



T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

STAPHYLOCOCCUS AUREUS İZOLATLARINDA
ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞININ BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Taha SELÇUK

ERZİNCAN

2018

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

STAPHYLOCOCCUS AUREUS İZOLATLARINDA
ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞININ BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Taha SELÇUK

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Aytekin ÇIKMAN

ERZİNCAN

2018

TEZ KABUL TUTANAĞI

Dr.ÖĞr.Üyesi Aytekin ÇIKMAN danışmanlığında, 14780201001 nolu Yüksek Lisans öğrencisi Taha SELÇUK tarafından hazırlanan bu çalışma 21.06.2018 tarihinde saat 14⁰⁰ da jürimiz tarafından oy birliği ile Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir. 21.06.2018

Unvan Adı Soyadı

Jüri Başkanı: Prof.Dr.Tuncer ÖZEKİNCİ

Üye : Dr.ÖĞr.Üyesi Aytekin ÇIKMAN

Üye : Dr.ÖĞr.Üyesi Barış GÜLHAN

İmza



TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uygunluğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Taha SELÇUK



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Sınıflandırma	4
2.3. Morfoloji, Boyanma ve Kültür Özellikleri.....	5
2.4. Biyokimyasal Özellikleri.....	6
2.5. Patogenez	6
2.6. Virülans Faktörleri	7
2.7. Epidemiyoloji.....	14
2.8. <i>Staphylococcus aureus</i> 'un Neden Olduğu Hastalıklar	15
2.9. Laboratuvar Tanısı	22
2.10. <i>Staphylococcus aureus</i> Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler	27
2.11. Direnç Mekanizmaları	38

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
7. KAYNAKLAR	79
8. EK-1	104
9. ÖZGEÇMİŞ.....	105



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve bu tezin ortaya çıkış aşamasında bilgi ve tecrübesi ile desteğini benden esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aytekin ÇIKMAN'a,

Erzincan Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. eski başkanı Sayın Prof. Dr. Murat KARA'ya,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca derslerine devam ettiğim Sayın Dr. Öğr. Üyesi Barış GÜLHAN, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Merve AYDIN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Faruk Karakeçili'ye,

Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eczanesi Baş Eczacısı Z. Abidin GÜN ve muhterem mesai arkadaşım Mehmet KÜÇÜK başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Son olarak bütün eğitim-öğretim hayatım boyunca maddi manevi hiçbir desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ve ihtiramlarımla.

Taha SELÇUK

SİMGELER VE KISALTMALAR

CAMP	: Cyclic Adenosine Monophate
CRF	: Coagulase-reacting factor
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNaz	: Deoksiribonükleaz
EDTA	: Etilen daimin tetra asetik asit
ET	: Enterotoksin
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
Fem	: Factors essential for the expression of methicillin resistance
FnBP	: Fibronektin-bağlayıcı proteinler
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HlgA	: Hemolizin γ A
Hlgb	: Hemolizin γ B
Hlgc	: Hemolizin γ C
IV	: Intravenöz
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MHA	: Mueller Hinton agar
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA	: Metisilin rezistans <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisilin sensitif <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP	: Penisilin bağlayan protein
PCR	: Polimerase Chain Reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
PNL	: Polimorf Nüveli Lökositler
RNA	: Ribonükleik asit
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
TTS	: Toksik Şok Sendromu
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini -1
VISA	: Vankomisine orta derecede dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	: Vankomisine dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
YBÜ	: Yoğun bakım üniteleri

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1: <i>S. aureus</i> 'un biyokimyasal ve diğEr temel özellikleri.....	6
Tablo 2: Çalışmamızdaki DiğEr antibiyotikler için <i>S. aureus</i> 'un Direnç Mekanizmaları ve Direnç Genleri.....	42
Tablo 3: <i>S. aureus</i> suşlarının izole edildikleri örneklere göre dağılımları.....	50
Tablo 4: <i>S. aureus</i> suşlarının izole edildikleri kliniklere göre dağılımları.....	51
Tablo 5: <i>S. aureus</i> suşlarının izole edildikleri hastaların yaş dağılımları.....	52
Tablo 6: Çalışmada izole ettiğimiz <i>S. aureus</i> suşlarının antibiyotik direnç oranları.....	52
Tablo 7: Çalışmada izole ettiğimiz MSSA suşlarının antibiyotiklere direnç oranları.....	53
Tablo 8: Çalışmada izole ettiğimiz MRSA suşlarının antibiyotik direnç oranları.....	54
Tablo 9: Farklı çalışmalarda izole edilen <i>S. aureus</i> suşlarının örnek türü.....	76

ÖZET

***Staphylococcus aureus* İzolatlarında Antibiyotik Duyarlılığının Belirlenmesi**

Giriş ve Amaç: *Staphylococcus aureus* bakteriyemi, pnömoni, menenjit, endokardit, toksik şok sendromu ve osteomyelit gibi morbitide ve mortalitesi yüksek olan infeksiyonlara neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015 - Aralık 2016 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen ve çeşitli klinik örneklerden izole edilen 264 *S. aureus* suşu çalışmaya alınmıştır. Bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz ve koagülaz test) ile VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılığı EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: *Staphylococcus aureus* suşlarının % 61,36'sı serviste yatan, %38,64'ü poliklinik hastalarından izole edilmiştir. İzolatların 64'ü trakeal aspirat, 55'i kan, 44'ü yara, 44'ü idrar, 29'u burun, 28'i diğer (kulak, katater, steril vucut sıvısı vb) örneklerden elde edilmiştir. Elde edilen *S. aureus* suşlarının 69'u (%26,14) MRSA, 195'i (% 73,86) MSSA olarak tanımlanmıştır. Bu suşların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde vankomisin, teikoplanin, linezolid, tigesikline ve daptomisin en etkili antibiyotikler olarak saptanmıştır. En yüksek direnç oranı ise penisiline karşı tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda saptadığımız MRSA oranı yüksek bulunmuştur. Vankomisin, teikoplanin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin *S. aureus*'a en etkili antibiyotiklerdir. Ulusal verilerin ortaya konmasının yanı sıra tüm merkezler kendi direnç profilini belirleyerek uygun antibiyotik politikalarını belirlemeli ve profilaktik tedaviler için güncel bilgiler takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, Duyarlılık, Erzincan, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Determination of Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* Strains

Introduction and Aim: *Staphylococcus aureus* causes infections with high morbidity and mortality such as bacteremia, pneumonia, meningitis, endocarditis, toxic shock syndrome and osteomyelitis. The aim of this study was to determine the antibiotic susceptibility of *S. aureus* strains isolated from various clinical specimens.

Material and Methods: 264 *S. aureus* strains which isolated from various clinical specimens came to Microbiology Laboratory of Erzincan University Mengücek Gazi Training and Research Hospital were taken to the study, between January 2015 and December 2016. Conventional methods (Gram stain, catalase and coagulase test) and VITEK 2 automated system (bioMérieux, France) were used for bacterial identification and to determine antibiotic susceptibility. Antibiotic susceptibility of strains was evaluated according to EUCAST criteria.

Results: 61,36% of *S. aureus* strains were isolated from hospitalized patients and 38,64% were isolated from polyclinic patients. The isolates were obtained from samples of 64 tracheal aspirate, 55 blood, 44 wound, 44 urine, 29 nose, 28 other (ear, catheter, sterile body fluid, etc.). In the *S. aureus* strains, 69 (26.14%) were identified as MRSA and 195 (73.86%) as MSSA. Vancomycin, teicoplanin, linezolid, tigecycline and daptomycin were found to be the most effective antibiotics when antibiotic susceptibilities of these strains were examined. The highest resistance rate was detected against penicillin.

Conclusion: The rate of MRSA detected in our study was high. Vancomycin, teicoplanin, linezolid, tigecycline and daptomycin are the most effective antibiotics to *S. aureus*. Along with the introduction of national data, all centers should identify their own resistance profile to set appropriate antibiotic policies and up-to-date information on prophylactic treatments.

Keywords: Antibiotic, Erzincan, *Staphylococcus aureus*, Susceptibility

1.GİRİŞ

Staphylococcus aureus tüm dünyada toplum ve hastane kökenli lokal ve sistemik enfeksiyonlardan sıklıkla izole edilen ve tedavisinde kullanılan hemen hemen tüm antimikrobiyal ajanlara kısa süre içerisinde direnç geliştirmiş bir mikroorganizmadır. Penisilinlerin kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra penisiline, metilsilinlerin klinikte kullanılmaya başlamasından yaklaşık bir yıl sonra ise metilsiline direnç geliştirmiştir (1). Bu metilsiline dirençli *S.aureus* suşları tüm β -laktamlara dirençli olmakla birlikte makrolid, kinolon, tetrasiklin, linkozamid ve aminoglikozid grubunda yer alan antimikrobiyallere de direnç gösterebilmektedir (2). *S. aureus*'un bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak glikopeptidlerin özellikle de vankomisinini tercih edilmesiyle birlikte VISA ve VRSA suşlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (3). Glikopeptidlere direnç gelişimi ile son yıllarda daptomisin, linezolid ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler tedavide kullanılmaya başlamıştır.

Staphylococcus aureus, yüksek direnç geliştirme yeteneğinin yanında önemsiz deri enfeksiyonlarından; endokardit, pnömoni, bakteriyemi gibi ölümcül invazif hastalıklara kadar değişebilen bakteriyel enfeksiyonların en yaygın etkenlerinden biridir (4). Bununla birlikte sağlıklı kişilerde de kolonizasyona bağlı olarak endojen olarak enfeksiyonlara neden olabilmektedir (5). İleri yaş ve organ yetmezliklerinin eşlik ettiği hastalarda MRSA enfeksiyonlarında mortalite oranı oldukça yüksektir (6).

Stafilokoklarda çoklu antibiyotik direnci ciddi sağlık ve maliyet sorunu oluşturmuş tedavide farklı antibiyotiklerin kullanılmasını gündeme getirmiştir.

Bakterinin direnç profilinin belirlenmesi ile hem daha fazla direnç gelişimin önüne geçilecek hem de etkili tedavi seçenekleri oluşturularak tedavi başarısını arttırılırken tedavi maliyetleri düşürülecektir. Bu sebeple çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarının penisilin, ampisilin/sulbaktam, rifampisin, eritromisin, tetrasiklin, klindamisin, siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin, fosfomisin, gentamisin, fusidik asit, mupirosin, trimetoprim/sülfametaksazol, daptomisin, tigesiklin, linezolid, teikoplanin ve vankomisine direnç profillerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Stafilokokları ilk olarak 1878’de Robert Koch tanımlanmış, 1880’de Pasteur sıvı besiyerinde üretmiştir (7). Sir Alexander Ogston 1881’de stafilokokların deney hayvanlarında piyojenik infeksiyonlara yol açtığını göstererek patojen olduğunu saptamış ve Yunanca "staphyle" (üzüm salkımı) anlamına gelen *Staphylococcus* cins adını vermiştir (8). Anton Rosenbach 1884’te saf kültürünü elde ederek beyaz renkli kolonileri *Staphylococcus albus*, sarı-portakal rengi kolonileri ise *Staphylococcus aureus* olarak isimlendirmiştir (7). Bakterinin Kraus ve Clairmont tarafından 1900’de alfa toksini, Glenny ve Stevens tarafınan 1935’de beta toksini bulunmuştur. Smith ve Price 1938’de gama ve Williams ile Harper ise 1947’de delta toksin varlığını açıklamıştır. Todd ve arkadaşlarınca 1978’de yeni bir hastalık olarak “toksik şok sendromu” tanımlanmıştır. Koagulaz negatif stafilokok türleri ise ilk kez Baird-Parker tarafından tanımlanmıştır (9).

Alexander Fleming’in penisilini bulması (1928) ve 1940 yılında Forey ve Chain tarafından penisilinin büyük miktarlarda üretiminin başarılması ile stafilokokal infeksiyonların tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir (10). Fakat 1944 yılına gelindiğinde ilk kez Kirby tarafından penisilinaz üreten stafilokoklar bildirilmiştir. 1960’lı yılların sonunda ise gerek hastanelerden gerek toplumdan izole edilen suşların %80’den fazlası penisiline dirençli hale gelmiştir (11,12). Penisilinin yanı sıra eritromisin, tetrasiklin, streptomisin gibi o dönemde kullanımda olan diğer antibiyotiklere de direnç gelişmiştir. Penisilinaz varlığı nedeniyle ortaya çıkan direnç sorunu, 1959 yılında β -laktamaz enzimine dayanıklı semisentetik bir penisilin olan

metisilin ile çözülmüştür. Ancak bulunan bu çözüm de uzun sürmemiş ve 1961 yılında İngiltere'de ilk MRSA izolatu tanımlanmıştır (13). Bu MRSA suşları 1990'lı yıllarda tüm dünyaya yayılmış ve hastanelerde en sık rastlanan nozokomiyal patojenler arasında yerini almıştır (14). Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Vankomisin kullanılması ile *S. aureus* suşlarında vankomisin direnci ile ilgili ilk bulgular Japonya'dan 1997 yılında gelmiş ve bunu ABD'de ve diğer Avrupa ülkelerinde izole edilen vankomisine orta derecede dirençli *S. aureus* (VISA) suşları takip etmiştir. Haziran 2002'de ise Amerika Birleşik Devletleri'nde bir hastanın kateter ucundan ilk vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) suşu izole edilmiştir (15,16). Glikopeptidlerin yanı sıra linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler de tedavide kullanılmaktadır (13). Bir grup araştırmacı 2001 yılında antibiyotik henüz bir yıl evvel kullanılmaya başlamışken linezolide dirençli MRSA'nın klinik izolatını tespit ederek rapor etmişlerdir (17). Yine 2005 yılında daptomisin için direnç gelişimi saptanmıştır (18).

