazla patojen olanlar *S.epidermidis* ve *S.saprophyticus*'tur. Bunu *S.haemolyticus*, *S.lugdunensis*, *S.hominis* ve *S.schleiferi* izlemektedir. KNS'lerin etken olduğu infeksiyonların çoğu kateter veya protez ile ilişkilidir. *S.epidermidis* infeksiyonlarının büyük çoğunluğu hastane kökenli iken *S.saprophyticus* infeksiyonları genellikle toplum kökenlidir (63,72).

KNS'ler özellikle damar kateterlerinin sık kullanıldığı servislerde nozokomiyal bakteriyeminin en sık nedenidir. Protez kapak endokarditinde etken genellikle *S.epidermidis*'tir. KNS'lerin neden olduğu kateter infeksiyonlarında α , β , μ -lizin üretimi ve slime (glikokaliks) yapımı önemli patojenite faktörlerindedir. Şant infeksiyonlarının 2/3'sinden KNS'ler sorumludur ve etken sıklıkla *S. epidermidis*'tir. Peritonitte de en sık etken *S. epidermidis* olup bunu *S. haemolyticus* izler (63,72,73).

KNS'ler göğüs ve kalp cerrahisi sonrası gelişen sternal osteomyelitler, protez eklem etrafındaki kemik infeksiyonları ve infekte hemodiyaliz şantlarından kaynaklanan hematogen osteomyelitlerin önemli etkenlerindedir. Bu grupta yer alan *S. epidermidis* göz cerrahisi sonrasında gelişen infeksiyonların en önemli nedenlerindedir. *S. saprophyticus* ise özellikle doğurgan çağıdaki sağlıklı kadınlarda komplike olmayan akut üriner sistem infeksiyonu etkenleri arasında *E. coli*'den sonra ikinci sırayı alır (63,72,73).

2.9. Tanı

Stafilokoklar mikrokoklardan farklı olarak oksidaz negatif olup basitrasine dirençlidir, furazolidone ve lizostafine ise duyarlıdır. Stafilocokların laboratuvar tanısında koloni morfolojisi, boyanma, pigment üretimi, hemoliz, mannitol fermantasyonu, yüksek tuz konsantrasyonlu ortamda üreme gibi özellikler araştırılmalıdır. *S. aureus*'un bütün suşları koagülaz pozitif olup mannitolü fermente ederler. *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus* da üreaz testi pozitifdir. KNS'ler kendi aralarında öncelikle novobiyosin (5 mg/ml) duyarlılıklarına göre iki gruba ayrılırlar. Novobiyosine duyarlı grup genel olarak *S. epidermidis* grubu, dirençli grup ise *S. saprophyticus* grubu (*S. saprophyticus subsp.saprophyticus*, *S. xylosus*, *S. cohnii* ve *S. sciuri*) olarak adlandırılır. Novobiyosin duyarlılığı dışında laboratuvarlarda KNS'lerde tür tanımlanması yoğun emek, uzun zaman ve maliyete neden olduğundan rutin olarak yapılmaz (3, 20, 29).

Stafilokokların tanısında ticari sistemler de kullanılmaktadır. API Staph (BioMerieux-Vitek), Minitek Gram pozitif panel (BD Microbiology System), ID 32 Staph (BioMerieux), Rapidec Staph (BioMerieux-Vitek), Vitek1 (BioMerieux) ve Vitek 2 sistem (BioMerieux) örnek olarak verilebilir. Ayrıca epidemiyolojik araştırmalar için MRSA suşları arasında antibiyotip, bakteriyofaj tiplendirilmesi, kapsül tiplendirilmesi gibi fenotipik ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), "pulsed field" jel elektroforezi (PFGE), kromozomal DNA restriksiyon analizi gibi genotipik farkları esas alan testler de yapılmaktadır (3, 20, 29)

2.9.1. Katalaz Testi

H_2O_2 'i su ve oksijene ayırtmaya yarayan katalaz enziminin gösterilmesi için yapılır. Bu test Gram pozitif olan stafilocok ve mikrokokların, streptokok üyelerinden ayrımını sağlar (29).

2.9.2. Koagülaz Testi

S.aureus'u diğer stafilocoklardan ayırt etmede en yaygın kullanılan ve genel olarak kabul gören bir tanı testidir. Tüp ve lam testi olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Her iki test için EDTA'lı tavşan plazması önerilmekle birlikte insan plazması da kullanılabilir (29,74).

1-Tüp Koagülaz Testi: Stafilocokların besiyerine salgıladıkları serbest koagülaz araştırılır. Bu madde plazmada bulunan "coagulase reacting factor" (CRF) ile ilişki kurar ve trombokinaza benzeyen bir etki ile fibrinojeni pıhtılaştırır. Tavşan veya insan plazması kullanılır. Pıhtının oluşması pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Sitrata metabolize eden bazı mikroorganizmaların (örneğin *P.aeruginosa*, *S.marcescens*, bazı enterokoklar) yalancı pozitif sonuç verebilmesi nedeniyle sitratlı plazmanın kullanımı uygun değildir (29, 74).

2-Lam Koagülaz Testi: Bu test ile bağı koagülaz “kümeleştirme faktörü” gösterilmektedir. Bağı koagülaz kültür filtratlarına geçmez, hücreye bağıdır. Etkinliğinin ortaya çıkması için CRF’a gereksinim yoktur. Besiyerinden öze ile alınan stafilokok kolonisi lam üzerinde bir damla distile su ile homojenize edilir ve üzerine bir damla plazma damlatılıp elde çevrilerek karıştırılır. Olumlu sonuçlarda gözle görülen kümeleşmeler oluşur (29, 74).

2.9.3. Vitec- 2 Otomatize Sistem

Gram pozitif ve negatif birçok bakterinin identifikasyon / duyarlılık sonuçlarının belirlenmesinde kullanılan otomatize bir sistemdir. Sistemde Gram pozitif ve negatif mikroorganizmaların identifikasyon ve duyarlılık kartları farklıdır. Vitek 2 Gram pozitif identifikasyon kartı (GP) (BioMerieux) ile çoğu önemli Gram pozitif bakterinin otomatize identifikasyonu amaçlanmıştır. GP kartı ile identifikasyon, biyokimyasal metodlara ve yeni geliştirilmiş substratlara dayanmaktadır. Sistemde karbon kaynağı kullanımı, enzimatik aktivite ve direnci ölçen 43 biyokimyasal test mevcuttur. İdentifikasyon sonuçları yaklaşık olarak 8 saat içinde verilmektedir (29,75).

2.10. Stafilokok İnfeksiyonlarının Tedavisi

Lokalize, kendini sınırlayan stafilokok infeksiyonlarının çoğunda antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Hastane kökenli ağır infeksiyonlarda, endokardit ve osteomyelit gibi uzun süreli tedavi gerektiren infeksiyonlarda yayılma ve bakteriyemi eğilimi gösteren stafilokokkal infeksiyonlarda antibiyotik tedavisi gereklidir (38,67).

Stafilokoklar antibiyotiklere hızlı direnç geliştirdiklerinden, uygun antibiyotiğin seçimi için antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir. Direnç gelişimi özellikle *S.aureus* suşlarında daha sık görülmektedir. *S. aureus*’un neden olduğu bakteriyemi, pnömoni, endokardit ve osteomyelit gibi ağır seyirli infeksiyonlarda yüksek dozlarda ve uzun süreli antibiyotik uygulanması buna neden olabilmektedir (3,20,44,76,77).

Günümüzde stafilokok suşlarının çoğunun beta-laktamaz üretmeleri nedeniyle penisilin G tedavide kullanılamaz duruma gelmiştir. Aynı zamanda metisiline dirençli stafilokok (MRS) suşlarının çoğu başta diğer beta-laktam antibiyotikler olmak üzere, aminoglikozidlere ve tetrasikline de dirençlidir (20,76,77,78).

2.10.1. Stafilokok İnfeksiyonlarında Kullanılan Başlıca Antibiyotikler

2.10.1.1. Penisilinaza dirençli penisilinler (Antistafilokokal penisilinler)

Metisilin, nafsilin ve izoksazolil penisilinler (kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin ve oksasilin) bu grupta yer almaktadır. Bu antibiyotikler beta-laktamazların hidrolizine dirençlidirler. Etkinlikleri stafilokok infeksiyonları ile sınırlıdır, bu nedenle ‘anti-stafilokokal penisilinler’ de denilmektedir. Metisilin direnci, PBP2a denen protein varlığına bağlıdır. PBP2a’yı kodlayan gen bakteriyel kromozom üzerinde taşınmaktadır. Stafilokoklarda metisilin direnci, beta-laktamlara genel direncin ifadesidir. Bu nedenle MRS’lerle oluşan infeksiyonların tedavisinde beta-laktam antibiyotikler önerilmemektedir (20,76,77,78,79).

2.10.1.2. Beta-laktamaz inhibitörlü kombine penisilinler

Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin gibi penisilin türevlerinin kombinasyonu ile beta-laktamaz salgılayan bakterileri de etki spektrumuna alan ilaçlar geliştirilmiştir (20,76,77,78,79).

2.10.1.3. Sefalosporinler

Yapılarına ve antimikrobiyal etkinliklerine göre dört kuşak altında toplanırlar. Birinci kuşak sefalosporinler metisiline duyarlı stafilokoklara (MSS) en etkili gruptur. Ancak hiç bir sefalosporin kuşağının MRSA üzerine etkinliği yoktur. Sefalosporin direnci sıklıkla PBP’lerde değişiklik sonucu gelişir. (76,77,78,80).

2.10.1.4. Karbapenemler

Karbapenemlerin iki üyesi; imipenem ve meropenemdir. Beta-laktam antibiyotikler içinde en geniş spektruma sahip antibiyotiklerdir. Karbapenemlerin Gram pozitif aerop bakterilere etkileri iyidir. MSSA suşlarına etkin, MRSA suşlarına etkisizdirler (76,77,78,79,81).

2.10.1.5. Aminoglikozidler

Bakteri ribozomunun 30S subunitine bağlanarak protein sentezini bozarlar. Stafilokoklarda plazmid ve transpozonlarda bulunan genler aracılığıyla aminoglikozid modifiye edici enzim sentez edilir. Aerop bakteriler arasında aminoglikozidlere karşı direnç

oluşumunda en önemli mekanizma enzimatik inaktivasyondur. Stafilokoklara en etkili aminoglikozid amikasin ve netilmisindir (76,78,82).

2.10.1.6. Makrolidler

Bakteri ribozomunun 50S subunitine bağlanarak protein sentezini bozarlar. Ribozomal hedefin değişmesi, aerop ve anaerop Gram-pozitif bakteriler arasında en sık görülen direnç mekanizmasıdır. Klaritromisin MSSA suşlarına etkinliği eritromisinden daha fazladır. MRSA suşları ise genellikle bu gruba dirençlidir (20,76,78,83).

2.10.1.7. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ)

Sülfonamidler, paraaminobenzoik asit (PABA) analogları olup bu metabolik yolda dihidropteroat sentaz (DHPS) enzimini, trimetoprim ise dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini inhibe ederek bakterilerde tetrahidrofolik asit sentezini engeller. En sık gözlenen sülfonamid direnci bakterinin sülfonamidlere düşük affinite gösteren DHPS sentezlemesi olup, bu olay plazmid kontrolündedir (20,76,78,84).

2.10.1.8. Kinolonlar

Nalidiksik asit türevi olan florokinolonlar, DNA girazı ve topoizomerez IV'ü hedefler. Siprofloksasin ve ofloksasinin klinik kullanıma girdiği ilk yıllarda *S. aureus*'a karşı çok iyi etkinlik gözlenmiş ancak kısa sürede direnç gelişmiştir. Florokinolonlara karşı oluşan direnç kromozomal kaynaklı olup, etki mekanizması giraz enzimindeki mutasyonlardır (GyrA, GyrB) (20,76,78,85).

2.10.1.9. Linkozamidler

Bu grupta linkomisin ve klindamisin bulunur. Bakteri ribozomunun 50S subunitine bağlanarak protein sentezini bozarlar. Ribozomal hedefin değişmesi en sık görülen direnç mekanizmasıdır (20,76,83).

2.10.1.10. Kloramfenikol

Bakteri ribozomunun 50S subunitine bağlanarak protein sentezini bozarlar. Direnç mekanizması plazmid kontrolünde sentezlenen ve hücre içi bir enzim olan kloramfenikol asetil transferaz enzim aktivitesidir (20,76,78,86).

2.10.1.11. Tetrasiklin

Ribozomun 30S subunitine bağlanıp aminoaçil-tRNA'yı bloke ederek protein sentezini inhibe ederler. Stafilokoklarda tet (K), tet (L), tet (M) olmak üzere üç direnç geni bulunmaktadır. Tet(M) geni minosiklin ve doksisisikline kromozomal direnci kodladığı için klinik açıdan önemlidir (20,76,78,87).

2.10.1.12. Rifampisin

Gram-pozitif bakteriler ile mikobakterilerde DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt birimine bağlanarak etki eden bakterisidal bir ilaçtır. RNA polimeraz enzimini kodlayan rpoB gen bölgesinde oluşan kromozomal mutasyonlar rifampisin direncine yol açar. Diğer antistafilokokal ilaçlarla birlikte MSS ve MRS infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır (76,78,88).

2.10.1.13. Fusidik asit

Bakterinin protein sentezini ribozomlara bağlanmadan inhibe eden steroid benzeri bir antibiyotiktir. Etki mekanizmasının özgüllüğü nedeniyle diğer antibiyotiklerle arasında çapraz direnç görülmemektedir. MRS infeksiyonlarında glikopeptit antibiyotiklere oral kullanım kolaylığı ve maliyet açısından alternatif oluşturabilecek bir antibiyotiktir (76,78,89).