2.2. Sınıflandırma

Önceleri *Staphylococcus* cinsi *Micrococcus*, *Planococcus* ve *Stomacoccus* cinsleri ile birlikte *Micrococcaceae* familyası içinde değerlendirilmiştir (19). Fakat daha sonra moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte yapılan DNA-ribozomal RNA hibridizasyonları, 16S rRNA sekans analizleri gibi genetik çalışmalar ve kemotaksonomik analizler (hücre duvarı kompozisyonu, hücresel yağ asitleri gibi) aslında bu mikroorganizmaların birbirlerinden farklı olduklarını göstermiş ve *Staphylococcus*'ların tek bir aile içinde toplanmaması gerektiğini ortaya koymuştur (20). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology'nin 2000 yılında yapılan

baskısında stafilokoklar *Firmicutes* şubesi, *Bacilli* sınıfında, *Bacillales* takımındaki *Staphylococcaceae* ailesi içinde Genus I olarak sınıflandırılmıştır (21).

Stafilokok cinsi içinde de 28 tür ve 32 alt tür bulunmaktadır. Yeni toksinlerin keşfiyle bu sınıflandırma da sıklıkla yenilenmektedir. İnsanda hastalık yapma özelliğiyle stafilokokların en önemli üyesi ise *S. aureus* 'dur (22).

2.3. Morfoloji, Boyanma ve Kültür Özellikleri

Stafilokoklar 0,5-1,5 µm çapında yuvarlak-oval, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz veya az miktarda kapsül içeren katalaz pozitif mikroorganizmalardır. Bakterilerin katı besiyerinde çoğalırken üç boyutta da bölünebilmeleri ve bölünmeden sonra tam ayrılmamanın gerçekleşmesi sonucu üzüm salkımına benzeyen yapılar oluştururlar. Sıvı besiyerinde ise diplokoklar veya kısa zincirler halinde ürerler. Anilin boya ve bazik boya ile boyanırlar. Gram pozitiflerdir (7,23-25).

Fakültatif anaeroblar. Optimal üreme ısıları 30°C-37°C ve pH: 7-7,5'tur. Kanlı agarda ve basit besiyerinde kolayca ürerler. Sodyum klorürü (NaCl) %10 ve daha az içeren ortamlarda iyi, %15 NaCl'lü ortamda zayıf ürerler. Kolonileri 1-4 mm çapında düz, opak ve hafif konveks ve "S" tipindedir. Koloni rengi genellikle krem rengi ile altın sarısı arasındadır. Kapsüllü suşlar mukoid koloni yapabilir. *S. aureus* kanlı agarda beta hemoliz yapar. Bu hemoliz uzun süreli inkübasyonlarda daha belirgin hale gelir (7,24,26).

2.4. Biyokimyasal Özellikleri

Staphylococcus aureus'u insanda patojen olan diğer üç stafilokoktan ayıran en önemli özelliği koagülaz üretmesidir. Koagülaz, sitratlı plazmayı pıhtılaştır. Üstelik *S. aureus* manitolü fermente, kanı hemoliz ederken diğer patojenler bunları yapamaz (27). Koagülaz pozitif *S. aureus*'un biyokimyasal ve diğer temel özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir (23).

Tablo 1: *S. aureus*'un biyokimyasal ve diğer temel özellikleri (23).

Özellik	<i>S. aureus</i>
Aerop üreme	+
Anaerop üreme	+
Hemoliz	+
Koagülaz	+
DNA'se (Endonükleaz)	+
Trehaloz-Mannitol fosfataz agarda renk değişikliği	+
Novobiocin duyarlılığı	+
Bacitracin duyarlılığı	-
Asetoin	+
Mannitol (Aerobik-anaerobik ortamda asit oluşturma)	+
Trehaloz	+
Maltoz	+
laktoz	+
Ksiloz	-
Cellobiose	-
Glukoz	+
Hücre duvarı	
a) Ribitol	+
b) Gliserol	-
c) Protein-A	+
Alpha toxin	+

2.5. Patogenez

Deri enfeksiyonlarında stafilokolar organizmaya yağ ve ter bezleri ile kıl diplerinden girer. Ancak enfeksiyon oluşup oluşmaması mikroorganizmaların virülansı ile organizmanın oluşturacağı savunma sisteminin dengesi ile ilgilidir. Deri yanıkları, travmatik ve dekübütik yaralar mikroorganizmaların konağa girişini

kolaylaştıran faktörlerdir. Ayrıca invaziv girişimler ve katater uygulamaları bakteriyemiye neden olabilir. Burunlarında stafilokok taşıyanlar infeksiyon kaynağıdır. Stafilokoklar hava yoluyla ve temasla bulaşıp, yayılabilirler (7,24).

2.6. Virülans Faktörleri

2.6.1. Hücre Yüzeyi Bileşenleri

2.6.1.1. Kapsül

Staphylococcus aureus'un mukoid şusları tarafından oluşturulan polisakkarid yapıdaki kapsül fagositozu önlemek suretiyle virülans özellik gösterir (23,24). Bu kapsül polisakkaridinin antijenliğine dayalı olarak 11 farklı serotip bulunmaktadır (27).

Önemli enfeksiyonlara yol açan klinik izolatların %70-80'ni serotip 5 ve 8 tarafından oluşturulur. Oksasiline dirençli *S. aureus* suşlarının önemli bir kısmı serotip 5 kapsüller polisakkarit üretir. Ayrıca toksik şok sendromu toksini üretimi ile serotip 8'in yakın ilişkide oldukları gösterilmiştir (20).

2.6.1.2. Peptidoglikan - Teikoik Asit Kompleksi

Peptidoglikan, mikroorganizmaya şeklini verir ve dayanıklılığını sağlar. Lökosit göçünü sağlar, fagositozu önler. Endotoksine benzer nitelikleri vardır; monositlerden intelökin salınımını, kompleman aktivasyonunu, opsonik antikorların üretimini indükler. N-asetilglikozamin ve N-asetilmuramikasitten oluşmaktadır. Peptidoglikan zincirleri birbirlerine oligoglisin köprüleri ile bağlanmışlardır. Hücre duvarı teikoik asitleri *S. aureus*'ta N-asetilglikozaminin ribitol fosfat ünitidir. Teikoik asitler peptidoglikan yapıya kovalan olarak ya da sitoplazmik membrana

lipitler aracılığıyla bağlanan polimerlerdir. Fibronektine bağlanma özelliği vardır. Bu fibronektin-bağlayıcı proteinler (FnBP) sayesinde mukozal yüzeylere ve doku matrislerine tutunmaları mümkün olur. Suşların faj tiplendirmesinde teikoik asit reseptörlerinden de faydalanılır (23-25,27).

2.6.1.3. Protein A

Staphylococcus aureus'un hücre duvarının majör bileşenlerinden biridir. Wervey tarafından 1940'da tanımlanmıştır. IgG3 dışındaki tüm IgG ve IgA2 ile IgM'nin Fc reseptörlerine bağlanır. Bu yolla komplemanı aktive eder, antifagositik, kemotaktik ve mitojenik etkileri vardır. Kogülaz ve nükleaz aktiviteleri ile büyük oranda korelasyon gösterir ve virulans faktörüdür (7,23,25).

2.6.2. Hemolizinler

2.6.2.1 Alfa Hemolizin (Alfa Toksin)

En fazla membran hasarına neden olan proteindir ve 33 kDa ağırlığındadır. *S. aureus*'ların temel hemolizindir. Kodlanma işlemi bakteriyel kromozomlar ve plazmidlerde gerçekleşir. Hemolitik aktivitesi tavşanlar için çok yüksektir. İnsan makrofaj, trombosit hücre membranları üzerinde yıkıcı etkiye sahipken, monositler üzerine etkisizdir. Konak hücre membranlarının hidrofobik bölgelerine etki ederek, 1-2 nm çapında porlar oluşturur. Oluşan bu porlardan kısa zaman içinde potasyum atımı, sodyum, kalsiyum ve diğer küçük moleküllerin alımına neden olarak hücrenin şişmesi ve parçalanmasına neden olmaktadır (28,29).

2.6.2.2. Beta Hemolizin (Beta Toksin)

Alfa toksinle beraber farklı hücreler üzerine etkili olan bir sfingomyelinazdır. Dermonekrotik etkisi yoktur. Moleküler ağırlığı 35 kDa'dır ve üreme fazının son evresinde üretilmeye başlar. Hemolitik aktivite gösterebilmesi için magnezyum iyonlarına ihtiyaç duyar ve sfingomyelin ve lizofosfatidilkolini substrat olarak kullanır. Sıcak-soğuk hemolizin olarak da tanınırlar. Bunun nedeni eritrositlerin soğuğa maruz kalmasıyla beta toksinin hemoliz etkisinde artış görülmesidir. Abse ve doku hasarı gibi invaziv stafilokok enfeksiyonlarının tipik belirtilerinin oluşumunda alfa toksin ile birlikte en önemli etkendir. CAMP faktörle sinerjik bir şekilde etkileşime girerek *S. aureus*'ta hemolizin etkisini artırır (19,20).

2.6.2.3. Delta Hemolizin (Delta Toksin)

Termoabil yüzeyel etkinlik göstererek deterjanlara benzer bir etki ile hücre membranını bozmaktadır. *S. aureus* türlerinin %97'sinde bulunur. İnsan, tavşan, koyun ve maymun eritrositleri üzerinde etkilidir. Eritrositler, makrofajlar, lenfositler ve plateletler gibi geniş bir etki alanına sahip olup bunlar üzerinde litik etki yapar. Bunların yanında ileumda su absorpsiyonunu inhibe eder (26,29).

2.6.2.4. Gama hemolizin (Gama Toksin) ve Panton Valentine Lökositini (PVL)

İnsan eritrositleri üzerine orta, tavşan ve koyun eritrositlerine yüksek etkilidir. Gama hemolizin proteinleri hemolizin γ A (HlgA), hemolizin γ B (HlgB), ve hemolizin γ C (HlgC), olmak üzere üç farklı proteindir ve molekül ağırlıkları 32-35 kDa aralığındadır. Panton-Valentine lökositin proteinleri ise LukS-P-V ve LukF-P-V olmak üzere iki farklı proteindir ve molekül ağırlıkları 32 ve 34 kDa arasındadır. HlgA, HlgC ve LukS-P-V proteinleri çözücü içinde yavaş ayrıştıklarından S ("slow-

eluting protein”), HlgB ve LukF-P-V proteinleri ise çözücü içinde hızlı ayrıştıklarından F protein (fasteluting protein) olarak isimlendirilir (30). Bir adet S proteini iki adet F proteini bağlayarak biyolojik olarak aktive olmuş beş farklı çeşitte ikili kompleksler oluşturur. Bu beş protein tek başlarına iken hemolitik veya lökositidal aktivite gösteremezler. Ancak ikili kompleksler oluşturduklarında lökositleri etkili bir şekilde eritebilme yeteneği kazanırlar. Bu beş kompleksin hemolitik aktiviteleride birbirinden farklıdır. Etki mekanizmaları ise hedef hücrelerde por oluşumuna neden olarak hücre membranının başta potasyum olmak üzere katyonlara geçirgenliğini artırmak suretiyle lökosit sitoplazmasını degranülasyona uğratarak erimelerine neden olmaktadır (20).

2.6.3. Toksinler

2.6.3.1. Eksfoliyatif Toksinler

Stafilokokal haşlanmış deri sendromuna ve büllöz impetigoya neden olmakla beraber *S. aureus* suşlarının sadece %0-2’si bu toksini üreten genleri taşır. Epidermolitik toksinler olarak da bilinirler ve eksfoliyatif toksin (ET) A ve B olmak üzere iki çeşidi mevcuttur. ET-A ve ET-B’nin immunolojik ve biyokimyasal özellikleri birbirinden farklı ancak biyolojik aktiviteleri benzerdir. ET-A kromozomal kökenli termostabil bir protein iken, ET-B ise plazmid kökenli ve ısıya duyarlıdır. ET-A ve ET-B hücre dışı olarak etki gösterir, direk olarak hücre ölümüne, hücre membran lizisine veya inflamatuvar cevaba neden olmaz. Sadece üst epidermisin tutulumuyla karakterizedir. Bunun dışında herhangi bir organa veya hücreye de zarar vermez. Hedef molekülü desmoglein-1 adı verilen bir transmembran desmosomal glikoproteindir (8,20,31).

2.3.6.2. Enterotoksinler

Stafilokoklar besinlerde 10^6 kob/g veya daha yüksek sayıya ulaştıklarında bu toksinler sentezlenir. Enterotoksinlerin A, B, C1, C2, C3, D, E ve F olmak üzere sekiz immünolojik tipi vardır ve polipeptid yapıdadırlar. Enterotoksin A gıda zehirlenmelerine en sık etkindir. Kontamine süt ürünlerinde enterotoksin C ve D bulunmakta, enterotoksin B ise psödomembranöz enterokolite neden olmaktadır. Enterotoksinler 30 boyunca $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de ısıtılmaya, gastrik ve jejunal enzimlerin hidrolizine karşı dirençlidirler. Enterotoksinler makrofaj ve yardımcı T hücrelerinden IL-1 ve IL-2 salınımını uyararak sindirim kanalında bir süper antijen gibi davranır. Zehirlenmenin en önemli belirtisi olan kusmanın mast hücrelerinden inflamatuvar mediyatörlerin salınımıyla alakalı olduğu düşünülmektedir. Bu enterotoksinler gıda zehirlenmelerinin yanında, otoimmün hastalıklara, artrit, alerjik reaksiyonlara ve toksik şok benzeri bir tabloya neden olmaktadır (8,20,32,33).

2.3.6.3. Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1)

Toksik Şok Sendromu Toksini (TSST-1) *S. aureus* suşlarının yaklaşık % 1'i tarafından oluşturulur. Enterotoksinler gibi süper antijen özelliği gösterirler ve çok sayıda T lenfositin klonal oluşumunu indükleyerek yoğun şekilde sitokin üretimine neden olurlar. Toksik şokun klinik semptomları bu sitokin artışıyla ortaya çıkmaktadırlar (25). Menstruasyonla ilişkili toksik şok sendromundan *S. aureus* suşlarının % 90'nının sorumlu olduğu bildirilmektedir. TSS'li hastalarda ölüm, hipovolemik şok nedeniyle gelişen multiorgan yetmezliğinin sonucudur (34).

2.6.4. Enzimler

2.6.4.1. Katalaz

Bütün stafilokoklar (*S. saccharolyticus* ve *S. aureus subsp. anaerobius* hariç) miyeloperoksidaz sistemince düzenlenen toksik hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüşümünü katalize eden katalaz enzimi üreterek fagositoza uğramış bakterinin oksijen radikalleri ile öldürülmesini engellerler (20,24). Stafilokokların ve streptokoklardan ayırımı sağlayan test bu enzimin tespiti prensibine dayanmaktadır (7).

2.6.4.2. Koagülaz

S. aureus suşlarında serbest koagülaz ve bağlı koagülaz (clumping factor-kümeleşme faktörü) olmak üzere iki şekilde bulunan ekstraselüler bir proenzimdir. Serbest koagülaz, CRF (coagulase reacting factor) ile reaksiyona girer ve bu faktör fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalize eder. Bağlı koagülaz (clumping factor), doğrudan fibrinojeni fibrine dönüştürebilir ve stafilokokların kümeleşmesine neden olur. Oluşan fibrin molekülleri bakteri hücrelerinin etrafını sararak opsonizasyon ve fagositoza karşı dirençli hale getirir. Koagülaz testi *S. aureus* için standart bir belirleyicidir (20).

2.6.4.3. Hiyaluronidaz

S. aureus suşlarının %90' dan fazlası hyaluronidaz oluşturarak hücre aralarında bulunan hyaluronik asidi hidrolize ederler. Böylelikle bakteri dokularda kolayca yayılır (7). Bu sebeple yayılma faktörü olarak da adlandırılan enzim antijeniktir ve özgül antikorları ile nötralize olur (35).

2.6.4.4. Stafilokinaz (Fibrinolizin)

S. aureus 'un geç ureme fazında uretilen stafilokinaz 136 aminoasitten oluşan ve 15,5 kDa ağırlığında bir enzimdir. Enzim uretimi bir faj genomu kontrolu altında veya kromozomal genler tarafından gerçekleştirilebilir. Stafilokinaz fibrin pıhtılarını ozerek enfeksiyonun dokularda daha kolay yayılmasını sağlar. Stafilokokların fibrinolitik etkisi kinazların, plazmada bulunan plazminojeni aktive ederek plazmine donuşturmesi aracılığıyla oluşur. Stafilokinaz ayrıca bakteriyi fagositoza karşı IgG'yi ve kompleman C3b bileşenini parçalayarak korur (36).

2.6.4.5. Lipaz

Lipidleri hidrolize etmek suretiyle organizmanın yağlı bölgelerinde bakterinin kolonize olmasını sağlar. *S. aureus* 'un kronik fronkule neden olan suşları tarafından salgılanarak cilt ve cilt altı dokulara bakterinin yayılmasına yardımcı olur (35).

2.6.4.6. Deoksiribonukleaz (DNase)

S. aureus suşlarının % 90'dan fazlasında bulunan DNase termostabil bir enzim olup, endo ve ekzonukleaz aktivitesiyle nukleik asitleri 3' fosfomononukleotidlere parçalayan fosfodiesterazlardır (7,19,20).

2.6.4.7. Penisilinaz (β -laktamaz)

Penisilin grubu antibiyotiklerdeki β -laktam halkasının hidroksil grubunu parçalayarak bakterileri hucre duvarı sentezini inhibe eden β -laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençli hale getirirler. Penisiliazın salgılanmasını sağlayan genler, plazmid ve transpozonlarla aktarılır (37,38). Geniş bir enzim grubu olan β -laktamazlar molekuler yapılarına ve işlevsel ozelliklerine göre sınıflandırılırlar. Bu

enzim için dört farklı moleküler sınıf (A, B, C, D) tanımlanmıştır. *S. aureus*'un β -laktamazları (Grup 2a) da yer alır. Gram (+) bakteriler arasında β -laktamaz üreten en önemli patojen stafilokoklardır (39).

2.7. Epidemiyoloji

Staphylococcus aureus doğumdan itibaren göbük, perine ve deride daha sonraki yıllarda ise özellikle burunda kolonize olur. Doğurgan çağdaki kadınların yaklaşık %10'unun genital sisteminde *S. aureus* bulunur ve bu oran menstruasyon döneminde arttığı saptanmıştır. Rektal ve perineal taşıyıcılık da söz konusudur. İnsülin enjeksiyonu olan diabet hastaları, kronik hemodiyaliz hastaları, kronik dermatolojik hastalıkları olanlar ve HIV pozitif kişilerde taşıyıcılık oranları normalin üzerindedir. Stafilokokların deri ve nazofarinkste bulunmalarından dolayı yayılması kolaydır ve birçok hastane kaynaklı infeksiyondan neden olurlar. Stafilokoklar kuru yüzeylerde uzun süre canlılıklarını sürdürebilirler fakat yüksek ısı, dezenfektanlar ve antiseptik solüsyonlara duyarlıdır. Bulaş duyarlı kişilere direkt temas ve kontamine materyallerle gerçekleşmektedir. Nazal *S. aureus* taşıyıcılığının prevalansı popülasyona göre farklılık göstermektedir ve yaş, ırk, antibiyotik kullanımı, hastaneye yatış durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. *S. aureus*'un nazal taşıyıcılığı; devamlı nazal taşıyıcılık (yaklaşık %20), aralıklı nazal taşıyıcılık (yaklaşık %60) ve hiç taşımayanlar (yaklaşık %20) olmak üzere üç tip şeklinde tanımlanmaktadır. Hastane personelinde ise taşıyıcılık oranı %50-90'lara kadar ulaşabilmektedir (24,40,41).

2.8. *Staphylococcus aureus*'un Neden Olduğu Hastalıklar

2.8.1. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

2.8.1.1. İmpetigo

Özellikle yüz ve ekstremiteler olmak üzere vücudun dışı açık kalan bölümlerinde görülen yüzeysel bir enfeksiyondur. Daha çok 2-5 yaş arası çocuklarda görülür. Cinsiyet ve ırkın tutulumunda önemini gösterecek bir kanıt yoktur. Etken %80-90 oranında *S. aureus*'dur. *S. aureus* suşları büllöz impetigo oluşmasına sebep olur. Sağlam bir ciltte bulunan etken, sıyrık, küçük travma veya böcek ısırıkları ile epidermin bütünlüğünün bozulmasını takiben cilt içerisine inoküle olur ve enfeksiyon sürecini başlar. Hastalık genellikle sırasıyla küçük kırmızı bir makül, vezikül, püstül ve sonunda da 4-6 gün içerisinde kalın karakteristik kabuk yapının gelişmesiyle karakterizedir. Oluşan bu kabukların etrafında eritemlerde gözlenir. Enfeksiyon komşu cilt bölgelerine sekonder olarak yayılım gösterebilir. Semptomlar sistemik değildir, teşhis için lokal inflamatuvar lenf nodların saptanması gerekir. İyileşme süreci tamamlandığında deride pigment kaybı gözlenebilir. Bulaşıcılığı yüksek oranda olduğundan dolayı, tedavi başlanana kadar hasta çocuğun diğer çocuklardan uzaklaştırılması gerekmektedir (8,20,42).

2.8.1.2. Follikülit

Kıl köklerinde görülen sınırlı, küçük, kırmızı, ağrılı piyojenik enfeksiyonlardır. İmpetigoda olduğu gibi sistemik semptomlar yoktur. Lokal antiseptikler ile tedavi mümkündür (8,20,43).

2.8.1.3. Fronkül

Follikülitlerin birleşmesiyle oluşan sıcak, ağrılı, 1-2 cm çapında endüre lezyonların görüldüğü küçük apselerdir. Bölge tutulumu yoktur, kıl folliküllerinin olduğu herhangi bir yerde oluşabilir. Küçük fronküller için lokal tedavi yeterlidir. Fakat büyük fronküller insizyon ve drenaj ile girişimsel tedavi gerektirir. Fronküller ilerleyerek apseye veya selülite neden olabilir. Burun ve üst dudak çevresinde olduklarında yaşamı tehdit eden kafa içi septik tromboflebitlere neden olabilir (8,20,42,43).

2.8.1.4. Karbonkül

Fronküllerin birleşmesi ve enfeksiyonun subkutan dokulara yayılmasıyla oluşan enfeksiyonlardır. Tutulum boyun bölgesinde yoğundur. Ateş, titreme gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Bakteriyemiye yol açabilir. Karbonküller için insizyon ve drenaj tedavisinin yanında parenteral antibiyotik kullanımına da ihtiyaç duyulabilir (8,20,43).

2.8.1.5. Apse

Apse dermis ve daha derin cilt altı dokularda irin birikmesidir. Genellikle ağrılı ve hassas, üzerinde bir püstülün görülmesiyle karakterize etrafı kırmızı şişliklerdir. *S. aureus* tüm cilt apselerinin %25'inden sorumludur (42). Bebeklerde meme apsесinin önde gelen sebebidir. Genellikle fizyolojik olarak memelerin büyük olduğu yaşamın ilk üç haftasında tek taraflı olarak görülür. Bazen ateş, lökositoz ve bakteriyemi de klinik bulgular arasında vardır. Apse 5cm'den küçükse tedavi lokal bakım ve insize edilerek drenasyonun sağlanması ile mümkündür. Fakat yenidoğanda ve süt çocuklarındaki meme apseleri, sistemik semptomların veya

beraberinde hızla selülitin geliştiği hastalar, bağışıklık sistemi baskılananlar, ciddi ve geniş bir alanda apsesi olanlar veya drenajı mümkün olmayan hastalar sistemik antibiyotik ile tedavi edilmelidir (44).

2.8.1.6. Cerrahi Yara Enfeksiyonları

Cerrahi işlem veya travma sonrası birkaç gün içerisinde ilerleyici şişlik, eritem ve yara etrafında ciddi ağrı ile kendini gösteren enfeksiyonlardır. Hastane enfeksiyonları önleme merkezinin verilerine göre operasyon geçiren hastaların %2,6'sında cerrahi yara yeri enfeksiyonları gelişmektedir. Surveyans sistemindeki yetersizliklerden dolayı bu oran gerçekte var olandan çok daha azdır. *S. aureus* ile burun taşıyıcılığı operasyon geçiren bireylerde önemli bir risk faktörüdür. Yine operasyon bölgesinin yetersiz kan dolaşımına sahip olması veya kan dolaşımını etkileyen ek hastalık durumları cerrahi yara enfeksiyonu riskini artırır (8,44). Derine ilerlememiş enfeksiyonlarında lokal bakım, kontrol amaçlı bir cerrahi değerlendirme ve 7-10 günlük bir oral antibiyotik tedavisi yeterlidir. Ancak enfeksiyonun derine ilerlemesi veya yara bölgesinde daha önceden yerleştirilmiş bir yabancı cisim (protez) varlığı ve bunun da enfekte olma durumu söz konusu ise bu enfekte materyallerin çıkartılması yanında en az 4-6 haftalık parenteral antibiyotik tedavisi gereklidir (8,20).