2.10.1.14. Streptograminler (Kinopristin/Dalfopristin)

Moleküler yapılarına göre başlıca A ve B olmak üzere iki gruba ayrılır: Dalfopristin A, kinopristin B grubunda yer alır ve birlikte iyi sinerjistik etki gösterirler. Bakteriyel ribozomun 50S subunitesine bağlanarak protein sentezini sinerjistik olarak inhibe ederler. Hem MSS hem de MRS suşlarına etkilidirler (20,76,90).

2.10.1.15. Oksazolidinonlar

Linezolid ve eperozolid bu grubun iki üyesidirler. Ribozomlarda 50S alt birimine bağlanarak 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını önlerler. Etki mekanizmalarının farklı olması nedeniyle diğer antibiyotiklerle çapraz direnç göstermezler. Hem oral hem parenteral kullanılabilme özelliğine sahiptir. MSS ve MRS suşlarına etkilidir (76,91).

2.10.1.16. Mupirosin

Primer ve sekonder deri infeksiyonlarında etken olan stafilokoklara mükemmel in-vitro etkinlik gösterir. Mupirosin kalsiyum % 2 nazal pomadının 5 gün, günde iki kez burun

deliğine uygulanmasının, metisiline dirençliler de dahil *S. aureus* nazal taşıyıcılığının eradikasyonunda etkili olduğu bildirilmektedir (92).

2.10.1.17. Glikopeptidler

Bu grup antibiyotikler (vankomisin, teikoplanin, ristosetin, avoparsin) Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezini, peptidoglikan öncüllerindeki peptidil D-alanin-D-alanin uç kısmına bağlanarak transglikozilaz ve transpeptidaz enzimlerinin hedeflerini bozarak inhibe eder. Glikopeptitler dar spektrumlu antibiyotiklerdir (20,76, 90). Klinikte en sık kullanılan glikopeptit antibiyotik vankomisin ve teikoplanindir. Vankomisin ilk kez 1956 yılında Borneo adasında bulunan *Streptomyces orientalis*'ten izole edilen dar spektrumlu bakterisidal bir antibiyotiktir. İzolasyonundan çok kısa bir süre sonra 1956 yılında purifiye edilerek klinik kullanıma girmiştir. İlk yıllarda kullanılan preparatların saf olmaması ve yan etkilerin sıklığı nedeniyle metisilin kullanıma girdikten sonra önemini yitirmiş, ancak ilk kez 1961'de metisiline dirençli bir *S. aureus* izolatının bildirilmesi ve 1982 yılından beri giderek artan MRSA infeksiyonlarının ortaya çıkmasıyla birlikte yeniden önem kazanmıştır. Vankomisin ayrıca oral yolla verildiğinde, *Clostridium difficile* tarafından oluşturulan antibiyotikle ilişkili ishalin tedavisinde de hayli etkilidir, ancak ülkemizde vankomisin oral preparatı yoktur (93).

Vankomisin yan etki olarak, bazofil ve mast hücrelerinden histamin serbestleşmesine neden olarak “kırmızı boyun” ve “kırmızı adam sendromuna” yol açar. Bu sendromda anaflaksi benzeri reaksiyon, hipotansiyon hatta kardiyak arrest görülebilir. Günümüzde kullanılan saflaştırılmış preparatların yan etkileri oldukça azdır. En sık karşılaşılan yan etkiler; ateş, titreme, enjeksiyon yerinde infeksiyondur. Hastaların %4-5'inde makülopapüler ve yaygın kızamık döküntü ortaya çıkar. Önemli diğer yan etkileri ise, nefrotoksik ve hepatotoksik olmasıdır. Serum konsantrasyonlarına bağlı olarak kulak çınlaması ve yüksek tonlu işitme kaybı görülebilir. İşitme kaybı ilaç kesildikten sonra genellikle düzelir, ancak bazen kalıcı işitme kaybı olabilir. Böbrek tutulumu genellikle geri dönüşümlüdür (94).

Teikoplanin *Actinoplanes teichomyceticus*'un fermantasyon ürününden elde edilen glikopeptid bir antibiyotiktir. Moleküler ağırlığı 1562- 1891 dalton arasında değişmektedir. Kimyasal olarak vankomisine benzer, fakat fiziksel ve kimyasal özellikler açısından önemli farklılıklara sahiptir. Vankomisinden daha lipofiliktir ve bu yüzden dokulara ve intraselüler fagositlere hızlı ve mükemmel penetre olur. Diğer özellikleri ise uzun yarılanma ömrü, dokulardan yavaş salınım, fizyolojik pH'da suda çözünmedir. Teikoplanin antibakteriyal spektrumu ve etki mekanizması vankomisine benzer. Bazı enterokoklar dışında bakterisidal

etkilidir. Vankomisine dirençli stafilokok ve enterokoklar genellikle teikoplanine de dirençlidir. Tedavi sırasında direnç gelişimi bildirilmemiştir. Teikoplanin vankomisine benzer şekilde bakteri hücre duvarında peptidoglikan sentezi sırasında pentapeptid yan zincirlerinde bulunan Dalanin- D-alanin dipeptidi ile birleşerek peptidoglikan sentezini inhibe eder (95). Vankomisin aksine teikoplanin %90 oranında proteinlere bağlanır, bu nedenle de böbreklerden temizlenmesi yavaştır. Teikoplanin peritona geçer ve hemodiyaliz ile geri alınmaz (94). İntravenöz ya da intramüsküler verildiğinde teikoplanin iyi tolere edilir. Vankomisinin aksine enjeksiyon yerinde ağrı yapabilir. Yavaş intravenöz infüzyondan sonra tromboflebite, trombosit fonksiyon bozukluğuna ve koagülasyona neden olmaz. Kırmızı boyun, kırmızı adam, ototoksik ve nefrotoksik yan etkileri vankomisinden daha az görülür (94). Yarılanma ömrünün uzun olması, hem damar içi hem kas içi uygulanabilmesi, toksik etkilerinin daha az görülmesi, Teikoplaninin vankomisine göre üstünlükleri olmasına karşılık; vankomisinin, koagülaz negatif stafilokok suşlarına teikoplanine oranla daha etkili olduğu ve bu nedenle koagülaz negatif stafilokoklara bağlı ciddi infeksiyonların tedavisinde vankomisinin teikoplanine tercih edilmesi önerilmektedir (96).

2.11. Antibiyotik Direncinin Özellikleri

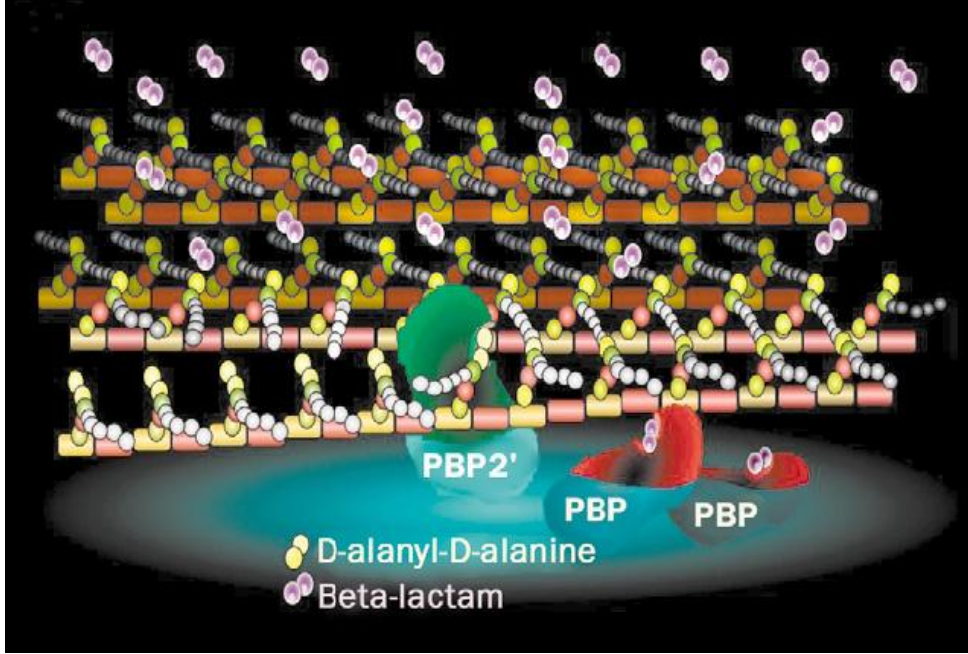
Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde başarısızlıklara neden olmaktadır. Direnç gelişiminde en önemli faktörler; antibiyotiklerin endikasyonları dışında yaygın bir şekilde, uygun olmayan doz ve sürelerde kullanımlarıdır. Bu ilaçların yetersiz doz ve sürede kullanılması, bakteri kolonizasyonunu arttırmakta ve dirençli suşların oluşumuna neden olmaktadır. Bir antibiyotiğe karşı direnç gelişmesi, aynı sınıftan diğer ilaçlarda da bu soruna yol açmakta ve çoklu direnç problemine neden olmaktadır.

2.11.1. β -Laktamlara Direnç

β -laktamaz enzimine bağlıdır. Bu ilaçların β -laktam halkası hidrolize edilir. Bu enzimin 200'den fazla türü bilinmektedir. Genel olarak penisilinaz ve sefalosporinazlar olarak ikiye ayrılır (39). PBP, penisilin gibi β -laktam antibiyotiklerin hedefidir. β -laktam molekülü, yapısal analogu olduğu D-alanil-D-alanin bağlanma bölgelerinden stafilokokların PBP'lerine kovalent olarak bağlanır (Şekil 2). Bu da PBP'yi inaktive ederek peptidoglikan ağdan hücre rüptürüne sebep olup peptidoglikan sentezinin karşılıklı köprüler oluşturma aşamasını inhibe eder. Fakat stafilokoklardan β -laktam grubuna direnç geliştirmiş bakteriler olan MRSA ve

MRKNS, bu direnci çoğunlukla PBP2' (veya PBP2a) olarak dizayn edilmiş ve β - laktamlara bağlanma afinitesi çok düşük olan tek bir PBP sentezleyerek gerçekleştirirler (Şekil 2) (97, 98,99).

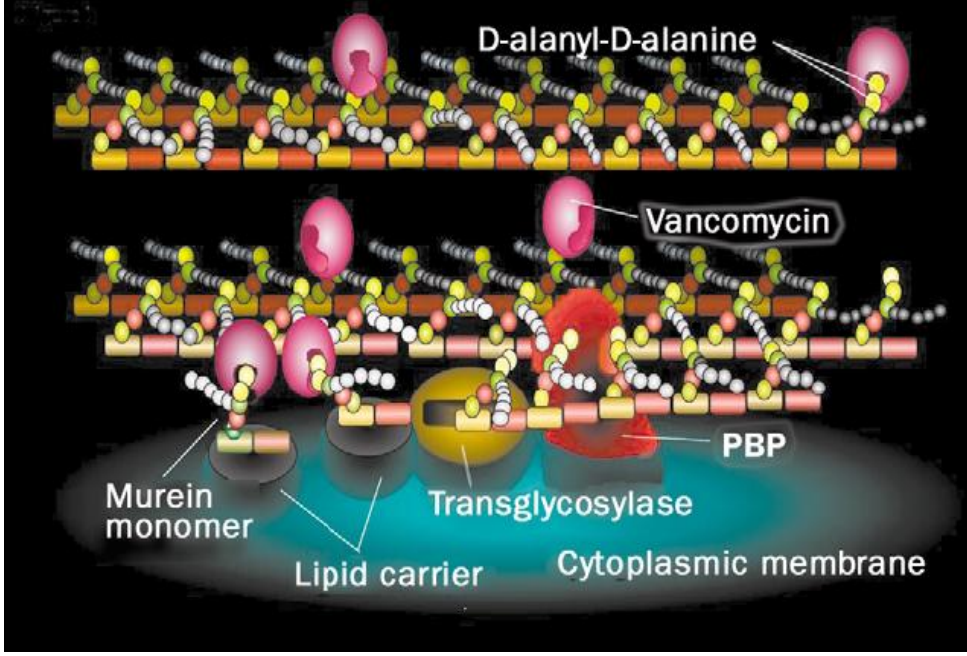
Sonuç olarak PBP2', β -laktamların varlığında da peptidoglikan sentezini devam ettirebilir. Bu tek PBP2' geni, lateral gen transferi yoluyla şu anda bilinmeyen bir bakteriden *S. aureus*'un aldığı, mobil bir genetik eleman tarafından taşınan ve mecA olarak adlandırılan eksojen bir SCC mec geni tarafından kodlanır (100).



Şekil 2. B-Laktamların Etki Mekanizması: B-Laktam, D-Alanil-D-Alanin Residülerinin Yapısal analogudur. *S. aureus*'un PBP'lerini inaktive eder, fakat PBP 2'ye yüksek afiniteyle bağlanamaz. Bu yüzden MRSA, β -laktamların varlığında peptidoglikan sentezine devam edebilir. Halbuki MSSA bunu yapamaz (48)

2.2.2. Stafilokoklarda Glikopeptid Direnci

Glikopeptid antibiyotikler, peptidoglikan sentezinin son aşamasını yani hücre duvarı sentezini inhibe ederler. Glikopeptid paketi, yeni oluşan peptidoglikanla birleşmeye hazır mürein monomerin D-alanil-D-alanin rezidülerine bağlanarak Dalanil-D-alanin terminalini gizler. Kütleleri nedeniyle bağlı glikopeptidler glikoziltransferaz ve transpeptidaz aktivitelerini engeller, böylece peptidoglikan uzaması durur ve bakterinin hücre duvarı sentezi bozular (101). (Şekil 3). Bu temel mekanizma dışında RNA sentezinin inhibisyonuyla plazma membran fonksiyonlarını ve hücre duvarında fosfolipid siklusunu bozarak bakterisidal etki de gösterirler (21,102).