2.8.1.7. Erizipel ve Selülit

Erizipel; yüzeysel lenfatikler de dâhil olmak üzere dermisin daha üst tabakasının tutulumudur. Selülit ise cilt altı yağ dokusu da dâhil dermisin daha alt tabakasının tutulumu olarak değerlendirilir. *S. aureus*'a bağlı erizipel çok sık değildir genellikle beta hemolitik streptokoklar tarafından oluşturulur. *S. aureus* daha

nadiren selülide neden olur, hastalarda sıklıkla öncesinde penetran bir travma öyküsü veya yasa dışı ilaç kullanımına bağlı enjeksiyon yerleri mevcuttur. Erizipel ve selülide ağrı ve ateşin eşlik ettiği sistemik bulgular olabilir. Etkilenen bölgenin yüksekte tutulması, yerçekimi etkisiyle ödem ve inflamatuvar maddelerin daha hızlı çözülmesi açısından önemlidir. Birinci kuşak sefalosporinler veya penisilinaz dirençli β -laktam antibiyotikler tedavide klinik durumun ciddiyetine göre tercih edilebilir (8,42).

2.8.1.8. Hidradenitis Süpürativa

Aksilla, perine ve genital bölgelerde ki ter bezlerinin piyojenik enfeksiyonudur. Fronkül benzeri gruplar halinde görülen lezyonlar iyileştiğinde skar bırakır (19).

2.8.2. Toksinlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Enfeksiyonlar

2.8.2.1. Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu

İlk olarak 1878'de Ritter Von Rittershain tarafından tanımlandığından Ritter hastalığı olarak da bilinir. *S. aureus*'un ekfoliyatif toksinleri bu hastalığa neden olur ve önce ağız çevresinde eritemle ani başlar sonrasında ise tüm vücuda yayılır. Hafif dokunmayla dahi deride soyulmalar gözlenir. Bir sonraki aşama ise büyük büller ve kutanöz kabarcıkların oluşmasıdır. Toksinin hematojen yayılımı yaygınlaşırsa ateş görülebilir. Genellikle yenidoğanlar ve bir yaş altı bebekler etkilenir. Mortalite oranı yaklaşık %5'tir. Ölüm genellikle soyulmuş deride meydana gelen sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan ileri gelmektedir (24,32,44).

2.8.2.2. Toksik Şok Sendrom

Toksik şok sendromu ilk kez 1978 yılında Todd ve arkadaşları tarafından mukozal yüzeylerde toksin üreten *S. aureus* izole edilerek bildirilmiştir (45). Menstrual ve non-menstrual toksik şok sendromu olmak üzere iki klinik şekilde meydana gelmektedir (46). Tampon kullanan kadınlarda menstrüasyon sırasında oluşan bir hastalık olarak dikkati çekmiştir. Bu hastalık toksin oluşturan *S. aureus* suşunun vajen yada yara yerine yerleşerek çoğalması ve salgıladığı toksinin kana geçmesi ile başlar. Daha sonraları tampon dışında vajinal enfeksiyonlar, kontraseptif araç kullanımı, düşükler, cerrahi yara enfeksiyonları ve ostemyelitler sonrasında da görülebildiği fark edilmiştir. Olguların %50'sinde TŞST-1 üreten *S. aureus* suşları sorumludur. En belirgin semptomlar şiddetli miyalji, ateş, kusma ve ishaldir. Tedavide hızlı sıvı-elektrolit desteği çok önemlidir. Penisilinaza dirençli penisilinlerle 8-10 günlük IV tedavi yapılmalıdır (24,32).

2.8.2.3. Stafilokokal Besin Zehirlenmesi

Hastalık *S. aureus*'un toksiniyle kontamine olmuş gıdaların yenilmesi ile oluşmaktadır. Kontamine gıdalarda görüntü, tat ve koku normaldir. Gıdanın ısıtılması ile bakteriler ölse de toksinler ısıya dirençli olduğundan inaktive olmazlar. Akut sekresyon artışı, bulantı ve kusmayla başlayan belirtiler kramp tarzında karın ağrısı ve ishale devam eder. Ateş ve nörolojik bulgu gözlenmez. Tedavide sıvı-elektrolit replasmanı esastır. Antibiyotik tedavisine ihtiyaç yoktur (24,32,46).

2.8.3. Stafilokokların İnvazyonu ile Oluşan Enfeksiyonlar

2.8.3.1. Bakteriyemi

Stafilokokların neden olduğu bakteriyemiler hastane kökenli veya toplum kökenli olabilir. Hastane kökenli MRSA bakteriyemiler daha çok kateterlerden ve diğer invaziv girişimlerden kaynaklanır ve mortalite oranı yaklaşık %80'dir. Toplum kökenli stafilokokal bakteriyemiler genellikle selülit, osteomyelit, endokardit ve pnömoni gibi altta yatan bir neden vardır (8,46).

2.8.3.2. Endokardit

Staphylococcus aureus endokarditte aorttan çok mitral kapak tutulumu görülür fakat aort kapağı tutulumunda prognoz mitral kapak tutulumundan daha kötüdür. Endokarditte yüksek ateş, kalpte üfürümler, yaygın metastatik enfeksiyonlar ve emboliler, miyokardiyal abse, perikardit, mikotik anevrizmalar, bilinç değişiklikleri, akut bakteriyel menenjit ve kalp yetmezliği gibi semptomlar görülebilir. Sol kalp endokarditlerinde uzak organlara metastatik yayılımın fazlalığı nedeniyle mortalite çok artmaktadır. Sağ kalp endokarditlerinde görülen akciğere septik emboliler dispneye yol açabilmektedir. İnfektif endokarditli hastalarda tedavi 4-6 hafta süren kombine antibiyotik tedavileri yanında bazen cerrahi müdahale de gerektirebilir (8,44).

2.8.4. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

2.8.4.1. Pnömoni

Staphylococcus aureus kaynaklı pnömoniler daha çok influenza gibi viral alt solunun yolu enfeksiyonlarından sonra görülür. Oral sekresyonların aspirasyonu veya

vücudun diğer bölgelerinden hematogen yayılım *S. aureus* pnömonisine neden olmaktadır. Aspirasyon pnömonileri genellikle bebekler, yaşlılar ve kistik fibrozisliler, KOAH' lılar ve bronşiektazililerde görülürken; hematogen pnömoni ise daha çok bakteriyemi veya endokarditi olan hastalarda görülmektedir. Toplumdan kazanılmış MRSA suşları yoğun hemoptizi, septik şok ve yüksek mortaliteye sahip nekrotizan pnömoniyeye sebep olmaktadır (32,46).

2.8.4.2. Ampiyem

Staphylococcus aureus plevral ampiyemin en sık görülen etkenidir. *S. aureus* pnömonisi ya da apsesine sekonder olarak meydana gelebilir. Başlangıçtaki hastalık (pnömoni, abse vb.) semptomlarının yanında göğüs ağrısı, ateş, nefes almada zorluk, taşikardi ve plevral efüzyon gibi belirtiler ile karakterizedir. Tanı plevral sıvının bakteriyolojik muayenesi ile konulur. *S. aureus* ampiyemlerinde plevra sıvısı bulanık, koyu pürülan ve kokusuzdur. Mikroskopik incelemede bol PNL'ler ve Gram pozitif koklar görülür. Akciğer grafisi, tomografi ve ultrasonografi tanıda yardımcı olur (32,46).

2.8.5. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

2.8.5.1. Osteomyelit

Staphylococcus aureus akut osteomyelitinin en sık neden olan etkidir ve sıklıkla 12 yaşın altındaki çocuklarda görülür. Yenidoğanda daha çok umbilikal enfeksiyon sonrası hematogen yayılımla özellikle alt ekstremitelerde gelişir. Yüksek ateş ve uzun kemiklerin metafiz bölgesinde ağrı ile ortaya çıkar. Erişkinlerde hematogen yayılım sonucu meydana gelen osteomyelit en sık vertebrayı etkiler.

Ortopedik cerrahi ya da travma sonrasında sekonder olarakta *S. aureus* osteomyeliti gelişebilmektedir (43,46).

2.8.5.2. Septik artrit

Ergenlik öncesinde gelişen septik artritlerde en sık rastlanılan etken *S. aureus* 'tur. Erişkinlerde ise septisemi komplikasyonu olarak ya da romatoid artrite sekonder gelişir. Daha çok kalça, diz, omuz, el bileği ve parmak eklemlerinde tutulum gerçekleşir ve eklem şiş, sıcak, ağrılıdır. Tanı eklem aspirasyonun bakteriyolojik incelenmesi ile konulur (46).

2.8.5.3. Septik Bursit

Septik bursit vakalarının %90'ında etken *S. aureus* 'tur. Diz ve dirsek eklemleri en sık tutulur. Tutulan eklem üzerindeki deri sıcak, ödemli ve parlak görünümündedir. Eklem hareketinde kısıtlılık hikâyesi yoktur (46).

2.9. Laboratuvar Tanısı

Stafilokoklar oksidaz negatif, basitrasine dirençli, furazolidone ve lizostafine duyarlı olmaları yönüyle mikrokoklardan ayrılırlar. Bakterinin identifikasyonu yapılırken koloni morfolojisi, Gram boyama, pigment üretimi, hemoliz, mannitol fermentasyonu, yüksek tuz konsantrasyonlu ortamda üreme gibi özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. *S. aureus*'un bütün suşları koagülaz pozitif ve mannitolü ferment ederler. KNS'ler kendi aralarında öncelikle novobiyosin (5 mikrogram/ml) duyarlılıklarına göre novobiyosine duyarlı grup (genel olarak *S. epidermidis* grubu) ve novobiyosine dirençli grup (*S. saprophyticus* grubu) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Novobiyosin duyarlılığı dışında laboratuvarlarda

KNS'lerde tür tanımlanması yoğun emek, uzun zaman ve maliyete neden olduğundan rutin olarak gerçekleştirilmemektedir (47-49).

2.9.1. Kültür

Stafilokoklar koyun kanlı agarda kolaylıkla üremektedirler. Eğer örnekler kontamine ise Mannitol salt agar (MSA), Columbia kolitsin nalidiksik-asit besiyeri veya Feniletıl alkol agar gibi Gram negatif bakterilerin üremesini inhibe eden besiyerlerine ekilmelidir (47,79). Ayrıca *S. aureus*'un selektif izolasyonu isteniyorsa %7,5 sodyum klorid içeren agarlı besiyeri de kullanılabilir (30). Stafilokok kolonileri genellikle düz, yağlı görünümde ve hafif tümsek olmakla birlikte, bazı *S. aureus* kolonileri nemli veya yapışkan olabilirler. Bazı suşlar sarı veya sarı-turuncu renkliken, bazıları da beyaz ya da gri renklidir (20,38).

2.9.2. Mikroskopi

Kültürde üreyen *S. aureus*'lara Gram boyama işlemi uygulandığında Gram pozitif özellik gösteren üzüm salkımı gibi kümelenmiş koklar görülür (47,49).

2.9.3. Katalaz Testi

Bu test stafilokok ve mikrokokları streptokoklardan ayırımını sağlamak için yapılır. Testin yapılmasında dikkat edilmesi gereken husus besiyerinin eritrosit içermemesidir. Çünkü eritrositlerde katalaz enzimi bulunmakta ve deney sonunda hatalı pozitiflik gözlenmektedir. Katalaz, hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalar. Deneyde %30'luk hidrojen peroksit ile öze yardımıyla alınan suş lam üzerinde karıştırılır. Açığa çıkan oksijenden dolayı hızlı bir kabarcık oluşumu gözlenir. Bu durum testin pozitifliğine işarettir (38,47,49).

2.9.4. Koagülaz Testi

Koagülaz testi, *S. aureus* 'un diğer stafilokok türlerinden ayrımında kullanılan yöntemdir. Koagülaz enzimi, fibrinojenin fibrine dönüşümünü uyararak plazmanın pıhtılaşmasına neden olur. Tüpte ve lamda olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir. Her iki test için de EDTA'lı tavşan plazması önerilmekle beraber, insan plazması da kullanılabilir (20,49).

2.9.4.1. Lamda Koagülaz Testi (Bağlı Koagülaz)

Temiz bir lama iki damla saf su damlatıldıktan sonra koloniler öze ile alınıp bu iki damlaya homojen şekilde yayılır. Daha sonra bu damlaların birine plazma, diğerine de negatif kontrol amacıyla fizyolojik tuzlu su damlatılarak elde çevirme hareketi yaparak karıştırılır. Pozitif olan sonuçlarda hücreye bağlı "clumping" faktör nedeniyle 10-30 saniye içinde gözle görülür bir kümeleşme oluşur. Yüksek tuz oranını otoaglutinasyona neden olabileceğinden mannitol salt agardan alınan koloniler ile koagülaz testi yapılmamalıdır. Negatif bulunan her kökünde serbest koagülaz enziminin araştırılması için tüp aglutinasyon testi yapılması gerekir (20).