Şekil 3. Vankomisin Ve Teikoplaninin Etkisi. İlaç, Mürein Monomerin D-Alanil-D-Alanin Rezidülerine Bağlanır. Vankomisine Bağlanmış Mürein Monomer, Glikoziltransferaz İçin Substrat Olarak Görev Yapmaz(48).

Glikopeptid antibiyotikler birbirine kimyasal yapı açısından çok yakın iki üyeden oluşur. Vankomisin gerçek bir glikopeptid iken, teikoplanin ise bir lipoglikopeptiddir. Her ikisi de antimikrobiyal aktivitelerini mürein monomerin Dalanil- D-alanin rezidülerine bağlanarak gösterirler (101). Glikopeptid molekülleri hedef moleküllere bağlanmak için 20 kadar peptidoglikan tabakayı geçmek zorundadırlar. Peptidoglikan tabakalarında çok fazla D-alanil-D-alanin hedefleri bulunduğundan, pek çok glikopeptid molekülü peptidoglikan tabakalarına takılır. Bu da glikopeptidlerin terapötik etkilerindeki yetersizliğin bir nedenidir. Örneğin, hastadaki infekte dokuda çok sayıda *S. aureus* varsa pek çok glikopeptid molekülü bunların hücre duvarına adsorbe edilecek ve ilaçların buradaki konsantrasyonları terapötik eşik için gerekli olan miktardan daha düşük olacaktır. Bundan dolayı glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığın doğru olarak tespit edilmesi diğer ilaçlarınkinden daha zordur (101).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Bakteri Suşları

Çalışmamızda Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 100'er adet koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşu, gelen örnek ve gönderen klinik ayırt edilmeksizin rastgele olarak seçilmiştir.

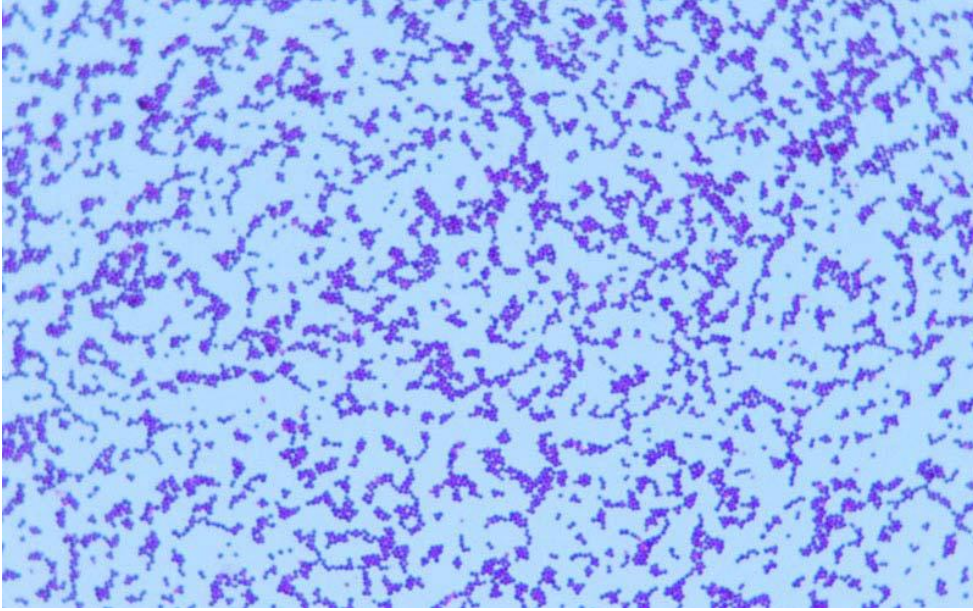
3.2. Bakterilerin İdentifikasyonu

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerin %5'lik Koyun Kanlı Agar besiyerine ekimleri yapıldı.



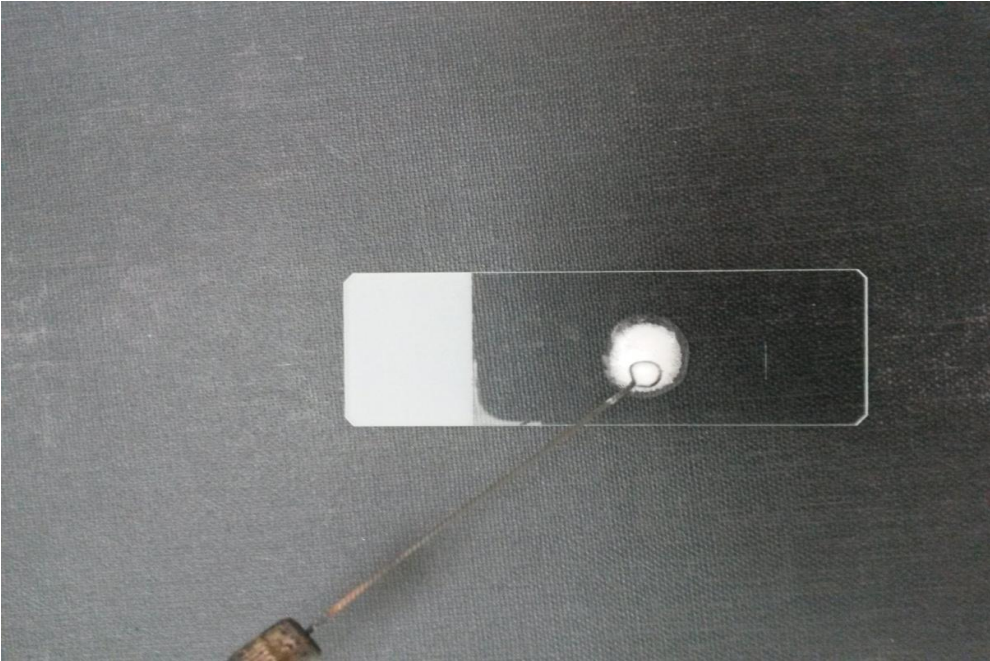
Resim 1. *S. aureus*'un Kanlı Agardaki Tek Koloni Ekimi Sonrası Görüntüsü

18-24 saatlik inkübasyondan sonra kültürlerde üreyen kolonilerden öncelikle gram boyası yapıldı. Gram boyamada üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturmuş gram pozitif koklar görüldü.

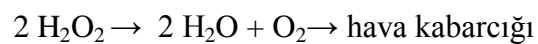


Resim 2. Stafilokok Gram Boyama

Koloni morfolojisi ve Gram boyama incelemesine göre stafilokok olarak düşünölen koloniler ileri incelemeye alındı. İleri incelemeye alınan kolonilere öncelikle katalaz testi yapıldı. Besiyerinde üremiş bakteri kolonilerinden öze ile alınıp temiz bir lamın üzerine yayılarak üzerlerine %3'lük hidrojen peroksitten (H₂O₂) damlatılarak, gaz kabarcığı oluşturan bakteriler stafilokok olarak kabul edildi.



Resim 3. Katalaz Testi



Koagülaz pozitif stafilokokları, koagülaz negatif stafilokoklardan ayırmak için tüp koagülaz testi uygulandı. Stafilokok suşu olduğuna karar verilen Gram pozitif, katalaz pozitif kolonilerden alınıp insan plazmasına eklenerek etüve kaldırılıp inkübasyona tabi tutuldu. 18-24 saatlik inkübasyondan sonra pıhtı oluşturan bakteriler koagülaz pozitif stafilokok, diğerleri koagülaz negatif stafilokok olarak kabul edildi. Stafilokok olarak kabul edilen bu suşlar % 10 gliserinli tryptone soya broth sıvı besiyerinde(oxid) -20 °C de saklandı. Daha sonra yapılan pasajlarla bakterilerin canlılığı kontrol edildi ve antibiyotik duyarlılıklarını tespit etmek için antibiyotik duyarlılık testlerine tabi tutuldu.



Resim 4. Tüp Koagülaz Testi

3.3.Antibiyotik Duyarlılık Testleri

3.3.1. Vitec-2 Sistemi

Vitec-2 (Biomeriux, France) sistemi MIK (Minimum inhibitör konsantrasyonu) değerini tespit edebilen kolorometrik, bilgisayar destekli bir yöntemdir. Her kart içerdiği antimikrobialerin farklı konsantrasyonlarını ve kültür besiyeri olarak Mueller Hinton Broth içerir. Bu AST kartları, aslında mikrodilüsyon tekniğinin kısaltılmış ve küçültülmüş bir versiyonuyla çift dilüsyon yaparak MIK değerini tespit eder. Bu sistem 18 saat içinde sonuç alınabilen bir yöntemdir. Vitec-2 (Biomeriux, France), AST-P592 (BioMerieux, Fransa) kartları penisilin, imipenem, gentamisin, siprofiloksasin, moksifiloksasin, eritromisin, klindamisin, vankomisin, teikoplanin, linezolid, tetrasiklin, tigesiklin, fosfomisin, fusidik asit,

rifampine ve trimetoprim/sulfametoksazole duyarlılığı test etmektedir. Tüm kartlar $35.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 'de 3 saat inkübe edilir. Her kart 15 dakikada bir karusel denen inkübatöre alınır ve reaksiyonların okunması için optik sisteme transfer edilir. Tüm inkübasyon periyodu boyunca 15 dakikada bir bilgiler toplanır.

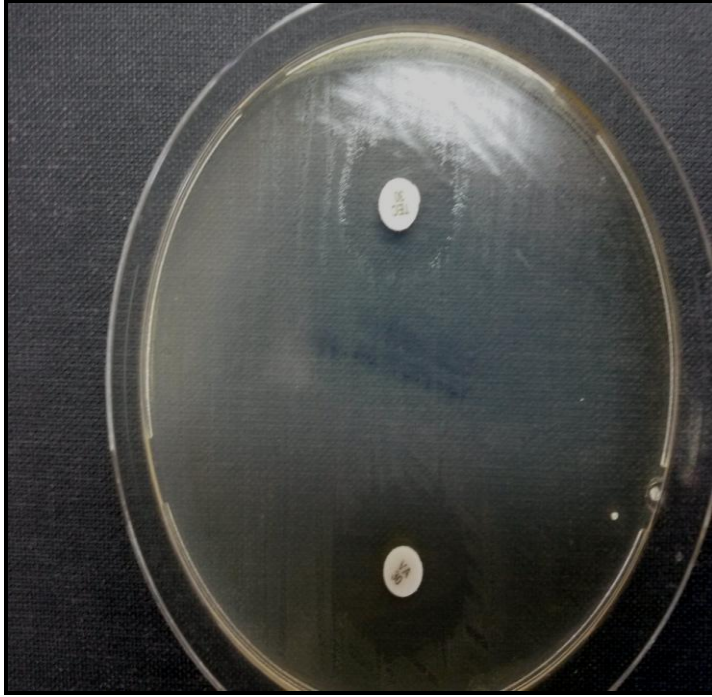
Bu çalışmada kültür plaklarında saf koloni halinde üremiş olan bakteri kolonilerinden eküvyon çubukları yardımı ile bir miktar alınarak, steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklık sağlanacak şekilde süspansiyon edildi. Daha sonra Gram negatif bakterilerin antibiyogramı için plastik (polystyrene) test tüplerine Vitec-2 (Biomeriux, France), AST-P592 (BioMerieux, Fransa) kartları konuldu ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda Vitec-2 (Biomeriux, France) sistemine yüklendi.

3.3.2. Disk Difüzyon Yöntemi

Bakterilerin vankomisin ve teikoplanin duyarlılığına Kirby–Bauer disk difüzyon tekniği ile CLSI Ocak-2011 (Clinical and Laboratory Standards Institute) doküman M100 ve M21 önerileri dikkate alınarak Mueller-Hinton agarda bakıldı. Kültür plaklarında saf koloni halinde üremiş olan bakteri kolonilerinden steril öze ile bir miktar alınarak, steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklık sağlanacak şekilde süspansiyon edildi. Bu süspansiyondan steril eküvyon ile Mueller-Hinton agar besiyeri üzerine yaygın ekim yapıldı. Plakların kurumasından sonra üretici firmalardan sağlanan antibiyotik diskleri plaklara aplik edildi. Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri, vankomisin 30 µg ve teikoplanin 30 µg (Bioanalyse, Türkiye) idi. Her stafilokok suşu için çapı 15 cm olan bir petri kutusu kullanıldı. Petri kutusuna 2 antibiyotik diski yerleştirildi. Petri kutuları $35\text{--}37^{\circ}\text{C}$ 'de, 18–24 saat inkübe edildikten sonra inhibisyon zon çapları ölçüldü. Teikoplanin için elde edilen zon çapları CLSI önerileri doğrultusunda; ≥ 14 olduğunda duyarlı (S), 11-13 olduğunda orta duyarlı (I), ≤ 10 olduğunda dirençli (R) kabul edilmiştir. Vankomisin zon çapları ise CLSI-2011 kriterlerinde bildirilmemiştir. CLSI önerileri doğrultusunda glikopeptidlerin zon çapları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2. CLSI Önerileri Doğrultusunda Glikopeptidlerin Zon Çapları

	Zon Çapı Sınır Değerleri, Yaklaşık mm		
	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
GLİKOPEPTİDLER			
Vankomisin	-	-	-
Teikoplanin	≥14	11- 13	≤10



Resim 5. KPS ve KNS Suşlarında Disk Difüzyon Yöntemi ile Vankomisin Duyarlılığının Belirlenmesi

3.3.3. E-Test Yöntemi

Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarında, vankomisin ve teikoplanin duyarlılıklarının MİK düzeyinde saptanması için E-test yöntemi kullanıldı. Çalışmaya alınan 100 koagülaz pozitif ve 100 koagülaz negatif stafilokok suşlarının her biri ile steril serum fizyolojik içerisinde, 0.5 Mc Farland bulanıklıkta süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyondan steril eküvyon ile Mueller Hinton besiyeri içeren 15 cm çapındaki 2 adet plak yüzeyine yaygın ekim yapıldı. Plaklar kuruduktan sonra vankomisin ve teikoplanin stripleri