2.9.4.2. Tüpte Koagülaz Testi (Serbest Koagülaz)

Stafilokok olduğu düşünülen koloniden bir miktar özeyle alınarak plazma içine süspansiyon edilir. 37°C de bekletilerek 1 ve 4. saatlerde pıhtılaşma durumuna bakılır. Pıhtılaşma oluşmamışsa 1 gece oda sıcaklığında bekletilir ve 18-24 saat sonra tekrar okunmalıdır. Pıhtılaşmanın nedeni hücre dışına salgılanıp, plazmadaki CRF ile birleşerek trombokinaza benzeyen bir etki ile fibrinojeni fibrine çeviren koagülaz enzimidir. Sitrati metabolize eden bazı mikroorganizmaların yalancı pozitif sonuç

verebilmesi nedeniyle sitratlı serum kullanılması uygun değildir. *S. aureus*' un hem lamda, hem de tüpte koagülaz deney sonucu pozitifdir (20).

2.9.4.3. Alternatif Koagülaz Test Yöntemleri (Lateks Aglütinasyon)

Plazma ile kaplanmış lateks parçacıkları kullanılarak latekse bağlı fibrinojenin clumping faktörle etkileşmesini sağlamak için yapılır. Ayrıca lateks parçalarında bulunan immunglobulin molekülleri sayesinde *S. aureus*'un hücre duvarı proteini olan protein A da tespit edilebilmektedir. Örnek kolonilerin test materyali ile karışması sonucu lateks-mikroorganizma süspansiyonu hızlı bir kümeleşme göstermektedir. *S. lugdunensis* ve *S. schleiferi*'nin bazı suşlarının da clumping faktör üretip, bu test ile pozitif reaksiyon verebildiği test sonuçlarını değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır (20).

2.9.5. Mannitol Fermentasyonu

Mannitol fermentasyonu koagülaz testinden sonra *S. aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırt etmede en yararlı testtir. *S. aureus* mannitolü daima kullandığından karışık bakteri florası içeren materyalden stafilokokların ayırımı için kullanılmaktadır. Bu testte %1 mannitol, %7.5 NaCl, pepton ve fenolred içeren mannitol tuz agar kullanılır. Test mannitolün asit bileşiklere dönüşümü prensibine dayanır ve mannitolü fermente eden *S. aureus* kolonilerinin çevresinde sarı bir zon oluşumu ile pozitiflik saptanır (9,20,22).

2.9.6. Deoksiribonükleaz (DNaz) Testi

DNaz ve termostabil endonükleaz testleri koagülaz testinde zayıf reaksiyon veren stafilokokların durumunun netleştirilmesi için kullanılır. *S. aureus* nükleik

asitleri hidrolize eden DNaz ve ısıya dirençli bir endonükleaz oluşturur. DNaz besiyerine birkaç koloni alınıp yoğun bir ekim yapılarak 24 saat boyunca 35 °C’de inkübasyonun ardından parlak pembe kırmızı veya mor renk oluşturan kökenler DNaz olumludur (20).

2.9.7. Termostabil Endonükleaz Testi

DNaz besiyerine 3mm steril bir cam boru batırılıp kesilerek kuyucuklar açılır. Beyin-kalp buyyonda 24 saat üremiş organizmalar 15 dakika kaynar su banyosuna tutulur. Oda ısısında soğutulur. Pipet ile besiyerindeki kuyucuklara doldurularak 35°C de 1 gece inkübe edilir. *S. aureus* türleri kuyucukların etrafında pembe bir zon oluştururken diğer stafilokoklar renk değişikliği gözlenmez (20).

2.9.8. Metisilin Direncinin Belirlenmesi (Oksakilin Direnç Testleri)

Staphylococcus aureus suşlarının identifikasyonunun ardından metisiline (ya da oksasiline) olan direnci belirlemek amacıyla genellikle Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemle metisilin direncini belirlemek için daha önceleri oksasilin diski önerilmekte iken, son yıllarda sefamisin türevi sefoksitin diski daha stabil olması nedeniyle önerilmektedir. Metisilin direncinin tespiti için Mueller-Hinton agara inoküle edilen bakterilerin üzerine 30-µg sefoksitin diski yerleştirilerek 35°C’de 24 saat inkübe edilir. Disk çevresi zon çapı ölçülür. *S. aureus* suşları için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre zon çapının 22 milimetreden küçük olması metisiline direnç, 22 milimetreden büyük veya bu değere eşit olması ise metisiline duyarlılık olarak değerlendirilir (50,51).

2.9.9. Moleküler Yöntemler

Staphylococcus aureus izolatları koagülaz, diğer biyokimyasal testler ve oksasilin duyarlılık testlerinde şüpheli sonuçlar verebilir. Bu gibi durumlarda alternatif metotlar kullanılarak tanı doğrulamaya çalışılır. Polimeraz Zincir Reaksiyonunu prensibince çalışan tanı için oksasilin direncini saptamaya yönelik moleküler yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemlerle *S. aureus*'un tanımlanmasında sorumlu olan genlerden nükleaz (nuc), koagülaz (coa), protein A (spA) ve metisiline dirençli *S. aureus*'un tanısına yönelik mecA geninin varlığı araştırılarak tanı konmaktadır (20).

2.9.10. Otomatize Cihaz Sistemleri

Stafilokokların tanısında API Staph (BioMerieux- Vitek), Minitex Gram pozitif panel (BD Microbiology System), ID 32 Staph (BioMerieux), Rapidec taph (BioMerieux-Vitek), Vitek1 (BioMerieux), Vitek 2 sistem (BioMerieux) ve BD Phoenix (Becton Dickinson) gibi otomatize cihaz sistemleri de kullanılmaktadır (47,49,52).

2.10. *Staphylococcus aureus* Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler

2.10.1. Hücre Duvarı Sentez İnhibitörleri

2.10.1.1. Penisilin G

Doğal penisilinler grubuna dâhildirler. Tüm penisilinlerin temel yapısı 6-aminopenisilink asitten oluşur. Penisilin grubu antibiyotikler hücre duvarı sentezini inhibe ederler (53).

β -laktamaz üretmeyen Gram pozitif kok ve basiller, anaeroblar, *Neisseria* türleri, *Haemophilus* türleri ve *Pasteurella multocida* gibi Gram negatif bakterilerle

Treponema ve *Leptospira* gibi spiroketlere etkilidirler. Stafilokokların %90'ı penisilinaz ürettiklerinden, stafilokok enfeksiyonlarda tercih edilmemelidir (54).

2.10.1.2. Oksasilin

Metisilin, nafsilin, kloksasilin ve flukloksasilin ile beraber penisilinaza dirençli penisilinler grubun üyeleridir. Stafilokokların metilsilin direnç profillerini anlamak için oksasilin duyarlılıkları değerlendirilebilir.

Penisilinaz üreterek penisilinlere direnç geliştiren bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe etmek yoluyla etkilerini gösterirler (53).

Özellikle, metisiline duyarlı stafilokoklar ve streptokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (53).

2.10.1.3. Amoksisilin/Klavulanik Asit

Aminopenisilinler grubunda yer alan amoksisilin ve β -laktamaz inhibitörü olan klavulanik asitin kombinasyonundan oluşur. β -laktamazlarla parçalanmanın önlenmesi için β -laktam antimikrobiyaller, β -laktamaz inhibitörleri ile kombine edilirler (55).

Bu kombinasyon, bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev yapan transpeptidaz ve karbokispeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdurur (53).

Amoksisiline klavulanik asit eklenerek elde edilen bu kombinasyon β -laktamaz üreten *S. aureus*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*, *Bacteroides spp.*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.* ve *Enterobacteriaceae* türlerine karşı etkindir (56,57).

2.10.1.4. Ampisilin/Sulbaktam

Ampisilin, amoksisilin ile birlikte aminopenisilinler grubunu oluşturur ve β -laktamaz etkisini yok edebilmek için sulbaktam ile kombine halde kullanılır (58).

β -laktam ajanlar hücre duvar sentezinin transpeptidasyon basmağında görev alan transpeptidaz ve karboksipeptidazlara bağlanarak etkilerini gösterirler (54).

Staphylococcus aureus ve *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus faecalis* ve diğer Streptokok türleri; *Haemophilus influenzae* ve *parainfluenzae*; *Moraxella catarrhalis*; *Bacteroides fragilis* dâhil bir çok anaerob; *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *Enterobacter* türleri, *Morganella morganii*; *Citrobacter* türleri ve *Neisseria gonorrhoeae* türlerine karşı etkilidir (59).

2.10.1.5. Sefoksitin

Sefoksitin sefalosporinlerin ikinci kuşağının bir grubu olan sefemisinlerin bir üyesidir ve β -laktam halka yapısı içerir. (59,60).

Bakteri hücre membranındaki PBP'lere bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederler. Penisilinlerden yapısal farklılığı stafilokoklardan üretilen penisilinazlara olan duyarlılığı azaltır (60).

β -laktamazlara daha dayanıklı olduklarından etki spektrumları daha geniştir. Gram pozitif ve Gram negatif koklara, *S. aureus*, *S. pyogenes* ve *S. pneumoniae*'ye karşı etkilidirler (59).

2.10.1.6. Vankomisin

Vankomisin 1958'de metisilinden iki yıl önce klinik kullanıma girmiş glikopeptidlerin ilk üyesi olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir (61).

Bakterisidal etki gösteren vankomisin bakteride peptid yan zincirin ucundaki asil-Dalanin-D-alanin'e yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak peptidoglikan zincirin biyosentezini sonuç olarak ise hücre duvarı sentezini bozar (62).

Vankomisin stafilokok infeksiyonları, psödomembranöz enterokolit, streptokok infeksiyonları, difteroidlerin neden olduğu infeksiyonlarda kullanılabilir (63).

2.10.1.7. Teikoplanin

Teikoplaninin yapısındaki yağ asitleri nedeniyle vankomisinden daha lipofilik özellikte olan glikoprotein yapıda bir antibiyotiktir. Avrupda klinik kullanıma 1984 yılında girmiştir (64).

Teikoplanin antibakteriyel etki mekanizması vankomisin gibi bakteri hücre duvar sentezinin engellenmesi esasına dayanır (65).

Teikoplaninin metisiline dirençli *S. aureus* ve *S.epidermidis* gibi Gram pozitif bakterilerin neden olduğu sepsis, endokardit, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve osteomyelit gibi tablolarda kullanılır. Vankomisine göre yan etkilerinin çok daha az oluşu ve tedavide eşit başarı şansı ve günde tek doz uygulanabilme avantajı vardır (66).

2.10.1.8. Fosfomisin

Fosfomisin ilk olarak 1969'da İspanya'da *Streptomyces* türlerinin kültürlerden elde edilmiş fosfonik asit derivesidir (67).

Fosfomisin hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere etkilidir. N-asetilmuramik asidin oluşumunu engelleyerek peptidoglikan sentezini inhibe eder. Ayrıca fosfomisin bakteri fimbrialarının sentezini ve hareket yeteneğini azaltarak

patojenlerin üriner sistem epiteline ve üriner kateterlerinin iç yüzeyine yapışmasını ve kolonizasyonunu engeller (68,69).

Fosfomisin, MRSA ve glikopeptidlere duyarlı veya dirençli enterokoklar gibi Gram pozitif ve birçok antibiyotiğe dirençli *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Salmonella* cinslerine ait türler ile *E.coli* gibi Gram negatif patojenlerin çoğuna karşı hızlı bakterisidal aktiviteye sahiptir (70).

2.10.2. Protein Sentez İnhibitörleri

2.10.2.1. Eritromisin

İlk olarak 1952 yılında *Streptomyces erytreus*'tan elde edilen eritromisin makrolid grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir (71).

Makrolidler bakteri ribozomlarının 50S alt ünitesinin 23S rRNA birimine bağlanıp peptidil-tRNA translokasyonunu engelleyerek protein sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe ederler (72).

Eritromisin birçok *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, Gram pozitif koklar (MSSA, penisiline duyarlı *S.pneumoniae*, *S.viridans*) ve bazı Gram negatif organizma türlerine karşı etkilidir (trevor).

2.10.2.2. Klindamisin

Linkozamidler grubunun bir üyesi olan klindamisin 1962 yılında *Streptomyces lincolnensis*'ten elde edilip kullanıma sunulan linkomisinin kimyasal olarak modifiye edilmiş yarı sentetik türevidir (73).

Linkozamidler bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanarak peptidiltransferaz reaksiyonunu inhibe eder ve protein sentezini önlerler (74).

Klindamisin A,B,C ve D grubu piyojen streptokoklara, pnömokoklara, viridans streptokoklara ve metisiline duyarlı *S. aureus* ve *S. epidermidis*'e karşı

etkilidir. Metisiline dirençli stafilokoklar ile hastane kökenli stafilokoklar için direnç %12-34 olduğundan klinik kullanımda mutlaka duyarlılık testleri yapılmalıdır. *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *B. cereus* ve *Nocardia spp.*'de klindamisin etkili olduğu türlerdir (72,74).

2.10.2.3. Tetrasiklin

Tetrasiklinler tetrasiklik bir bileşik olan naftasenkarboksamid'den türeyen antibiyotiklerdir. Tetrasiklin kısa etki süreli tetrasiklinlerdendir (75).

Ribozomların 30S alt birimine bağlanıp 50S alt birimine aminoasil tRNA'nın bağlanmasını önler ve bu yolla protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki oluştururlar (76).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Oldukça fazla sayıda ve farklı gruplardan bakterilere ve ayrıca riketsiyalara, klamidyalara, spiroketlere, mikoplazmalara, leptospiralara, aktinomisetlere ve bazı parazitlere (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Trichomonas vaginalis* ve *Toxoplasma gondii* gibi) etkilidirler (77,78).

2.10.2.4. Gentamisin

Gentamisin aminoglikozid grubu protein sentezine etki ederek bakterisidal etki gösteren bir antibiyotiktir (79).

Aminoglikozidler bakteri ribozomlarının 30S alt birimine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. İnhibisyon protein sentezinin başlamasının engellenmesi ve mRNA üzerindeki kodların yanlış okunması nedeni ile yapıları bozulmuş, bir işlevi olmayan anormal proteinlerin sentez edilmesi sonucunda iki şekilde gerçekleştirilir (79,80).

Gentamisin *E.coli*, *enterobacter*, *klebsiella*, *proteus*, *providencia*, *pseudomonas* ve *serratia* türleri dâhil, aerop Gram negatif bakterilere ayrıca *H.influenza*, *Moraxella catarrhalis* ve *shigella* türlerine etkilidir. *S. aureus* ve *S.epidermidis* gibi Gram pozitif koklar aminoglikozidlere duyarlıdırlar (79,80).

2.10.2.5. Nitrofurantoin

Klinik kullanıma 1953 yılında giren nitrofurantoin sentetik bir nitrofuran türevidir (81).

Nitrofurantoin'in en büyük gücü, birden çok yerde ve seviyedeki faaliyetidir. Bu, karbonhidrat sentezinde ve bakteriyel ribozomal proteinlere spesifik olmayan saldırı ile yüksek konsantrasyonda DNA, RNA ve toplam protein sentezinde yer alan bakteri enzimlerinin inhibisyonunu içerir.

Nitrofurantoin, geniş spektrumlu bir bakterisit antibiyotiktir ve *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarını (İYE) tedavi etmek için etkili bir şekilde kullanılır (82).

2.10.2.6. Linezolid

Linezolid, oksazolidinon sınıfına dâhil, sentetik yapıda antibakteriyel bir ilaçtır. Etkisini protein sentezini translasyon aşamasında inhibe ederek gösterir. linezolid aynı zamanda virülans faktörlerinin ekspresyonunu ve Gram pozitif patojenlerde toksin üretimini azaltır.

Staphylococcus aureus, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklara karşı bakteriyostatik etki gösterirken bazı streptokok ve pnömokok suşlarına, *Bacteroides fragilis* ve *C.perfringens* 'e karşı ise bakterisidaldir (83).

2.10.2.7. Mupirosin

Dünyada 1985, ülkemizde ise 1991 yılında kullanılmaya başlayan Mupirosin (Pseudomonik asit A), *Pseudomonas fluorescens*'in fermentasyon ürünü olarak elde edilmiştir (84).

Mupirosin etkisini izolösil-tRNA sentetaza bağlanıp protein sentezini bozmak suretiyle bakteriyostatik olarak göstermektedir. Mupirosinin yarılanma süresi 30 dakikadan az olduğundan kanda hızla metabolize olur. Hızlı ve kapsamlı sistemik etkileri nedeni ile sadece topikal olarak uygulanır (85).

Mupirosin, stafilokok ve streptokokların (Grup D streptokoklar hariç) neden olduğu deri ve yara infeksiyonlarının tedavisinde, MRSA'larda nazofarengal taşıyıcılığın ve kolonizasyonunun önlenmesinde özellikle bu yönden riskli yetişkin hastalar ve sağlık çalışanlarında kullanılmaktadır. Mupirosinin derinin normal florasını oluşturan mikroorganizmalara etki göstermemesi, savunma sisteminin bozulmaması yönünden önemlidir (86).

2.10.2.8. Tigesiklin

Tigesiklin, minosiklinin 9-t-butilglisilamido sentetik türevi olup yeni jenerasyon antibiyotik olan glisilsiklin grubunda yer almaktadır.

Tigesiklin, geri dönüşümlü olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanır ve protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir (87).

Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplara dahil olmak üzere; Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, vankomisine dirençli enterokoklar, genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi dirençli bakterilerde dahil birçok bakteriye etkilidir (88,89).

2.10.2.9. Fusidik Asit

Avrupa’da 1962 yılında, ülkemizde ise 1998’de klinik kullanıma giren fusidik asit *Fusidium coccineum* mantarından elde edilen steroid benzeri yapıda fusidan sınıfından bir antibiyotiktir. Ribozomlara bağlanmadan bakterinin protein sentez mekanizmalarını bozarak etkisini gösterir. MRSA suşlarına etkili olması, glikopeptid grubu antibiyotiklere oral kullanım üstünlüğü ve ucuz maliyeti nedeniyle tedaviye alternatif olabilecek bir antibiyotiktir (90,91).

Akut ve kronik enfeksiyonlarda tek başına kullanıldığında yüksek oranda direnç geliştiğinden osteomyelit, endokardit gibi ciddi enfeksiyonlarda diğer antistafilokoksik antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılması önerilmektedir (92,93).

2.10.3. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Edenler

2.10.3.1. Siprofloksasin

Kullanıma 1987 yılında giren siprofiloksosin florlanmış kinolonlar, 4-kinolonlar, kinolon karboksilik asitler de denilen 2. kuşak bir kinolondur.

Diğer kinolonlar gibi topoizomerazlara etki göstererek DNA sentezini inhibe ederler. Bakterisidaldirler. Gram negatif bakterilerde birincil hedef DNA giraz enzimi, Gram pozitiflerde ise birincil hedef topoizomeraz IV dür (94).

Siprofloksasinin spektrumu oldukça geniştir. MRSA enfeksiyonlarında etkisi yüksektir. Gram negatif bakterilere gonokok, birçok Gram pozitif kok, mikobakteriler ve atipik pnömoni etkenlerine (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamyphila pneumoniae* karşı da etkilidir (95,96).

2.10.3.2. Levofloksasin

Levofloksasin, siprofloksasin ile beraber florokinolonlar grubunun üyeleridir. Florokinolonlar, topoizomeraz sınıfı enzimlerden, DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederler ve bakteriyel DNA sentezini bozarlar.

Florokinolonlar birçok *Enterobacteriaceae* suşları ile Gram negatif basiller, Gram negatif koklar, *S. aureus* ve *S.epidermidis* gibi mikroorganizmalara karşı etkilidirler (97,98).

2.10.3.3. Moksifloksasin

Moksifloksasin 4. kuşak kinolonlar grubuna dâhildir. Bütün kinolonlar gibi topoizomerazlara etki göstererek DNA sentezini inhibe eder. Bakterisidal etkili olan Moksifloksasin, Gram negatif bakterilerde birincil hedefi DNA giraz enzimi iken Gram pozitiflerde birincil hedef topoizomeraz IV'dür (94).

Moksifloksasin Streptokoklar, Stafilokoklar, *Neisseria* türleri, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Chlamydia trachomatis*'e karşı güçlü etkiye sahip olmasının yanı sıra, *Bacteroides fragilis* dahil olmak üzere anaerop mikroorganizmalara ve *Mycobacterium tuberculosis*'e de oldukça etkilidir (99).

2.10.3.4. Rifampisin

Rifampisinler sırasıyla *Streptomyces mediterranei*, *Nocardia mediterranei* ve *Amycolatopsis mediterranei* olarak isimlendirilen bir actinomisetin ürettiği rifampisin B'nin semisentetik türevleridir (100).

Duyarlı bakterilerde DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezini, RNA polimeraz enzimini inhibe ederek bakterisit etki gösterir (62).

Stafilokoklar, *Streptococcus pneumoniae* ve diğere streptokokların pek çoğuna, *Neisseria meningitis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Clostridium difficile*, *Brucella*, *Legionella* ve *Chlamydia* türlerine karşı etkilidirler (100).

2.10.4. Antimetabolitler

2.10.4.1. Trimetoprim/Sülfametaksazol

Trimetoprim ve Sülfonamid kombinasyonundan oluşan antimetabolitler gurubunda bir antibiyotiktir (101). Bakteri hücresi, DNA sentezi için gerekli olan folik asidi kendi sentezler. Trimetoprim, folik asit sentezinde görev alan dihidrofolat redüktaz enzimini, sülfametaksazol ise tetrahidropiteroik asit sentetaz enzimini inhibe eder ve bu yolla DNA sentezini engeller (102,103).

Bu kombinasyon pek çok Gram negatif, Gram pozitif bakterinin yanı sıra *E.coli*, *P.mirabilis*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Vibrio cholera*, *H.influenzae*, *N.meningitis*, *Y.pestis*, *S.pneumoniae*, *S. aureus*, *Pneumocystis carini*, *Brucella* türleri, *N.gonorrhoeae*, *Mycobacterium marinum* gibi bakterilere de etkilidir (101).

2.10.5. Membran Bütünlüğünü Bozanlar

2.10.5.1. Daptomisin

ABD’de 2003 yılında kullanıma giren siklik lipopeptid sınıf antibiyotiklerin birincisidir. Etkisini hücre duvarına bağlanarak hızlı bir şekilde membran depolarizasyonu ve hücreden potasyum pompalanmasını sağlamak, ardından da protein, DNA ve RNA sentezlerinin bozulması sonucu hücre ölümünü gerçekleştirmek şeklinde gösterir (104).

Enterekoklara biraz daha fazla yüksek konsantrasyonda olmak şartıyla vankomisine dirençli suşlar da dahil, tüm stafilokok, enterokok ve streptokoklara hızla bakterisidal etki gösterir (105).

2.11. Direnç Mekanizmaları

2.11.1. Metilsilin Direnci

Metilsilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin gibi β -laktamazla hidrolize olmayan antibiyotiklere karşı bakteri tarafından geliştirilen dirence metilsilin direnci adı verilir (106). Metilsilin β -laktamaz enzimine dirençli antibiyotikler içerisinde 1959 yılında ilk üretilen ve klinikte ilk kullanılan antibiyotiktir. Fakat interstisyel nefrit yapma ve ciddi yan etkilerinden dolayı klinik kullanımdan kısa sürede kaldırılmıştır. Sadece laboratuvarlarda deneysel amaçlı kullanılır ve metisiline dirençli bulunan stafilokok suşları, diğer β -laktam antibiyotiklere de dirençli kabul edilir (107,108). Stafilokoklardaki metilsilin direnci üç farklı mekanizma ile meydana gelir;

2.11.1.1. Kromozomal (İntrinsik) Metilsilin Direnci

MRSA'da en sık karşılaşılan direnç mekanizmasıdır. Metilsilin duyarlı *S. aureus*'larda 5 adet PBP bulunmaktayken metilsilin dirençli *S. aureus*'larda ise bunlara ek olarak PBP2a olarak adlandırılan 78 kDa ağırlığında farklı bir PBP sentezlenmektedir. PBP2a, β -laktam yapısındaki antibiyotiklere karşı düşük afinite göstererek peptidoglikan sentezini devamına ve sonuç olarak dirence neden olur (109). PBP2a, *mecA* geni tarafından kodlanır ve bu genin ekspresyonu *mecR1* ve *mecI* genleri ile kontrol edilir (110). *mecA* geni, bakteri kromozomunda stafilokokal

kaset kromozomu (Staphylococcal Cassette Chromosome mec; SCCmec) üzerinde yer alır (111).

Kromozomal metisilin direnci fenotipik olarak üç şekilde ortaya çıkmaktadır;

a) Homojen direnç; Hücrelerin hepsi yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilir ve yüksek düzeyde direnç ortaya koyarlar (113).

b) Heterojen direnç; Bakteri topluluğunda bulunan tüm hücreler mecA genini taşımalarına sadece belirli bir kısmında direnç görülür. Bu hem duyarlı hem dirençli yapıya fem sisteminin neden olduğu düşünülmektedir.

c) Eagle-tip direnç; Bakterilerin çoğunluğu (%99.9 veya daha fazlası) düşük metisilin konsantrasyonlarına (1-5 µg/mL) duyarlı iken, çok az bir kısmı ise yüksek metisilin konsantrasyonlarına (≥ 50 µg/mL) direnç göstermektedir. Bu tip direncin, sağlam mecA regülatör genlerinin yüksek metisilin konsantrasyonlarında PBP2a sentezini indüklemeleri sonucu olduğu düşünülmektedir (113).