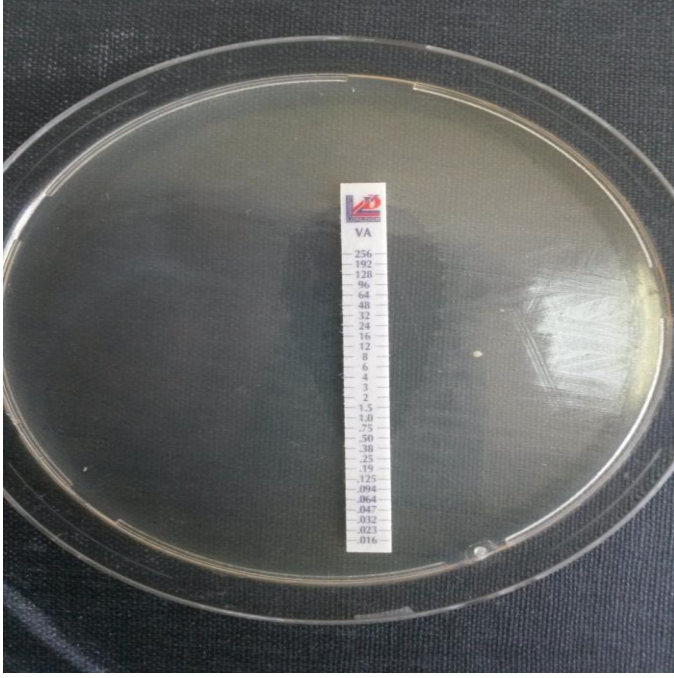
(Liofilmchem, Italy) yerleştirildi. Plaklar $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de, 20-24 saat inkübe edildikten sonra E-test striplerinin inhibisyon elipsleri ile keşiştiği noktalardaki MİK değerleri okunarak kaydedildi. Vankomisin ve teikoplanin için elde edilen MİK değerleri, CLSI'nin önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Buna göre koagölaz pozitif stafilokok suşlarında vankomisin için E-test striplerinin inhibisyon elipsleri ile keşiştiği noktalardaki MİK değeri ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ ise dirençli, 4-8 $\mu\text{g/ml}$ ise orta duyarlı, ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ ise duyarlı olarak değerlendirilirken; koagölaz negatif stafilokok suşlarında ise ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ ise dirençli, 8-16 ise orta duyarlı, ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ ise duyarlı olarak değerlendirildi. Koagölaz pozitif ve koagölaz negatif stafilokok suşlarında teikoplanin için E-test striplerinin inhibisyon elipsleri ile keşiştiği noktalardaki MİK değeri ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ ise dirençli, 16 ise orta duyarlı, ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ ise duyarlı olarak değerlendirildi. CLSI'nin önerileri doğrultusunda belirlenen vankomisin ve teikoplanin MİK değerleri tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Koagölaz Pozitif Stafilokoklarda CLSI Önerileri Doğrultusunda Belirlenen Vankomisin ve Teikoplanin MİK Değerleri

	S	I	R
Vankomisin	≤ 2	4- 8	≥ 16
Teikoplanin	≤ 8	16	≥ 32

Tablo 4. Koagölaz Negatif Stafilokoklarda CLSI Önerileri Doğrultusunda Belirlenen Vankomisin ve Teikoplanin MİK Değerleri

	S	I	R
Vankomisin	≤ 4	8- 16	≥ 32
Teikoplanin	≤ 8	16	≥ 32



Resim 6. KPS ve KNS Suşlarında E-Test Yöntemi ile Vankomisin Duyarlılığının Belirlenmesi

3.4. İstatiksel Analiz

Yöntemlerin birbiri ile uyumu; her iki yöntemle de duyarlı bulunan suş sayılarının toplamının, toplam suş sayısına bölüldükten sonra sonucun 100 ile çarpılması yöntemi ile belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının %57'i yatan hasta örneklerinden izole edilirken, %43'ü poliklinik hasta örneklerinden izole edilmiştir. İzole edilen suşların yatan ve poliklinik hastalara göre dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. İzole Edilen Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşların Yatan ve Poliklinik Hastalarına Göre Dağılımı

	MRSA n= 27	MSSA n= 73	MRKNS n= 46	MSKNS N= 54	Toplam n= 200(%)
Yatan	19	43	24	28	114(57)
Poliklinik	8	30	22	26	86(43)

Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının izole edildiği örneklerin en fazla sayıda gönderildiği klinik, 51 adetle pediatri kliniği olmuştur. Bu kliniği 37 adetle iç hastalıkları, 27 adetle genel cerrahi klinikleri izlemiştir. Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının izole edildiği örneklerin gönderildiği kliniklere göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının İzole Edildiği Örneklerin Gönderildikleri Kliniklere Göre Dağılımı

	MRSA n= 27	MSSA n= 73	MRKNS n= 46	MSKNS n= 54	Toplam n= 200
GH	-	3	1	1	5
Ped	5	11	17	18	51
YBÜ	1	1	3	4	9
İç H	6	12	4	15	37
GC	5	11	8	3	27
Nrş	-	3	2	-	5
Nör	1	-	-	-	1
KVC	-	1	2	1	4
Krd	1	2	-	1	4
Onk	1	1	-	-	2
Üro	-	3	2	3	8
Ort	3	7	2	2	14
Acil	1	1	-	-	2
FTR	-	1	-	-	1
KBB	-	1	-	1	2
Derm	1	8	1	4	14
Enf	2	7	4	1	14

GH: Göğüs Hastalıkları, Ped: Pediatri, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, İç H: İç Hastalıkları, GC: Genel Cerrahi, Nrş: Nöroşirurji, Nör: Nöroloji, KVC: Kardiyovasküler Cerrahi, ,Krd: Kardiyoloji, Onk: Onkoloji, Üroloji, Ort: Ortopedi, Acil Servis, FTR: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, KBB: Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları, Derm: Dermatoloji, Enf: Enfeksiyon Hastalıkları

Çalışmaya alınan koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının en fazla sayıda izole edildiği örnekler, sırasıyla yara ve kan olmuştur. Bakterilerin %82'si (toplam 164 adet) bu iki örnekten izole edilmiştir. Suşların izole edildiği klinik örneklerle göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının İzole Edildiği Klinik Örneklerle Göre Dağılımı

	MRSA n=27	MSSA n=73	MRKNS n=46	MSKNS n=54	Toplam n=200
İdrar	1	4	-	4	9
Kan	6	10	29	30	75
Yara	18	44	13	14	89
Kateter	-	3	-	3	6
Balgam	1	5	-	-	6
Burun sürüntüsü	1	5	1	-	7
Boğaz sürüntüsü	-	2	-	-	2
SVS	-	-	3	2	5
Prostat sıvısı	-	-	-	1	1

SVS: Steril vücut sıvıları

Çalışmamızda kullanılan MRSA suşları penisilin ve imipenem %100 direnç gösterirken, tigesikline direnç saptanmamıştır. Gentamisin, siprofiloksasin, moksifiloksasin, eritromisin, klindamisin, linezolid, tetrasiklin, fosfomisin, fusidik asit, rifampin, trimetoprim/sulfametoksazole sırasıyla %37, %44, %41, %33, %30, %4, %59, %33, %7, %44, %4 direnç göstermektedir. MSSA suşları penisilin, siprofiloksasin, moksifiloksasin, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, rifampin sırasıyla %92, %3, %1, %18, %18, %16, %10 direnç gösterirken; imipenem, gentamisin, linezolid, tigesiklin, fosfomisin, fusidik asit ve trimetoprim/sulfametoksazole direnç saptanmamıştır. MRKNS suşları penisilin ve imipenem %100 direnç gösterirken, linezolid ve tigesikline ve direnç saptanmamıştır. Gentamisin, siprofiloksasin, moksifiloksasin, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, fosfomisin, fusidik asit, rifampin, trimetoprim/sulfametoksazole sırasıyla %78, %85, %63, %85, %65, %67, %59, %52, %63, %35 direnç göstermektedir. MSKNS suşları penisilin, imipenem, gentamisin, siprofiloksasin, moksifiloksasin, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, fosfomisin, fusidik asit, rifampin, trimetoprim/sulfametoksazole sırasıyla %81, %59, %15, %15, %19, %9, %6, %24, %50, %54, %26, %11, %13 direnç gösterirken, linezolid ve tigesikline direnç saptanmamıştır. Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşların farklı antibiyotiklere otomatize yöntem ile belirlenen duyarlılık durumları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının farklı antibiyotiklere otomatize sistem yöntemi ile belirlenen duyarlılık durumları

Antibiyotik	MRSA n=27			MSSA n=73			MRKNS n=46			MSKNS n=54		
	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)
P	0(0)	0(0)	27(100)	6(8)	0(0)	67(92)	0(0)	0(0)	46(100)	10(19)	0(0)	44(81)
IMP	0(0)	0(0)	27(100)	73(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	46(100)	22(41)	0(0)	32(59)
GN	17(9)	0(0)	10(37)	73(100)	0(0)	0(0)	10(22)	0(0)	36(78)	46(85)	0(0)	8(15)
CIP	12(6)	3(11)	12(44)	71(97)	0(0)	2(3)	3(7)	4(9)	39(85)	53(98)	1(2)	10(19)
MOX	16(8)	0(0)	11(41)	72(99)	0(0)	1(1)	17(37)	0(0)	29(63)	49(91)	0(0)	5(9)
E	18(9)	0(0)	9(33)	60(82)	0(0)	13(18)	7(15)	0(0)	39(85)	24(44)	0(0)	30(56)
DA	19(10)	0(0)	8(30)	60(82)	0(0)	13(18)	16(35)	0(0)	30(65)	41(76)	0(0)	13(24)
LZD	26(13)	0(0)	1(4)	73(100)	0(0)	0(0)	46(100)	0(0)	0(0)	54(100)	0(0)	0(0)
TE	11(6)	0(0)	16(59)	61(84)	0(0)	12(16)	15(33)	0(0)	31(67)	27(50)	0(0)	27(50)
TIG	27(14)	0(0)	0(0)	73(100)	0(0)	0(0)	46(100)	0(0)	0(0)	54(100)	0(0)	0(0)
FOS	18(8)	0(0)	9(33)	73(100)	0(0)	0(0)	19(41)	0(0)	27(59)	25(46)	0(0)	29(54)
FD	20(10)	5(19)	2(7)	73(100)	0(0)	0(0)	19(41)	3(7)	24(52)	31(57)	9(17)	14(26)
RF	3(2)	12(44)	12(44)	66(90)	0(0)	7(10)	4(9)	13(28)	29(63)	6(11)	42(78)	6(11)
TMP/SMX	26(13)	0(0)	1(4)	73(100)	0(0)	0(0)	30(65)	0(0)	16(35)	47(87)	0(0)	7(13)

P: Penisilin, IMP: İmipenem, GN: Gentamisin, CIP: Siprofiloksasin, MOX: Moksifiloksasin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin,

LZD: Linezolid, TE: Tetrasiklin, TIG: Tigesiklin, FOS: Fosfomisin, FD: Fusidik asit, RF: Rifampin, TMP/SMX: Trimetoprim/sulfametoksazol

Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarında vankomisin etkinliği disk difüzyon yöntemi ile ölçüldüğünde MRSA suşlarında zon çapı 16-24 mm, MSSA suşlarında 14-21 mm, MRKNS suşlarında 17-30 mm, MSKNS suşlarında 16-30 mm aralığında bulunmuş ancak CLSI kriterlerinde vankomisin için zon çapı bildirilmediğinden bulduğumuz sonuçlar değerlendirilememiştir.

Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarında teikoplanin etkinliği, disk difüzyon yöntemi ile ölçüldüğünde ise dirençli suşla karşılaşılmemiştir. Test edilen MRSA suşlarının 27'si (%100) 15-20 mm, MSSA suşlarının 73'ü(%100) 14-20 mm, MRKNS suşlarının 46'sı(%100) 16-29 mm, MSKNS suşlarının 54'ü(%100) 16-30 mm aralığında bulunmuş ve teikoplanine duyarlı olarak kabul edilmiştir. Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının disk difüzyon yöntemi ile tespit edilen vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıklarının Disk Difüzyon Yöntemi ile Belirlenmesi

	Vankomisin			Teikoplanin		
	Duyarlı(%)	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
MRSA n=27	-	-	-	27 (100)	-	-
MSSA n=73	-	-	-	73 (100)	-	-
MRKNS n=46	-	-	-	46 (100)	-	-
MSKNS n=54	-	-	-	54 (100)	-	-
Toplam n=200	-	-	-	200(100)	-	-

Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokok suşlarında, vankomisin ve teikoplanin etkinliği E-test yöntemi ile araştırıldığında dirençli suş tespit edilmemiştir. Vankomisin ve teikoplanin için elde edilen MİK değerleri CLSI'nın önerileri doğrultusunda değerlendirildi. MRSA suşlarının 27'si (%100), MSSA suşlarının 73'ü (%100), MRKNS suşlarının 46'sı (%100) ve MSKNS suşlarının 54'ü (%100) vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. MRSA suşlarının vankomisin için MIC değerleri 0.25-1.5 µg/ml aralığında bulunurken, MSSA suşlarının 0.19-1 µg/ml, MRKNS suşlarının 0.25-2 µg/ml, MSKNS suşlarının 0.19-2 µg/ml aralığında bulunmuştur. MRSA suşlarının teikoplanin için MIC değerleri 0.19-1.5

$\mu\text{g/ml}$ aralığında bulunurken, MSSA suşlarının 0.094-0.75 $\mu\text{g/ml}$, MRKNS suşlarının 0.125-1.5 $\mu\text{g/ml}$, MSKNS suşlarının 0.125-2 $\mu\text{g/ml}$ aralığında bulunmuştur. Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilocok suşların E-test yöntemi ile tespit edilen vankomisin ve teikoplanin duyarlılık oranları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilocok Suşlarının Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıklarının E-Test Yöntemi ile Belirlenmesi

	Vankomisin			Teikoplanin		
	S	I	R	S	I	R
MRSA n=27	27(100)	-	-	27(100)	-	-
MSSA n=73	73(100)	-	-	73(100)	-	-
MRKNS n=46	46(100)	-	-	46(100)	-	-
MSKNS n=54	54(100)	-	-	54(100)	-	-
Toplam n=200	200(100)	-	-	200(100)	-	-

Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilocok suşlarında vankomisin ve teikoplanin etkinlikleri otomatize sistem ile araştırıldığında MRSA suşlarının 27'si, MSSA suşlarının 73'ü, MRKNS suşlarının 46'sı, MSKNS suşlarının 54'ü vankomisine duyarlı bulunurken, dirençli suşla karşılaşılmamıştır. MRSA suşlarının 26'sı, MSSA suşlarının 73'ü, MRKNS suşlarının 45'i MSKNS suşlarının 47'si teikoplanine duyarlı bulunurken, MRSA suşlarının 1'i dirençli, MRKNS suşlarının 1'i orta duyarlı, MSKNS suşlarının 7'si orta duyarlı bulunmuştur.

Koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilocok suşlarında vankomisin ve teikoplaninin otomatize sistem ile tespit edilen duyarlılık oranları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıklarının Otomatize Sistem ile Belirlenmesi

	Vankomisin			Teikoplanin		
	S (%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)
MRSA n=27	27(100)	-	-	26(96)	-	1(0.27)
MSSA n=73	73(100)	-	-	73(100)	-	-
MRKNS n=46	46(100)	-	-	45(98)	1(2)	-
MSKNS n=54	54(100)	-	-	47(87)	7(13)	-
Toplam n=200	200(100)	-	-	191(96)	8(4)	1

Sonuç olarak, vankomisin duyarlılığı için belirlenen sonuçların birbirine uyumu karşılaştırıldığında; E-test ve Vitec- 2 yöntemleri %100 oranında uyumluken, vankomisin için disk difüzyon zon çapı 2011 CLSI kriterlerinde bildirilmediğinden E-test ve Vitec-2 yöntemleri ile disk difüzyon yöntemi arasındaki uyum karşılaştırılamadı. Teikoplanin duyarlılığı için belirlenen sonuçların birbirine uyumu karşılaştırıldığında ise E-test ve Vitec-2 yöntemleri %98 uyumluken; E-test ve disk difüzyon yöntemlerinin birbirleriyle uyumu %100, Vitec-2 ve disk difüzyon yöntemleri ise %98 oranında uyumlu bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. KPS ve KNS Suşlarında Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıklarını Saptama Durumu

	VANKOMİSİN Pozitif sayı/ Toplam sayı	TEİKOPLANIN Pozitif sayı/ Toplam sayı
E-TEST	200 /200 (100)	200/200 (100)
VİTEC-2	200/200 (100)	191/200 (96)
DİSK DİFÜZYON	-	200 /200 (100)

5. TARTIŞMA

Stafilokoklar, spor oluşturmeyen bakteriler arasında en dirençli olanlardandır ve fizyolojik olmayan çeşitli çevresel koşullarda yaşamlarını sürdürebilirler. Kurumuş klinik materyallerden aylarca sonra bile izole edilebilirler, rölatif olarak ısıya dirençlidirler ve yüksek tuz oranına sahip besiyerlerinde üreyebilirler. Dolayısıyla potent antimikrobiyal ajanların varlığına, gelişmiş halk sağlığı koşullarına ve hastane infeksiyon kontrol önlemlerine rağmen, *S. aureus*'un major bir insan patojeni olmaya devam etmesi şaşırtıcı değildir (103). Genellikle deri infeksiyonlarına neden olmakla birlikte solunum sistemi infeksiyonları, endokardit, osteomyelit gibi değişik infeksiyonların da etkenidirler (2,104).

Stafilokoklar gerek toplum kökenli gerekse hastane infeksiyonlarında önemli etkenlerden biridir (54). Özellikle Metisiline Dirençli *S. aureus* suşlarının (MRSA) ve Metisiline Dirençli koagülaz negatif stafilokokların (MRKNS) hastane infeksiyonlarında büyük pay sahibi oldukları görülmektedir (2,104). 1980'lerde ABD'deki çoğu hastanede yaygın bir problem haline gelmiştir. MRSA, ülkemizde de hastane infeksiyonu etkenleri içinde ilk sıralarda yer almakta ve yıllar içinde görülme sıklığında artış saptanmaktadır (105).

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2002-2004 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada Koagülaz (+)'lerin %49'u MRSA olarak bulunmuştur (106). Afyon SSK Hastanesi'nde yapılan bir başka çalışmada ise izole edilen 122 stafilokok örneğinden %38'i Koagülaz (+), %62'si Koagülaz (-) olarak saptanmıştır. Koagülaz (+)'lerin %63'ü MRSA; Koagülaz (-)'lerin %66'sı MRKNS olarak tespit edilmiştir (107). 2000'li yıllarda ülkemizde benzer diğer çalışmalar da incelendiğinde MRSA ve MRKNS oranları; Gürler ve ark. tarafından MRSA %39, MRKNS %56; Yıldırım ve ark. tarafından MRSA %36, MRKNS % 46; Özcan ve ark. tarafından MRSA %38, MRKNS %53 olarak tespit edilmiştir (108). Çalışmamızda ise 100 KNS suşunun %46'sı MRKNS, %54'ü MSKNS, 100 KPS suşunun %27'si MRSA, %73'ü MSSA olarak tespit edilmiştir.

Hastane infeksiyonları hastanenin tüm servislerinde ve tüm yaş gruplarında görülebilir. Ancak çok yaşlı hastalar, altta yatan kronik hastalığı olanlar ve çocuklar hastane infeksiyonu gelişmesi açısından en riskli grupları oluşturmaktadır. Pediatri kliniklerinde hastane infeksiyonu etkeni olarak en sık izole edilen bakteriler; MRKNS, MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.*'dir (108,109).

Başta YBÜ olmak üzere hastanelerin bazı bölümleri, stafilokok özellikle de MRSA infeksiyonları açısından daha yüksek risk oluşturmaktadır. 65 yaşın üstünde olan, hastanede

uzun süre yatan, operasyon geçiren ya da çok sayıda invaziv girişim uygulanan, açık cilt lezyonları bulunan ve geniş spektrumlu/uzun süre antibiyotik tedavisine maruz kalan hastalar hem endojen floranın hem de ortam bakterilerinin tehdidi altındadır. Bu koşullar dirençli bakteri suşlarının seçilmesine yol açarken, MRSA infeksiyon ve kolonizasyonunu da ön plana çıkarmaktadır.

Ekşi ve ark. çalışmalarında 243 stafilokok suşlarının 59'unu yara örneklerinden, 47'sini kan, 34'ünü trakeal aspirat, 25'ini idrar, 21'ini balgam, 21'ini boğaz salgısı, 10'unu BAL, 26'sını diğer örneklerden izole etmişlerdir (110). Aydın ve ark. çalışmalarında toplam 446 stafilokok kökeninin %52'sini püden, %14.1'ini idrardan, %5.6'sını endoservikal örnekten, %7.2'sini perfore otit örneğinden, %9.6'sını kandan, %11.5'ini de diğer klinik örneklerden izole etmişlerdir (111). Yapılan bir çalışmada incelenen toplam 48 *S. aureus* suşunun 42'si yatan ve poliklinik hastalarından, altısı ise sağlıklı hastane personelinin boğaz ve el sürüntü kültürlerinden, 42 stafilokok suşunun da 15'i yara-apse, 15'i kan, 4'ü trakeal aspirat, 3'ü boğaz, 2'si kulak akıntısı, 1'i BOS, 1'i periton sıvısı, 1'i idrar örneğinden izole edilmiştir. Hastalardan izole edilen suşlar büyük oranda antibiyotik kullanımının ve cerrahi invaziv işlemlerin sık uygulandığı yoğun bakım, ortopedi ve dahiliye kliniklerinden gelen materyallerden elde edilmiştir (57). Başka bir çalışmada suşların 190'ı (% 78.2) yatan hasta, 53'ü (% 21.8) poliklinik hastalarından izole edilmiştir (110). Çalışmamızda ise stafilokok suşlarının 114'ü (%57) yatan hastalardan 86'sı (%43) poliklinik hastalarından izole edilmiştir. Hastalardan izole edilen suşlar en fazla pediatri kliniğinden elde edilmiş, bunu dahiliye kliniği ve genel cerrahi kliniği izlemiştir. Çalışmaya aldığımız stafilokok suşlarının en fazla sayıda izole edildiği örnekler sırasıyla 89 adetle yara ve 75 adetle kan olmuş, bunları 9 adetle idrar, 7 adetle burun sürüntüsü, 6'şar adetle kateter ve balgam, 5 adetle steril vücut sıvıları, 1 adetle prostat sıvısı izlemiştir.

İnsanoğlunun penisilinin keşfiyle başlattığı savaşta, stafilokoklar da enzimleriyle saflarını korumaya devam etmektedirler. Öyle ki 1944 yılında penisilnaz yapımıyla başlayan bu karşı koyuşun bugün gelinen noktada stafilokoklar çoklu antibiyotik direnci gösteren, tedavileri zor olan "sorunlu" mikroorganizmalar konumundadırlar (112). *S. aureus* suşlarında B-laktamaz üretimine bağlı penisilin rezistansı penisilinin kullanıma girmesinden kısa süre sonra rapor edilmiştir. XX. yüzyılın 2. yarısından itibaren yaygın olarak görülmeye başlanmıştır (105). Yapılan bir çalışmada *S. aureus* kökenlerinde penisilin direncinin % 80, KNS kökenlerinde saptanan penisilin direncinin % 84.2 olduğu bulunmuştur. *S. aureus* kökenlerinde diğer antibiyotiklere direnç oranları ise eritromisin için %21.8, ko-trimoksazol için %15.8, klindamisin için %14.8, siprofloksasin için %7.3, fusidik asit için % 5.7 olarak

bulunurken, KNS kökenlerinde diğer antibiyotiklere direnç oranları sırasıyla %54.8.%42.2, %44.4, %25, %28.1 olarak bulunmuştur (111). Görüldüğü gibi penisilin ve diğer antibiyotiklerin direnç oranlarının oranlarının KNS kökenlerinde *S. aureus* kökenlerine göre yüksek bulunduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda ise KNS suşlarında penisilin direnci %90, KPS suşlarında %94 bulunmuştur.

Doğan ve ark. çalışmalarında 403 stafilocok suşlarının 45'ini MRSA, 22'sini MSSA, 182'sini MRKNS, 154'ünü MSKNS olarak saptamışlardır. MRSA suşlarının antibiyotik direnç oranlarını eritromisin için %75.6, siprofloksasin için %51.1, gentamisin için %28.9, tetrasiklin için %22.2, TMP-SMX için 28.9 bulmuşlar, MSSA suşlarının aynı antibiyotiklere direnç oranlarını sırasıyla %68.2, %4.5, %27.3, %18.2, %22.7; MRKNS suşlarının %61, %88.5, %39.6, 542.3, %17.6 ve MSKNS suşlarının %35.1, %9.7, %18.8, %24, %17.5 olarak bulmuşlardır (113). Yapılan başka bir çalışmada kullanılan toplam 150 stafilocok suşunun 68'i koagulaz pozitif stafilocok (KPS) iken 82'si koagulaz negatif stafilocok (KNS) olarak tespit edilmiştir. KPS'lerin penisilin direnci %79.4 bulunurken, diğer antibiyotiklere direnç oranları TMP-SMX için %11.7, amoksisilin-klavulonik asit için %25, ofloksasin için %29.4, eritromisin için %18, rifampisin için %17.9, gentamisin için %38.7, klindamisin için %33.8, sefalotin için %47, tetrasiklin için %60.2 olarak bulunmuştur. KNS'lerin penisilin direnci ise 82.6 bulunurken, diğer antibiyotiklere direnç oranları TMP-SMX için %15.3, amoksisilin-klavulonik asit için %28.6, ofloksasin için %28.6, eritromisin için %32, rifampisin için %34, gentamisin için %37.3, klindamisin için %41.3, sefalotin için %49.3, tetrasiklin için %56 olarak bulunmuştur. (114). Çalışmamızda MRSA suşlarının direnç oranları penisilin için %100, imipenem için %100, gentamisin için %37, siprofloksasin için %44, moksifloksasin için %41, eritromisin için %33, klindamisin için %30, linezolid için %4, tetrasiklin için %59, fosfomisin için %33, fusidik asit için %19, rifampisin için %44 bulunurken, tigesiklin ve TMP-SMX'e direnç tespit edilmemiştir. MSSA suşlarının direnç oranları penisilin için %92, siprofloksasin için %3, moksifloksasin için %1, eritromisin için %18, klindamisin için %18, tetrasiklin için %16, rifampisin için %10 bulunurken, imipenem, gentamisin, linezolid, fosfomisin, fusidik asit, tigesiklin ve TMP-SMX'e direnç tespit edilmemiştir. MRKNS suşlarının direnç oranları penisilin için %100, imipenem için %100, gentamisin için %78, siprofloksasin için %85, moksifloksasin için %63, eritromisin için %85, klindamisin için %65, tetrasiklin için %67, fosfomisin için %59, fusidik asit için %52, rifampisin için %63, TMP-SMX için %35 bulunurken linezolide direnç tespit edilmemiştir. MSKNS suşlarının direnç oranları penisilin için %81, imipenem için %59, gentamisin için %15, siprofloksasin için %19, moksifloksasin için %9, eritromisin için %56, klindamisin için %24, tetrasiklin için

%50, fosfomisin için %54, fusidik asit için %26, rifampisin için %11, TMP-SMX için %13 bulunurken, linezolid ve tigesikline direnç tespit edilmemiştir.