2.11.1.2. Aşırı miktarda β -laktamaz Salgılanması

Aşırı miktarda β -laktamaz salgısı sınırda (borderline) metisilin direncine neden olmaktadır. Metisilin β -laktamaz enzimine dayanıklı olmakla birlikte McDougal ve arkadaşları metisiline direnç gelişmesine aşırı miktarda β -laktamaz üretiminin de neden olabileceğini göstermişlerdir. Bu tip suşlar Borderline resistant *S. aureus* olarak adlandırılırlar (114).

2.11.1.3. PBP'lerdeki Yapısal Değişiklikler

“Intermediate” metisilin direnci olarak da tanımlanan bu direnç tipinde PBP'lerdeki yapısal değişiklikler sorumludur. Orta düzeyde direnç gösteren bu suşlar β -laktamaz üretmezler ve *mecA* geni taşımazlar. Ancak metisiline dirençlidirler. Modified resistant *S. aureus* adı verilen bu suşların PBP'leri mutasyonlar sonucu yapısal değişikliğe uğrar ve β -laktam antibiyotiklere düşük afinite gösterirler. Bunun sonucunda da direnç gelişimi gözlenir (109,115).

2.11.2. Daptomisin Direnci

Enterokoklarda ve *S. aureus* suşlarında daptomisine karşı direnç çok nadirdir. Stafilokokların daptomisin direncinde lizilfosfatidilgliserol sentetazı kodlayan (*mprF*), histidin kinazı kodlayan (*yycG*) ve RNA polimeraz subunitlerini kodlayan (*rpoB* ve *rpoC*) genlerdeki mutasyonlar etkilidir. *S. aureus* suşlarında daptomisinin direnci antibiyotiğin hücre membranına bağlanmasının azalmasıyla ortaya çıkar (116-118).

2.11.3. Vankomisin Direnci

Vankomisin hücre duvarının temel yapı taşı olan peptidoglikanın sentezi esnasında D-alanin-D-alanin ucuna bağlanarak transpeptidasyonu engelleyerek hücre duvarı sentezini bozar. Bakterilerde *vanA* geni varlığında ise D-alanin-D-alanin yerine D-alanin-D-laktat sentezlenir. Vankomisinin bu moleküle affinitesi çok düşüktür. Böylece vankomisin hedef bölgesine bağlanamaz ve hücre duvar sentezi inhibe edilemez. VRSA suşlarının gösterildiği ilk çalışmaların hepsinde PCR ile *vanA* geni saptanmıştır. Bu genin *S. aureus*'lara vankomisine dirençli enterokoklardan aktarıldığı düşünülmektedir (119-120).

2.11.4. Linezolid Direnci

Linezolid direnci derin organ tutulumu, yabancı cihaz varlığı veya uzun süreli linezolid tedavisi durumlarında ortaya çıkar. ABD ve diğer ülkelerde *S. aureus* izolatlarında linezolid direnci üzerine yapılan çalışmalarda direnç oranı düşük olarak saptanmıştır (121,122). Genellikle *S. aureus*'un 23S rRNA'sının beşinci kangalında meydana gelen G2576T mutasyonuna bağlı olarak direnç gelişir.

Ribozomal proteinlerde (L3 ve L4) meydana gelen mutasyonlar ve plazmid yoluyla cfr geninin aktarılması sonucunda da linezolid direnci görülebilir (120,123).

2.11.5. Tigesiklin Direnci

Tigesikline direnç gelişimindeki en önemli mekanizma aktarılabılır tetrasiklin direnç genlerinin (tet) efluks pompa proteinlerinin yapımını sağlayarak antibiyotiği dışarı atmasıdır. Fakat efluks pompaları glisilsiklinleri hücreden dışarı atmadığı için bu direnç mekanizması tigesikline etkili değildir. Yine bazı bakterilerde bulunan çoklu ilaç transport sistemleri tigesiklinin MİK değerlerinde dört kat artışa neden olmakla birlikte direnç sağlayamamaktadır (124,125).

2.11.6. Çalışmamızdaki Diğer antibiyotikler için *S. aureus*'un Direnç Mekanizmaları ve Direnç Genleri

Tablo 2: Çalışmamızdaki Diğer antibiyotikler için *S. aureus*'un Direnç Mekanizmaları ve Direnç Genleri (126).

İlaç	Mekanizma Türü	Mekanizma	Direnç geni
Penisilin	İnaktivasyon	β - laktamaz	blaZ
B - laktamlar	Düşük afiniteli yeni hedef oluşumu	PBP2a	mecA
Aminoglikozidler	İlacın modifikasyonu	Aminoglikozidazlar AAC6'/APH2'' ANT4.4'' APH3'' ANT3''-1	aacA-aphD aaD aphA aadE
Makrolidler ve Linkozaminler	Hedefin modifikasyonu	23S rRNA metilaz	ermA
Tetrasiklinler	Aktif olarak Dışarı atma Antibiyotiğin tutulması	K ve L sistemleri M sistemi	tetK, tetL tetM
Rifampisin	Hedefte değişiklik	RNA polimerazın B alt biriminde mutasyon	rif
Fusidik asit	İçeri alımda azalma		
Kinolonlar	Hedefte değişiklik Aktif olarak dışarı atma (efluks)	Giraz ve topoizomerazIV'ün A alt biriminde mutasyon Proton pompası	gyrA, gylA
Mupirosin	Afinitesi azalmış yeni hedef	Dirençli isölosil-t-RNA sentetaz	mupA
Trimetoprim	Afinitesi azalmış yeni hedef	Firençli dihidrolat redüktaz	dfrA

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gereç

Örneklerin Toplanması

Çalışmaya, Ocak 2015 - Aralık 2016 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen ve çeşitli klinik örneklerden izole edilen 264 *S. aureus* suşu dahil edilmiştir. Suşların izole edildiği servisler ve poliklinik kayıt altına alınmıştır.

Kullanılan Araç ve Gereçler

1. Taşıma besiyerleri (İdrar kültür kabı, Stuart, ..)
2. Kan Kültür Şişeleri
3. Koyun kanlı agar
4. Mueller Hinton Agar
5. Öze
6. Etüv (İnkübatör)
7. Vortex (Karıştırıcı)
8. McFarland Cihazı
9. Mikroskop
10. Hidrojen Peroksid (H_2O_2)
11. Plazma
12. Serum fizyolojik
13. Lam
14. Şale

15. Kristal viyole
16. Lügol
17. Alkol
18. Sulu Fuksin
19. İmmersiyon yağı
20. BacT/ALERT® Kültür Besiyeri (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa)
21. VITEK® 2 Compact cihazı (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa)
22. İdentifikasyon (ID) kartı
23. Antibiyotik Duyarlılık kartı
24. Bilgisayar, yazıcı

Metot

İzolatların Klasik Tanımlama Testleri

Çalışmaya aldığımız izolatların koloni morfolojisi, kanlı agarda hemoliz, Gram boyası, mannitol fermantasyonu, katalaz ve koagülaz testi sonuçlarına göre tanımlamaları yapılmıştır.

Kanlı Agarda Hemoliz

Klinik örneklerden *S. aureus*'u tanımlamak için öncelikle kanlı agara tek koloni ekim yapılmıştır. Kan kültür örnekleri ise BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize kan kültürü sisteminde takip edilmiştir. Pozitif üreme sinyali alınan tüm örneklerin kanlı agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Üreme saptanan suşların koloni morfolojileri, pigmentasyonu ve hemoliz tipine bakılarak değerlendirilmiştir.

Staphylococcus aureus suşları, hazır olarak temin edilen % 5 koyun kanlı besiyerine (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ekim yapılarak 37°C' de bir gece boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası üreyen bakteri kolonilerinin etrafında oluşan şeffaf zon (beta hemoliz), hemoliz pozitif olarak değerlendirilmiştir. Tam hemolizde, kanlı agar besiyerinde gelişen bakteri kolonilerinin etrafında düzgün bir hatla çevrilmiş temiz ve berrak bir hemoliz zonu meydana gelmektedir (127,128).

Gram Boyama

Elde edilen izolatların Gram reaksiyonları ile mikroskopik olarak morfolojilerinin belirlemesi için Gram boyama tekniği uygulanmıştır. Koyun kanlı agar da hemoliz pozitif olarak değerlendirilen ve morfolojik olarak *S. aureus* olduğu düşünülen kolonilerden lam üstüne alınarak serum fizyolojik ile homojen hale getirilmiştir. Tespiti amacıyla, preparat havada kurutulduktan sonra üç kez alevden geçirilmiştir. Preparat kristal violet çözeltisi ile 2-3 dakika boyandıktan sonra boya dökülerek distile su ile yıkanmıştır. Daha sonra iyot çözeltisi ile 1-2 dakika boyandıktan sonra boya dökülerek distile su ile yıkanmıştır. Preparatın üzerine damla damla alkol çözeltisi damlatılarak dekolorize edilmiştir. Distile su ile yıkanan preparat sulu fuksin çözeltisi ile 30 - 60 saniye süreyle boyanmıştır. Preparat distile su ile yıkanmış ve havada kurutulduktan sonra immersiyon objektifinde (100X) incelenmiştir. Gram boyamada, yuvarlak, hareketsiz, düzensiz üzüm benzeri kümeler oluşturan 0,5-1,5 µm çapındaki Gram pozitif koloniler *S. aureus* olarak değerlendirilmiştir (22,128).

Katalaz

Gram (+) bakterileri birbirlerinden ayırmak amacıyla katalaz testi uygulanmıştır. Elde edilen izolatlar 37°C'de 24-48 saat inkübasyon sonucu oluşan kolonilerin üzerine hidrojen peroksit (H₂O₂) ilave edildiğinde ortaya çıkan serbest oksijen gaz kabarcıkları halinde gözlenir. Hidrojen peroksitin oksijen ve suya ayrışması katalazın varlığını göstermektedir. Çalışmada, koyun kanlı agar besiyerinde 18-24 saat inkübe edilmiş izolatlardan öze ile küçük miktarda lam üzerine örnek alınarak, distile su ile süspanse edilmiştir. Bunun üzerine % 30' luk H₂O₂ çözeltisinden 1 mL ilave edilip karıştırılmıştır. Bakteriyel katalaz enziminin varlığında H₂O₂'nin oksijen ve suya dönüşmesiyle hava kabarcıkları oluşması durumunda pozitif reaksiyon olarak değerlendirilmiştir (127).

Koagülaz testi

Çalışmada elde edilen izolatlarda koagülaz varlığı lam deneyi ile araştırılmıştır. Önce lamın iki ucuna birer damla saf su damlatılıp, bakterinin koyun kanlı agardaki taze kültüründen öze yardımıyla 2-3 koloni alınarak, bu iki damlaya karıştırılıp homojen süspanسیون elde edilmiştir. Süspanسیونlardan birinin üzerine bir damla plazma damlatılıp elde çevirme hareketleri yapılarak karıştırılmıştır. Plazma damlatılan süspanسیونda 20-30 sn içerisinde kümeleşme olması koagülaz pozitif olarak kabul edilmiştir (22).

Metisilin Direnci Testi

Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotik direnç özelliklerinin belirlenmesi amacıyla metisilin direnci araştırılmıştır. Metisilin direncinin belirlenmesinde öncelikle VITEK® 2 Compact cihazı (bioMérieux, Marcy l'Etoile,

Fransa) kullanılmıştır. Metisilin direncinin araştırılmasında tutarsızlık olması durumunda sefoksitin diski kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Disk Difüzyon Yöntemi

Çalışmada *S. aureus* suşlarında metisilin direncinin tesbit edilmesi için kuru disk difüzyon yöntemi olan Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak sefoksitin duyarlılıkları araştırılmıştır. Bu amaçla 30 µg sefoksitin diski kullanılmıştır. 37°C' de bir gece boyunca inkübe edilmiş taze kültürlerinden steril swap ile toplanarak steril fizyolojik tuzlu su içerisinde 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Bakteri süspansiyonundan MHA'a ekim yapılmış, besiyeri yüzeyi kuruduktan sonra 30 µg sefoksitin (Oxoid, Birleşik Krallık) diskleri yerleştirilmiştir. Mueller-Hinton agar besiyeri 35 °C'de 24 saat inkübedildikten sonra oluşan zon çapları ölçülmüştür. EUCAST'ın önerileri doğrultusunda inhibisyon zon çapı ≥ 22 mm ise metisilin duyarlı, ≤ 21 mm ise metisilin dirençli olarak kabul edilmiştir (50).