Günümüzde hastane kaynaklı *S. aureus* izolatlarının %95'ten fazlası B-laktamaz üretmektedir. B-laktamaza dayanıklı bir antibiyotik olan metisiline dirençli *S. aureus* izolatları (MRSA) ilk olarak 1961 yılında bildirilmiştir (115). *S. aureus* ve KNS'lerin her ikisinde de Metisilin rezistansı, bakterinin mec-A geninin bir ürünü olan ve tüm B-laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmasında rol oynayan PBP-2a adlı penisilin bağlayıcı penisilinün üretilmesiyle meydana gelir (116). Metisiline dirençli suşlar, genetik direnç aktarımı sırasında diğer antibiyotik direnç genlerinin de beraber aktarımı nedeniyle çoğunlukla makrolidler, aminoglikozitler, klindamisin, florokinolon, kloramfenikol ve ko-trimoksazol gibi birçok antibiyotiğe de dirençlidirler (20,77,117). Çalışmamızda da metisiline dirençli suşlar makrolidler, aminoglikozidler, klindamisin, florokinolon, ko-trimoksazol gibi birçok antibiyotiğe metisiline duyarlı suşlardan daha dirençli bulunmuştur. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve/veya çoklu antibiyotik direnci gösteren suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde büyük sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu durum hastanelerde epidemiyolojik ve klinik problemlere neden olmuş, bu direnç artışı stafilokok infeksiyonlarının tedavisi için yeni antibiyotiklere gereksinimi arttırmıştır(118).

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarının etken olduğu infeksiyonların tedavisinde tüm beta laktam antibiyotikler ve yanısıra çoklu direnç nedeniyle diğer grup antibiyotiklerin de seçilememesi sonucunda, günümüzde bu infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak glikopeptid antibiyotikler kullanılmaktadır (116). Bir glikopeptid antibiyotik olan vankomisin ilk olarak 1956 yılında klinik kullanıma girmiştir. MRSA izolatlarındaki artışla birlikte kullanımı hızla artmıştır. *S. aureus* suşlarında vankomisine direnç sorunu, dünyada ilk kez 1997 yılında Japonya'dan bildirilmiştir (119). Bu ilk suş ve kısa süre sonra ABD'den bildirilen suşlarda vankomisine orta derecede direnç sözkonusudur (VISA) (112, 119, 120, 14). VISA izolatlarının çoğu teikoplanine de orta derecede dirençli olduğundan GISA (glycopeptide intermediate *S. aureus*) terimi kullanımı tercih edilmektedir. Glikopeptidlere karşı azalmış duyarlılık daha kalın bir peptidoglikan tabakası ve otolitik enzimlerin azalmış aktivitesiyle sonuçlanan hücre duvarı prekürsörleri ve enzimlerinin aşırı üretimine atfedilir. Bugüne kadar GISA izolatları sadece glikopeptidlerle tedaviye zayıf cevap veren MRSA infeksiyonlarında saptanmıştır. Bu suşlar hastanede yatan ve uzamış vankomisin tedavisi alan hastalardan izole edilmiştir (16) . Son yıllarda stafilokok türlerinde giderek artan oranda glikopeptid direncinin de bildirilmeye başlanması, stafilokok infeksiyonlarındaki son seçenek antibiyotikler olan vankomisin ve teikoplanin kullanımı konusunda daha dikkatli

olunmasının önemine bir kez daha dikkatleri çekmiştir (106). Glikopeptid antibiyotiklerin uygun olmayan doz ve sürelerde kullanılması, bu ilaçlara direnç gelişmesine katkıda bulunan en önemli faktörler olmuşlardır (121). Glikopeptidlerin bu şekilde kullanımı, tam direnç oluşturmaya bile dirençli alt grupların oluşmasına katkıda bulunmuştur (14,122,123).

Ülkemizde çeşitli hastanelerde izole edilmiş stafilokoklarda vankomisin direncinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Aktaş ve ark. (124) da 100 stafilokok suşunda agar dilüsyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada vankomisine direnç saptamamışlardır. Ögünç ve arkadaşları, kan kültürlerinden izole edilen 100 *S. aureus* suşu ile yaptıkları çalışmada suşların hiçbirinde E-test yöntemiyle vankomisin direnci saptamamışlardır (125). Aslan ve ark. (126) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 90 *S. aureus* suşunda disk difüzyon yöntemiyle vankomisine rezistans saptamadıklarını belirtmişlerdir. Kurultay ve ark. (127), Sönmez ve ark. (128), Ulusoy ve ark. (129) da, *S. aureus* suşlarında vankomisin direnci saptamadıklarını belirtmişlerdir. Baykan ve ark. (130), değişik klinik örneklerden izole ettikleri 620 *S. aureus* suşunu incelemiş, 86'sını (%14) MRSA olarak saptamışlardır. 86 MRSA suşunda disk difüzyon yöntemiyle vankomisine direnç saptamadıklarını belirtmişlerdir. Özgüneş ve ark. (131), yaptıkları çalışmada yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole ettikleri 223 *S. aureus* suşunun tümünde disk difüzyon yöntemiyle vankomisin direncine rastlamamışlardır. Ülkemizde vankomisin direnci henüz saptanmamıştır. Birçok çalışmada metisilin dirençli stafilokok infeksiyonlarında vankomisine direnç saptanmadığı belirtilmiştir. Ancak koagülaz negatif stafilokoklarda teikoplanine düşük düzeyli bir direnç gösterilmiştir (132). Yurdumuzda ilk kez Gülay ve ark. (133)' nın Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde klinik örneklerden izole ettikleri 95 MRSA suşunda vankomisin direncini araştırdıkları çalışmada, mikrodilüsyon yöntemi ile suşların 5'inde (%5.3) vankomisine azalmış duyarlılık (MIC: 8 mcg/ml) bildirilmiştir. Sümbül ve ark. (134), çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 39 *S. aureus* suşunun E-test ve mikrodilüsyon yöntemleriyle vankomisin MİK değerlerini 0.125-4 mcg/ml arasında bulmuşlardır. Güleröğlü ve ark. (135), önemli bir kısmını yara-apse, kan ve trakeal aspirat kültürlerinden izole ettikleri 80 MRSA suşuyla yaptıkları çalışmada, E-test yöntemi ile suşların vankomisin MIC aralığını 0.5-4 mcg/ml olarak bulmuşlar ve vankomisine dirençli suş saptamamışlardır. İtalya'da yapılan diğer bir çalışmada metisilin dirençli stafilokok suşlarının tümünün vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğu bildirilmiştir (136).

Disk testi koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokoklarda vankomisini test etmek için güvenilir değildir. Stafilokok izolatlarının vankomisine duyarlılığını belirlemede MİK testi yapılmalıdır. Disk testi *S.aureus*'un vankomisine duyarlı izolatlarını orta duyarlı

izolatlarından ayırt ettirmez. Koagülaz negatif stafilokoklarda da duyarlı, orta duyarlı ve dirençli izolatları ayırt ettirmez, tümünde benzer zon çapları oluşur. Vankomisin 30 µg disk testinde vanA vankomisin direnç genini içeren *S.aureus* izolatları (VRSA) saptanır. Bu izolatlarda disk çevresinde inhibisyon zonu bulunmaz.(zon=6 mm). Hiç inhibisyon zonu gözlenmeyen izolatların tanılarının doğrulanması gerekir. İnhibisyon zonları ≥ 7 mm olan stafilokok izolatlarını vankomisin MİK testi yapılmadan duyarlı olarak bildirilmez (137). Günümüze dek yapılan çalışmalar ve CDC önerileri, vankomisin için MİK değeri 4–8 µg/ml olan stafilokokların disk difüzyon yöntemi ile güvenilir bir biçimde tanımlanamadığını ortaya koymaktadır. CLSI önerileri doğrultusunda 30 µg'lık vankomisin diskleri kullanılarak vankomisin direncinin araştırılması, VISA ve h-VISA'yı saptamada yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle CLSI önerileri içinde yer alsa da disk difüzyonun stafilokokların glikopeptid duyarlılıklarının rutin test edilmesinde kullanımı önerilmemektedir. VISA ve h-VISA kökenlerini saptayan yöntemler 6 µg/ml vankomisin içeren beyin-kalp infüzyon agar tarama ve sıvı mikrodilüsyon, agar dilüsyon ve E-test gibi otomatize olmayan MİK saptama yöntemleridir. Bunlar dışında popülasyon çalışmaları, popülasyon analiz profilleri, makrodilüsyon E-test, popülasyon analiz profili-eğri altında kalan alan oranı gibi yöntemler de bu amaçla kullanılmaktadır (138, 139). Çalışmamızda ise incelenen stafilokok suşlarının vankomisin duyarlılıkları E-test yöntemi ile değerlendirildiğinde; MRSA suşlarının vankomisin için MIC değerleri 0.25-1.5 aralığında bulunurken, MSSA suşlarının 0.19-1, MRKNS suşlarının 0.25-2, MSKNS suşların 0.19-2 aralığında bulunmuş ve tüm suşlar vankomisine duyarlı kabul edilmiştir. Tüm suşların vankomisin duyarlılığına otomatize yöntem ile bakıldığında da dirençli suşla karşılaşmamıştır. Çalışmamızda stafilokok suşlarının üzerinde vankomisin etkinliği yapılan disk difüzyon yöntemi ile ölçüldüğünde; MRSA suşlarında zon çapı 16-24 mm, MSSA suşlarında 14-21 mm, MRKNS suşlarında 17-30 mm, MSKNS suşlarında 16-30 mm aralığında bulunmuş ancak CLSI kriterlerinde vankomisin için zon çapı bildirilmediğinden bulduğumuz sonuçlar değerlendirilememiştir.

Stafilokok suşlarının teikoplanin direncinin araştırıldığı 1990–2000 yılları arasında yapılan 26 çalışma, ülkemizde stafilokoklarda teikoplanin direncinin %2–6 arasında değiştiğini ve orta duyarlılığın da %1–3 arasında olduğunu göstermektedir (140). Fitch ve ark. MRSA suşlarının teikoplanin direncini agar dilüsyon yöntemiyle araştırdıkları çalışmada bir klinik örnekte teikoplanine azalmış duyarlılık (MİK: 16 µg/ml) saptamışlardır (141). Nourse ve ark. kan kültüründen izole ettikleri *S. epidermidis* suşunda E-test ile teikoplanine azalmış duyarlılık (MİK: 24 µg/ml) saptamışlardır (142). Sieradzki ve ark. çalışmaya aldıkları 41 MRKNS suşunun 28'inde tüpte dilüsyon yöntemiyle teikoplanine azalmış duyarlılık (MİK:

16 µg/ml) tespit etmişlerdir (143). Watanakunakorn, teikoplanin direncini araştırdığı çalışmada 90 *S. aureus* suşunda %1 oranında teikoplanine azalmış duyarlılık (MİK: 16 µg/ml) saptamıştır (144). Sloos ve ark. da 91 KNS izolatu ile yaptıkları çalışmalarında %2 oranında teikoplanine azalmış duyarlılık (MİK: 16 µg/ml) saptamışlardır (145). Yapılan bazı çalışmalarda E-test yönteminin glikopeptidlere azalmış duyarlılık gösteren stafilocokların saptanmasında hızlı ve uygun bir test olduğu belirtilmiştir (146). Çalışmamızda teikoplanin duyarlılığına E-test yöntemi ve disk difüzyon yöntemi ile bakıldığında orta duyarlı ve dirençli suşlar ile karşılaşılmazken, otomatize yöntem ile 1 MRKNS, 7 MSKNS suşu orta duyarlı, 1 MRSA suşu dirençli bulunmuştur. E-Test yöntemi ile MRSA suşlarının teikoplanin için MIC değerleri 0.19-1.5µg/ml aralığında bulunurken, MSSA suşlarının 0.094-0.75µg/ml, MRKNS suşlarının 0.125-1.5µg/ml, MSKNS suşlarının 0.125-2µg/ml aralığında bulunmuştur. Disk difüzyon yöntemi ile teikoplanin duyarlılığına bakıldığında test edilen MRSA suşlarının 27'si (%100) 15-20 mm, MSSA suşlarının 73'ü (%100) 14-20mm, MRKNS suşlarının 46'sı (%100) 16-29mm, MSKNS suşlarının 54'ü(%100) 16-30mm aralığında bulunmuş ve duyarlı kabul edilmiştir.

E-test yöntemi, stafilocoklarda vankomisin duyarlılığının belirlenmesinde hatta glikopeptidlere azalmış duyarlılık gösteren stafilocok suşlarının saptanmasında MİK değerinin tespitine dayanan hızlı ve en duyarlı yöntemdir. Disk difüzyon ve otomatize sistemlerin GRSA veya GISA suşlarını güvenli şekilde tespit edemediği, bu nedenle bu sistemlerin kullanıldığı laboratuvarlarda belki de var olan GRSA ve GISA suşlarının tanımlanamamış olabileceği farklı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (147,148,149).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole ettiğimiz 100 KPS suşundan 27'si MRSA olarak, 73'ü MSSA olarak, 100 KNS suşundan 46'sı MRKNS, 54'ü MSKNS olarak tespit edildi. KPS ve KNS suşlarının en fazla sayıda izole edildiği klinikler pediatri, dahiliye ve genel cerrahi klinikleridir. Stafilocok suşlarının 114'ü (%57) yatan hastalardan 86'sı (%43) poliklinik hastalarından izole edildi. En sık izole edildiği örnek tipi ise yara ve kandır.

KNS suşlarında penisilin direnci %90, KPS suşlarında %94 bulundu. Metisiline dirençli olan stafilocok suşları gentamisin, siprofiloksasin, moksifiloksasin, eritromisin, klindamisin gibi birçok antibiyotiğe de dirençli olarak tespit edildi. KPS ve KNS suşlarının vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları ise E-test, Vitec-2 ve disk difüzyon yöntemleriyle araştırıldı. Tüm suşlar vankomisine Vitec-2 yöntemiyle %100, E-test yöntemiyle %100 oranında duyarlı bulunurken, teikoplanine Vitec-2 yöntemiyle %96, E-test yöntemiyle %100, disk difüzyon yöntemiyle %100 oranında duyarlı olarak tespit edildi. Vankomisin duyarlılığı için belirlenen sonuçların birbirine uyumu karşılaştırıldığında E-test ve Vitec-2 yöntemleri %100 oranında uyumluyken, vankomisin için disk difüzyon zon çapı 2011 CLSI kriterlerinde bildirilmediğinden E-test ve Vitec-2 yöntemleri ile disk difüzyon yöntemi arasındaki uyum karşılaştırılamadı. Teikoplanin duyarlılığı için belirlenen sonuçların birbirine uyumu karşılaştırıldığında ise E-test ve Vitec-2 yöntemleri %98 uyumluyken, E-test ve disk difüzyon yöntemlerinin birbiriyle uyumu %100, Vitec-2 ve disk difüzyon yöntemleri ise %98 oranında uyumlu bulunmuştur.

Görüldüğü gibi çalışmamızda stafilocokların glikopeptidlere duyarlılıkları oldukça yüksek bulunmuştur. Glikopeptidler halen hastanemizde, ülkemizde ve dünyamızda olduğu gibi özellikle metisiline dirençli stafilocokların tedavisinde en etkili antibiyotikler olarak kullanılmaktadır.

Ülkemizde antibiyotik kullanımında ciddi sorunlar yaşandığı bir gerçektir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımları antibiyotiklere direnç gelişiminde başlıca faktördür. Zamanla toplum içinde dirençli kökenlerin oluşturduğu infeksiyonların artması, sağaltımın hem maliyetini artırmakta, hem de zorlaşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle akılcı antibiyotik kullanımını ilke edinip, glikopeptidlerin gereksiz kullanımından kaçınmalıyız.

Glikopeptidlerin gereksiz kullanımından kaçınmak ve hastaya en kısa zamanda en etkili tedaviyi verebilmek için glikopeptid duyarlılığının hızlı ve doğru olarak tanımlanması, laboratuvarında kullanılabilen en uygun yönteminin belirlenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilocoklarda glikopeptidlerin duyarlılıklarının belirlenmesinde E-test yönteminin daha etkili olduğu ve doğru sonuçlar verdiği saptanmıştır. Disk difüzyonun ise CLSI önerileri içinde yer alsa da stafilocoklarda glikopeptidlerin duyarlılıklarının test edilmesinde kullanımı önerilmemektedir.

KAYNAKÇA

1. Gemmel C.G. Glicopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*: is it a real threat? J Infect Chemother 2004; 10: 69- 75.
2. Cengiz AT. "Staphylococcus. Ustaçelebi Ş. (ed)." Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, s.339-47, Güneş kitabevi, Ankara. 1999.
3. Bannerman TL. Staphylococcus, Micrococcus and other catalase-positive cocci that grow aerobically. Ed: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of Clinical Microbiology . pp. 384- 404, 8th Ed. Washington: DC, 2003.
4. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends in Microbiology 2001; 9: 486- 93.
5. Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioglu S, Güzelant A, Bilgiç A. Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarının fusidik aside in vitro duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg 1998; 12 (4): 467- 470.
6. Lelievre H, Lina G, Jones ME, Olive C, Forey F, Delvallez MR, et al. Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. J Clin Microbiol 1999; 37: 3452- 57.
7. Woods GL, Washington JA. Antibacterial susceptibility tests: Dilution and disk diffusion methods. Ed: Balows A, Hausler JW, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, Manual of Clinical Microbiology. s. 1327- 41, 6th ed. Washington DC: ASM, 1995.
8. Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR. Special tests for detecting antibacterial resistance. Ed: Balows A, Hausler JW, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. Manual of Clinical Microbiology. s.1356- 67, 6th ed, Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
9. Levine DP. Vancomycin: a history, Clin Infect Dis 2006;42(Suppl 1):S5- S12.
10. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI: Historical yearly usage of vancomycin, Antimicrob Agents Chemother 1998; 42(5): 1303- 4.
11. Bannerman T, Wadiak DL, Kloos WE. Susceptibility of *Staphylococcus* species and subspecies to teicoplanin, Antimicrob Agents Chemother 1991; 35(9): 1919- 22.
12. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin, J Antimicrob Chemother 1996; 37(2): 209- 22.
13. Van Bambeke F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives, Curr Opin Pharmacol 2004; 4(5): 471- 8.

14. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group, N Engl J Med 1999; 340(7): 493- 501.
15. Sloos JH, van de Klundert JAM, van Boven CPA: Changing susceptibilities for glycopeptides in coagulase negative staphylococci, European Congress of Chemotherapy, Abstract Book p.163, Scotland, 1996.
16. Center for Disease Control and Prevention: Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in the United States, MMWR 1997;46: 813-815.
17. Wenzel RP, Edmond MB. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Infection control considerations. Clin Infect Dis 1998; 27(2): 245 9.
18. Altoparlak U, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F. Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2002; 16(1): 69- 72.
19. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. s. 495- 496, 4. Basım, Barış Yayınları, İzmir, 2004.
20. Peacock SJ. *Staphylococcus*. In Borriello SP, Murray PR, Funke G. (Ed). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. p. 771- 832, 10th Ed. Hodder Arnold, London, United Kingdom. 2005.
21. Bulger RJ, Sherris JC. Decreased incidence of antibiotic resistance among *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 1968; 69: 1099–1108.
22. Shopsin B, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis 2001; 7: 323- 326.
23. Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1997; 24 (Suppl 1): 74–79.
24. Duckwort GJ, Lothian JL, Willams JD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of an outbreak in a London teaching hospital. J Hosp Infect 1988; 11: 1-15.
25. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. s. 339–45,1. Basım, Güneş Kitabevi, İzmir, 1999.
26. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. Lancet 1998; 351: 1212.
27. Rotun SS, McMath V, Schoonmaker DJ, et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia. Emerg Infect Dis 1999; 5(1): 147–149.

28. Wenzel R.P. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus* outbreak: A consensus panel's definition and management guidelines, *American Journal of Infection Control* 1998; 26(2), 102- 110.
29. The gram-positive cocci: Part 1: *Staphylococci* and related organism. In: Alen S, Koneman E, Janda W, Schreckenberger P, Winn W, Woods G, Procop G. (Eds.) *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. p. 539- 576, 5th Ed, Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, 2006.
30. Kawamura Y, Hou XD, Sultana F et al. Distribution of *Staphylococcus* species among human clinical specimens and emended description of *Staphylococcus caprae*. *J Clin Microbiol* 1998;36(7): 2038- 2042.
31. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock). Ed: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. p. 2069–92, 5th. Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000.
32. Gram Olumlu Koklar. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*. s. 239- 268, Fakülteler Kitabevi, İzmir, 2000.
33. Kloos WE, Schleifer KH. Isolation and characterization of *Staphylococci* from human skin: II. description of four new species: *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis* and *Staphylococcus simulans*. *Int. J. Syst. Bacteriol* 1975; 1: 82–87.
34. Kloos WE, Schleifer KH. *Staphylococcus auricularis* sp. nov.: an inhabitant of the human external ear. *Int. J. Syst. Bacteriol* 1983; 33: 9–14.
35. Hajek V, Meugnier H, Bes M et al. *Staphylococcus saprophyticus* subs. *Bovis* subs. nov. isolated from bovine nostrils. *Int. J Syst. Bacteriol* 1996; 46: 792–96.
36. Kloos W.E. Bannerman T.L. *Staphylococcus and Micrococcus*, *Manuel of Clinical Microbiology*. p. 264-282; 1356-1367. 7th ed, Washington DC, 1999.
37. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell. *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York, 2005, s. 1754- 1777; 2321- 2417.
38. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. s. 252- 259; 1497- 1516, Nobel Tıp Kitabevi, 2002.
39. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine* 1998; 339(5): 520–31.
40. Cohen ML. *Staphylococcus aureus*: Biology mechanisms of virulence, epidemiology. *J. Pediatr* 1986; 108: 796–99.
41. Sheagren JN. *S. aureus*: The persistent pathogen. *N Engl J Med* 1984 ;310: 1368.

42. Kayser FH, Bienz KH, Eckert J, Zinkernagel RM. *Medicine Mikrobiologie verstehen, lernen, nahschlagen* Georg Thieme Verlag 1998.
43. Waldvogel, F.A., 1999, New resistance in *S. aureus*, <http://www.nejm.org>
44. Moreillon P, Que Y, Glauser MP. *Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock)*. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. p. 2321- 2351, 6th Ed, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.
45. Ünal S. *Staphylococcus aureus: Direnç mekanizmaları*. İçinde: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. *Gram pozitif bakteri infeksiyonları*. s. 23- 38, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004.
46. Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of meticillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:113- 22.
47. Koneman EW, Allen SO, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. s. 539–76, 5th. ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
48. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 147–55.
49. Tünger A. *Staphylococcus aureus: Mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji*. Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. *Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*, s. 9- 68, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
50. Levinson W, Jawetz E. *Medical Microbiology and Immunology*. 6th. ed. p. 85–95. Singapore: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2000.
51. Bilgehan H. *Klinik mikrobiyoloji, özel bakteriyoloji ve bakteri infeksiyonları*. s. 184-204, Barış Yayınları, İzmir, 1990.
52. Bilgehan H. *Klinik mikrobiyoloji özel bakteriyoloji ve bakteri infeksiyonları*. s.188- 211, Barış Yayınları, Bornova, 1994.
53. Bilgehan H. *Gram olumlu koklar, Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları*. s. 239- 268, Fakülteler Yayınevi, İzmir, 2000.
54. Kloos WE, Bannerman TL, Balows A, Hausler JW, Herman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. *Staphylococcus and Micrococcus*, *Manuel of Clinical Microbiology*. p.1356- 67, 6th edition, Washington DC: ASM, 1995.
55. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 16- 34..
56. Mims CA, Playfair JHL, Roitt IM, Wakelin D, Williams R, Anderson RM, *Pathogenesis of Infectious Diseases*, p. 28, *Medical Microbiology*, Hong Kong, 1995.

57. Batıkutlu S. Çeşitli klinik materyallerden izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direnci ve E-test ile vankomisin MIC değerlerinin araştırılması. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
58. Unat EK. Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi. s. 428-445, 1. Basım, Dergah Tıp Yayınları, İstanbul. 1982.
59. Baird D, Collee JG, Marmion SP, Simmons A. *Staphylococcus*: clusterforming Gram-positive cocci, *Practical Medical Microbiology* 1996; 245–62.
60. Shulman ST. *Staphylococci, Staphylococcal disease, and toxic shock syndrome*. Ed: Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR. *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Disease*. p. 505–514, 5th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1997.
61. Baron EJ, Petersen LR, Finegold SM. *Diagnostic microbiology*, St Louis, CV Mosby, s.321- 332, 1994.
62. Bouvet A, Fournier JM, Audurier A, Branger C, Orsoni A, Girerd C. Epidemiological markers for epidemic strain and isolates in an outbreak of nosocomial oxacillin-resistant *S. aureus*, *Journal of Clinical Microbiology* 1990; 28: 1338.
63. DüNDAR V, DüNDAR DÖ. Stafilokok Enfeksiyonları. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. s. 2065- 2077, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008.
64. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology of underlying mechanisms and associated risks. *Clin Microbiol Rev*, 1997; 10: 505- 520.
65. Haddadin AS, Fappiano SA, Lipset PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. *Postgrad Med J* 2002; 78: 385- 392.
66. Mutlu G, İmir T, Cengiz AT. et al. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. s.339- 347, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999.
67. Tünger A, Çavusoğlu C, Korkmaz M. *Mikrobiyoloji*. s. 54- 57; 71- 83; 108- 110, Asya Tıp Kitabevi, İzmir, 2005.
68. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *The Gram positive Cocci Part 1: Staphylococci and Related Organisms*, *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, p. 405- 629, 4th ed., Lippincott, Philadelphia, New York, 1997.
69. Kain KC, Schulzer M, Chow AW. Clinical spectrum of non- menstrual toxic shock syndrome: Comparison with menstrual TSS by multivariate comparison analyses. *Clin Infect Dis*. 1993;16:100.

70. Strausbaugh LJ. Toxic shock syndrome. Post Grad Med. 1993; 94(6):107.
71. Noble WC. Staphylococcus Disease. Ed: Collier L, Balcows A, Susman M . Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections. s.231, New York: Oxford University Pres, 1998.
72. Archer GL, Climo MW. Staphylococcus epidermidis and other coagulase-negative staphylococci. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. s. 2352- 2360, 6th Ed, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.
73. Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of Coagulase-Negative Staphylococci. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 117- 140.
74. Bilgehan H. Gram olumlu koklar. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. s.496- 523, Fakülteler kitabevi, İzmir, 2002.
75. VITEK 2 Product Information bioMerieux. Durham, North Carolina 27704- 0969/ USA. ht tp: //www. bi omer i eux. Com)
76. Rice LB, Sahm D, Bonomo RA. Mechanism of resistance to antimicrobial agents. Ed: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RC. Manual of Clinical Microbiology. s.1074- 1101, 8th Ed, Washington DC, 2003.
77. Gülay Z. Antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 227- 243, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
78. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. Ed:Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M.Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s. 243- 257, 2008.
79. Ayaz C. Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M . İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 266- 27, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, , 2008.
80. Sakarya S. Sefalosporinler. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 278- 288, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
81. Şenol E. Karbapenemler ve Monobaktamlar. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 288- 294, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
82. Topçu AW. Aminoglikozidler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 294- 303.
83. Tünger Ö. Makrolidler, ketolitler, linkozamitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 313- 326

84. Aksu HSZ, Candevir A. Sulfonamidler, Trimetoprim ve Trimetoprim-Sulfametoksazol. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 368- 372.
82. Topçu AW. Aminoglikozidler. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 294- 303, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
86. Mutlu B. Kloramfenikol. En: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 303- 308.
87. Çokça F. Tetrasiklinler. En: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 308- 313, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
88. Erol S. Rifamisinler. Ed:Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s.372- 376, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
89. Gündeş SG. Fusidik asit. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s.358- 362, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
90. Arman D. Glikopeptidler, streptograminler ve lipopeptidler. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s.326- 337, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
91. Usluer G. Oksazolidinonlar. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s.337- 341, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
92. Felek S. Mupirosin. Ed: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. s. 427- 430 Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003.
93. Arman D. Vankomisin ve Diğer Glikopeptid Antibiyotikler. Ed:Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 252- 257, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
94. Sünbül M. Glikopeptidler. Enfeksiyon Dergisi, s. 199- 202, 2001.
95. Jawetz E. Antimicrobial chemotherapy. s. 40- 51, Medical Microbiology Appleton and Lange. Connecticut, 1995.
96. Vedel G, Leruez M, Leman F, Hraoui E, Ratovohery D. Prevalence of S. aureus and coagulase negative staphylococci with decreased sensitivity to glycopeptides as assessed by determination of MIC's, European Journal Clinical Microbiology Infectious Diseases 1990,9, 820.
97. Reynolds PE, Brown DFJ. Penicillin-binding proteins of betalactam-resistant strains of Staphylococcus aureus. FEBS Lett 1985;192: 28–32.
98. Utsui Y, Yokota T. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin-and cephem-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 397–403.

99. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1984; 158: 513–16.
100. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, *Staphylococcus* Cassette Chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1549–55.
101. Jehl F, Chomar M, Weber M, Gerard A. Antibiyotik Duyarlılık Testinden Reçeteye. (Çev: Söyletir G, Bal Ç, Gür D, Wilke Topçu A.) s. 78–83, 2. Basım, İstanbul, Bio Merieux Yayınları 2003.
102. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. *Asya Mikrobiyoloji*. s. 54, 4. Basım, Asya Tıp Kitabevi, İzmir, 2005.
103. Spink WW, Ferris V. Quantitative action of penicillin inhibitor from penicillin-resistant strains of *staphylococci*. *Science* 1945; 102: 221.
104. Sola C, Cortes P, Saka HA, Cordoba MRSA Collaborative Study Group, Ed: Vindel A, Bocco JL. Evolution and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic and sporadic clones in Cordoba, *Journal of Clinical Microbiology* 2006; 44,1: 192- 200.
105. Arslan H, Tunçbilek S, Nazlıer S. Nosokomial infeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilkoklarda glikopeptid antibiyotiklerin etkinliği. 8. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Özet Kitabı, s. 784, Antalya, 1997.
106. Yakupoğulları , Gündüz A, Özcan M, Doğukan M, Seyrek A, Yılmaz M. *Staphylococcus aureus* suşlarının siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin duyarlılıkları, *Fırat Tıp Dergisi* 2006 ;11(1): 45-47.
107. Keşli R, Cander S, Çelebi S. Stafilkok suşlarında fusidik asit direnci, *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004, 5, 33- 36.
108. Gürler N. Pediatrik nozokomial infeksiyonlarda etken mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç, *ANKEM Dergisi* 2004; 18, Ek 2: 141-147.
109. Maltezou HC, Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006; 27: 87- 96.
110. Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. Gaziantep Üniversitesi'nden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları. *Aknem Derg* 2008; 22(4): 203- 208.
111. Aydın N, Gültekin B, Eyyigör M, Gürel M. Klinik örneklerimizden izole edilen stafilkokların antibiyotik direnci. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001, 2(3): 21- 26.

112. Ehlert K. Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* molecular basis, novel targets and antibiotic therapy, *Curr Pharm Des* 1999; 5: 45
113. Doğan Ö, Yalınay Çırak M, Engin D, Türet S. Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere in- vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2005;19(1): 39- 42.
114. Hasbek M, Hakgüdenler Y, Kaya S, Bakıcı M.Z. Stafilokoklarda Metisilin Direncinin Farklı Yöntemlerle Belirlenmesi ve Çoğul Antibiyotik Direnci. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24 (4): 179 –184.
115. Barber M. 1961. Methicillin-resistant staphylococci. *J. Clin. Pathol* 14: 385.
116. Brogden RN, Peters DH. Teicoplanin: A reappraisal of its antimicrobial activity pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, *Drugs* 1994; 47: 823
117. Rasheed JK, Tenover FC. Detection and characterization of antimicrobial resistance genes in bacteria. Ed: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of Clinical Microbiology* s. 1196- 1212. 8th Ed. Washington DC, 2003.
118. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci, *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(4): 813- 49.
119. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135- 136.
120. Martin R, Wilcox KR: National Center for Infectious Disease, CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report 1997;46: 765.
121. Chesneau O, Morvan A, Solh NE. Retrospective screening for heterogeneous vancomycin resistance in diverse *Staphylococcus aureus* clones disseminated in French hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (6): 887–90.
122. Nichols R L. Postoperative infections in the age of drug-resistant Gram positive bacteria. *Am J Med* 1998; 29;104(5A): 11– 16.
123. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999; 340(7): 517– 23.
124. Aktaş Z, Şalcıoğlu M, Akbulut K, Bal Ç, Anđ Ö. Stafilokoklarda fusidik asit, vankomisin ve teikoplanin etkinliğinin agar dilüsyon yöntemi ile karşılaştırılması. 4. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Program ve Özet Kitabı (Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:37), s. 209, İstanbul, 1999.

125. Ögünç D, Çolak D, Saygan MB, Gökay S, Öngüt G, Vural T, Gültekin M. Kandan İzole Edilen *S. aureus* Suşlarında Vankomisin ve Teikoplanin Etkinliği. ANKEM Derg 1999; 13 (4): 479- 484.
126. Aslan G, Seyrek A, Ulukanlıgil M, Özbilge H: Şanlıurfa yoresinde izole edilen stafilocok suşlarında metisilin direnci. ANKEM Derg 1998; 12: 474.
127. Kurultay N, Özer P, Türker M. Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocok suşlarında vankomisin için makrodilasyon, mikrodilasyon ve E test yöntemlerinin karşılaştırılması, 8. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Program ve Özet Kitabı s.479, Antalya, 1997.
128. Sönmez E, Durmaz B, Çınar V, Taştekin N, Köroğlu M: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında teikoplanin ve vankomisin in vitro aktivitelerinin karşılaştırılması. 3. Antimikrobik Kemoterapi Günleri kitabı s. 313. İzmir, 1997.
129. Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özkan F, Tünger A, Tokbaş A. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ların antibiyotik direnci. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı s. 26, Antalya, 1995.
130. Baykan M, Sütçü A, Altındiş M, Baysal B. Teikoplanin ve vankomisinin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına in-vitro etkinliklerinin karşılaştırılması. ANKEM Derg 1997; 11: 93.
131. Özgüneş N, Ergen P, Ceylan N, Yazıcı S, Aksoy Y. Yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen stafilocok suşlarında metisilin direnci ve dirençli suşlarda glikopeptid duyarlılığı. ANKEM Derg 2002; 16(4): 423- 426.
132. Ünal S. Sorun Gram Pozitif Bakteri infeksiyonlarının Tedavisinde Yenilikler. Antibiyotik Bülteni 1993;3(sayı 5):71- 75.
133. Gülay Z, Atay T, Yuluğ N: *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması. ANKEM Derg 1998; 12: 101.
134. Sünbül M, Eroğlu C, Çınar T, Hökelek M, Leblebicioğlu H. Stafilocok suşlarında vankomisin ve teikoplanin duyarlılığını belirlemede buyyonda mikrodilasyon ve E-test yöntemlerinin karşılaştırılması. ANKEM Derg 1998; 12- 483.
135. Güleroğlu S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş. Metisiline dirençli stafilocoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilasyon yöntemi ile araştırılması. ANKEM Derg 2002; 16(4):457- 462.
136. Crotti D, Del Sante M, Puliti MG. Methicillin Resistance in *Staphylococcus* Among Clinical Isolates. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy, p:49, Athens-Greece, 24- 29 May 1992.

137. Clinical and Laboratory Standards Institute: Antimikrobik Disk Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları; Yirmibirinci bilgi eki , M100- S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa 2011.
138. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998; 36(4): 1020–7.
139. VISA/VRSA-Vancomycin-Intermediate/Resistant *Staphylococcus aureus* Laboratory Detection; <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Lab/FactSheet/vrsa.htm> .
140. Güleröglü S. Metisiline Dirençli Stafilokoklarda Vankomisin, Teikoplanin ve Fusidik asit Direncinin Mikrodilüsyon Yöntemi İle Araştırılması. İstanbul 2001; 48.
141. Fitch L, Johnson PA. Reduced susceptibility to teicoplanin in a methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 578.
142. Nourse C, Kaufmann M, Byrne M, Byrne C, Moylett E, Murphy H, et al. Clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* with reduced susceptibilities to teicoplanin in a paediatric hospital in Ireland. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 118–19.
143. Sieradzki K, Villari P, Tomasz A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 100–107.
144. Watanakunakorn C. In vitro selection of resistance of *Staphylococcus aureus* to teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 69- 72.
145. Sloos HJ, Klundert MAJ, Dijkshoorn L, Soven APC. Changing susceptibilities of coagulase- negative staphylococci to teicoplanin in a teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 1998 (42): 787–91.
146. Geisel R, Schmitz FJ, Fluit AC, Labischinski H. Emergence, mechanism, and clinical implications of reduced glycopeptide susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *European Journal Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2001; 20: 685- 697.
147. Center for Disease Control, Division of Healthcare Quality Promotion, Issues in healthcare settings. Updated: Laboratory Detection of: Vancomycin Intermediate/Resistant *Staphylococcus aureus* (VISA/VRSA) 2005.
148. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing Resistance to Vancomycin and Other Glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases*. 2001;7: 327- 332.
149. Tenover FC, Weigel M, Appelbaum PC, McDougal LK, and et al. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolate from a Patient In Pennsylvania. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. 2004; 48: 275- 2

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı soyadı : Serpil ŞERİBAN DOĞAN

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Doğum Tarihi ve yeri : 03.05.1975/ Gaziantep

Medeni hali : Evli

e-posta : s.dogan2746@hotmail.com

Eğitim:

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Uzmanlık Eğitimi	Tıbbi Mikrobiyoloji ABD./KSÜ	2014
Lisans	Erciyes Üniversitesi/Tıp Fakültesi	2000
Lise	19 Mayıs Lisesi/Gaziantep	1993

İş Deneyimi

Yer	Görev	
2001- 2004	K.Maraş Merkez Kavlaklı Sağlık Ocağı	Pratisyen Doktor
2004- 2009	K.Maraş 112 Komuta Kontrol Merkezi	Pratisyen Doktor
2009-2014	KSÜ Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı	Araştırma Görevlisi Dr.

Yabancı Dil

İngilizce

YAYINLAR

1. Şeriban Doğan S, Paköz NİE, Aral M. laboratuvarımıza Gönderilen Yara Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotiklere Direnç Durumları. 2010;40(4):243- 249.
2. Aral M, Şeriban Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. ANKEM Derg 2010; 24(4): 215- 219.
3. Paköz NİE,Şeriban Doğan S, Aral M. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları. ANKEM Derg 2011;25(2): 73-78.
4. Aral M, Paköz NİE, Aral İ, Şeriban Doğan S. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Enterococcus Faecalis* ve *Enterococcus Faecium* Suşlarının Antibiyotik Direnci. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2011; 68(2): 85- 92.
5. Aral M, Aral İ, Ekerbiçer HÇ, Çelik M, Şeriban Doğan S, Paköz NİE. Maraşotu (*Nicotiana rustica L.*) kullanımının lenfosit alt gruplarına etkilerinin araştırılması. Türk Hij Den Biyol Derg: 2013; 70(1): 21- 26.
6. Murat ARAL, Ekrem KİREÇCİ, Serpil ŞREİBAN DOĞAN. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011; 41(4):139- 142.
7. Paköz NİE, Şeriban Doğan S, Aral M. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesinde İzole Edilen *Esherichia Coli* Suşlarında Antibiyotiklere Karşı Direnç Durumu Ve Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Varlığı. KSÜ Tıp Fakültesi Derg 2009; 6(1):10- 13.
8. Paköz NİE, Aral M, Şeriban Doğan S. Çeşitli Kinik Örneklerden İzole Edilen 159 *Klebsiella Pneumoniae* Suşunda ESBL Varlığının Kliniklere, Örnek Türlerine Göre Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Durumları. KSÜ Tıp Fakültesi Derg 2010, 7(3): 131-136.

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU İZİN VE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	"Koagülaz Pozitif ve Koagülaz Negatif Stafilkokların Glikopeptid Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Otomatize Yöntem, Disk Difüzyon ve E-Test Yöntemleriyle Araştırılması"
	Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Murat ARAL
	Protokol No	05
	Başvuru Tarihi	19.01.2012

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dili
	Başvuru Formu	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2012/05	Karar No: 5	Tarih: 09.02.2012
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Metin KILINÇ

Unvanı /Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İle İlişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER Üye	Halk Sağlığı	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tufan MERT Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nimet ŞENOĞLU Üye	Anest. ve Rea.	KSÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gürkan ACAR Üye	Kardiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Vedat BAKAN Üye	Çocuk Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Emin DARENDELİ Üye	Avukat	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mustafa CANSARAN Üye	Ziraat Mühendisi	II Gıda, Tarım ve Hay. Müd.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Turan YILDIZ Üye	Öğretmen	Özel Ali KENGER Anadolu Lisesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)									

* :Toplantıda Bulunma