Antibiyotik Duyarlılığı

Klinik örneklerden izole edilen mikroorganizmaların Gram boyama ile kültürlerin makroskopik ve mikroskopik incelemeleri sonucu tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları yapılmıştır.

Otomatize Sistem

Otomatize antibiyotik duyarlılık sistemleri, uygun McFarland bulanıklığında hazırlanan bakteriyel süspansiyonun kartlara / panellere yerleştirildikten sonra inkübasyon ve sonuçların alınması için ek müdahale gerektirmeyen sistemlerdir. Bu

amaçla ülkemizde VITEK 1, VITEK 2, MicroScan, WalkAway ve Phoenix otomatize sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemler bakterilerin idenfikasyonunu ve antibiyotik duyarlılık testleri ile birlikte başlıca direnç profillerini de yapabilmektedir. Bu sistemlerin çalışma prensibi kolorimetrik, turbidimetrik veya florometrik okuma yöntemlerine dayanmaktadır (129).

Üreyen izolatların tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi için tam otomatize mikrobiyoloji cihazı olan VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ile bu cihaza ait Gram pozitif bakteri tanımlama kartları kullanılmıştır.

Üreyen izolatın tanımlamasında biyokimyasal yöntemlere dayalı GP tanımlama kartlarından yararlanılmıştır. Karbon kaynağı kullanımını, enzimatik aktiviteleri ve direnc durumunu ölçen 43 biyokimyasal test kullanılmıştır.

Kültür sisteminde üreyen bakterileri tanımlamak için, 0,5 McFarland solüsyonu hazırlandı ve bu solüsyondan 280 µl çekilerek antibiyotik duyarlılık için ayrı bir tüpe konulmuştur. Hazırlanan tanımlama ve antibiyotik duyarlılık sıvıları, Gram pozitif tanımlama ve antibiyotik duyarlılık kartlar ile eşleştirilerek cihaza yüklenmiştir. Bir sonraki gün değerlendirmesi yapılan suşların tür bazında tam adı ve antibiyogramları belirlenmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2015 - Aralık 2016 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş 264 *S. aureus* suşu ile yapılmıştır. Aynı hastadan alınan birden fazla örnekte üreyen izolatlar çalışma dışı bırakılmıştır. Suşların 64'ü trakeal aspirat, 55'i kan, 44'ü yara, 44'ü idrar, 29'u burun, 28'i diğer (kulak, katater, steril vucut sıvısı vb) örneklerden izole edilmiştir. Suşların izole edildikleri örneklere göre dağılımları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: *S. aureus* suşlarının izole edildikleri örneklere göre dağılımları

ÖRNEK TÜRÜ	YATAN	AYAKTAN	TOPLAM
Burun	0	29	29
İdrar	11	33	44
Kan	48	7	55
Katater	4	2	6
Kulak	0	2	2
Periton mayi	1	0	1
Plevral mayi	0	1	1
Steril vucut sıvısı	8	4	12
Synovial sıvı	2	4	6
Trakeal aspirat	62	2	64
Yara	26	18	44

S. aureus suşlarının % 61.36'sı serviste yatarak tedavi gören hastalardan, %38.64'ü ise polikliniğe başvurarak ayaktan tedavi gören hasta örneklerinden elde edilmiştir. Yoğun bakım servisleri 84, Enfeksiyon hastalıkları poliklinikleri 27, Ortopedi servisi 25 adet ile en fazla üremenin tespit edildiği bölümler olup bütün bu suşların izole edildikleri kliniklere göre dağılımları Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4: *S. aureus* suşlarının izole edildikleri kliniklere göre dağılımları

İZOLE EDİLEN KLİNİK	POLİKLİNİK	SERVİS	TOPLAM
Anestezi Yoğun Bakım	0	84	84
Enfeksiyon	26	0	26
Ortopedi	6	19	25
Üroloji	18	0	18
Dâhiliye	1	15	16
Çocuk Hastalıkları	14	1	15
Göğüs Hastalıkları	2	9	11
Kulak Burun Boğaz	9	1	10
Nefroloji	3	7	10
Diyaliz	9	0	9
Kalp Damar Cerrahi	0	5	5
Yeni Doğan Yoğun Bakım	0	5	5
Kadın Doğum	3	2	5
Genel Cerrahi	4	0	4
Palyatif Yoğun Bakım	0	3	3
Acil servis	2	0	2
Fizik Tedavi	1	1	2
Kardiyoloji	0	2	2
Plastik Cerrahi	1	1	2
Dermatoloji	2	0	2
Nöroloji	0	2	2
Endokrinoloji	0	1	1
Gastroenteroloji	0	1	1
Kalp Damar Cerrahi Yoğun Bakım	0	1	1
Beyin Cerrahi	0	1	1
Hematoloji	0	1	1
Onkoloji	1	0	1
TOPLAM	102	162	264

S. aureus izole edilen 264 hastanın yaş ortlaması 54.08'dir. Bu hastaların 112'si 65 yaş üstü hastalardır. *S. aureus* suşlarının izole edildikleri hastaların yaş dağılımları Tablo 5'de gösterilmiştir. Suşların 151'ü erkek hastalardan 113' ü ise kadın hastalardan izole edilmiştir.

Tablo 5: *S. aureus* suşlarının izole edildikleri hastaların yaş dağılımları

Yaş	0-5	6-15	16-25	26-35	36-45	46-55	56-65	66-75	76-85	>86
n	12	18	16	21	24	28	33	44	53	15

n:hasta sayısı

Elde edilen *S. aureus* suşlarının 69'u (%26.14) MRSA, 195'i (% 73.86) MSSA olarak tanımlanmıştır. Bu suşların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde vankomisin, teikoplanin, linezolid, tigesikline ve daptomisin en etkili antibiyotikler olarak saptanmıştır. En yüksek direnç oranı ise penisiline karşı tespit edilmiştir. Çalışılan tüm antibiyotikler ve direnç oranları Tablo 6'da, çalışmaya konu olan MSSA suşlarının direnç oranları Tablo 7'de, MRSA suşlarının direnç oranları ise Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışmada izole ettiğimiz *S. aureus* suşlarının antibiyotik direnç oranları

Çalışılan antibiyotikler	Dirençli suş sayısı	Çalışılan suş sayısı	Direnç oranı (%)
Vankomisin	0	252	-
Teikoplanin	0	252	-
Linezolid	1	264	0.38
Tigesiklin	1	261	0.38
Daptomisin	3	249	1.20
Trimetoprim/Sülfametaksazol	8	263	3.04
Mupirosin	9	189	4.76
Fusidik Asit	25	264	9.47
Gentamisin	26	260	10.00
Levofloksasin	25	229	10.92
Fosfomisin	32	264	12.12
Moksifloksasin	6	48	12.50
Klindamisin	33	260	12.69
Siprofloksasin	38	220	17.27
Tetrasiklin	55	263	20.91
Eritromisin	63	256	24.61
Rifampisin	12	48	25.00
Ampisilin/Sulbaktam	51	111	45.95
Penisilin	213	251	84.86

Tablo 7: Çalışmada izole ettiğimiz MSSA suşlarının antibiyotiklere direnç oranları

Çalışılan antibiyotikler	Dirençli suş sayısı	Çalışılan suş sayısı	Direnç oranı (%)
Vankomisin	0	189	0
Teikoplanin	0	187	0
Linezolid	0	195	0
Tigesiklin	0	195	0
Daptomisin	2	186	1.08
Trimetoprim/Sülfametaksazol	1	194	0.52
Mupirosin	3	148	2.03
Fusidik Asit	5	195	2.56
Gentamisin	0	193	0
Levofloksasin	2	176	1.14
Fosfomisin	5	195	2.56
Moksifloksasin	0	34	0
Klindamisin	3	194	1.55
Siprofloksasin	7	164	4.27
Tetrasiklin	13	194	6.70
Eritromisin	17	190	8.95
Rifampinsin	2	34	5.88
Ampisilin/Sulbaktam	1	61	1.64
Penisilin	151	188	80.32

Tablo 8: Çalışmada izole ettiğimiz MRSA suşlarının antibiyotik direnç oranları

Çalışılan antibiyotikler	Dirençli suş sayısı	Çalışılan suş sayısı	Direnç oranı (%)
Vankomisin	0	63	0
Teikoplanin	0	65	0
Linezolid	1	69	1.45
Tigesiklin	1	66	1.52
Daptomisin	1	63	1.59
Trimetoprim/Sülfametaksazol	7	69	10.14
Mupirosin	6	41	14.63
Fusidik Asit	20	69	28.99
Gentamisin	26	67	38.81
Levofloksasin	23	53	43.40
Fosfomisin	27	69	39.13
Moksifloksasin	6	14	42.86
Klindamisin	30	66	45.45
Siprofloksasin	31	56	55.36
Tetrasiklin	42	69	60.87
Eritromisin	46	66	69.70
Rifampisin	10	14	71.43
Ampisilin/Sulbaktam	50	50	100
Penisilin	63	63	100

5. TARTIŞMA

S. aureus suşları, Gram pozitif enfeksiyonlarının en önemli nedenlerinden birisidir. İmmün sistem zayıflığı, sık enjeksiyon ve kateterizasyon gibi nedenlerden dolayı yatan hastalarda *S. aureus* enfeksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır (130).

Antibiyotik direnci, gelecekte dünyanın karşı karşıya olduğu büyük tehditler arasında görülmektedir. Birçok direnç mekanizması kullanan *S. aureus* ve özellikle MRSA suşları dünya çapında büyük bir sorun haline gelmiştir (131).

MRSA’larda direnç *mecA* geni tarafından kodlanan ve penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a)’nın üretimi sonucu ortaya çıkar. Bu proteini içeren suşların beta-laktam grubu antibiyotiklere afinitesi düşük olduğundan tüm beta-laktam ve beta-laktam türevi antibiyotiklere dirence neden olmaktadır (132). Bu yüzden MRSA kaynaklı enfeksiyonların tedavi maliyetleri MSSA kaynaklı olanlara göre çok daha fazladır. Ayrıca MRSA enfeksiyonlarında MRSA enfeksiyonlarına göre mortalite ve morbidite riskininin 2 kat arttığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (133,134).

MRSA oranı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2017 yılında yayımlanan CAESAR (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) verilerine göre 2016 yılında Belarus’ta izole edilen *S. aureus* suşlarının %41’i, Bosna Hersek’te izole edilen suşların %13’ü, Karadağ’da izole edilenlerin %34’ü, Rusya’da izole edilenlerin %23’ü, Sırbistan’da izole edilenlerin %27’si, İsviçre’de izole edilenlerin %4’ü, Makedonya’da izole edilenlerin %48’i ve son olarak Türkiye’de izole edilenlerin %23’ü metilsiline

dirençli olarak saptanmıştır. EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) 2014 verilerine göre ise MRSA prevalansı %19.5'tir (135,136).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi 2012 ve 2015 verilerine göre ülkemizde MRSA oranı %25'dir (137). Ülkemizde yapılan çalışmalarda MRSA oranı %12.2 ile %25 arasında tespit edilen bir çok çalışma bulunmaktadır (138-146). Buna karşın bu oranı %27.3 ile %62.6 arasında bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (147-157). Er ve ark.(158) tarafından 2015 yılında yayınlanan kan kültüründen izole edilen 293 izolat ile yapılmış çalışmada ise %71.7 ile ülkemizdeki en yüksek MRSA oranlarından biri tespit edilmiştir. Çalışmamızda %26.14 oranında MRSA suşu izole edilmiştir. Bu değer ülkemizde yapılan birçok çalışma ile benzerlik göstermekle beraber Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi tarafından açıklanan son değerlerle uyumludur.

S. aureus infeksiyonlarının tedavisinde 1940'lı yıllardan itibaren penisilinin kullanılmaya başlanmıştır. Çok yüksek başarı oranı sağlanmış olmasına rağmen kısa bir süre sonra penisilinaz enzimi üreten suşların ortaya çıkmasıyla penisilin direnci görülmeye başlanmıştır (109). Şafak ve ark. (157) 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinden izole ettikleri 782 *S. aureus* suşunun %97.4'ünü, Er ve ark. (158) Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Eylül 2011 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole ettikleri izole ettikleri suşların %78.5'ini, Özkaya ve ark. (153) ise yine kan kültüründen izole edilmiş 32 suştan %96.6'sını penisiline dirençli olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oran %84.6'dır. Özel ve ark. (139) 2017, Çaycı ve ark. (144) 2017, Cirit ve ark. (147)

2014, Altınöz Aytar ve ark. (159) 2013 yılında yayınladıkları MRSA suşları üzerinde yaptığı çalışmalarda penisilin direnci %100'dür.

MSSA suşlarında ise beklenildiği üzere hem ülkemizdeki diğer araştırmacıların hem de bizim çalışmamızdaki penisilin direnç oranları MRSA suşlarına göre daha düşüktür. Bizim çalışmamızdaki oran %80.32 iken Cirit ve ark. (147) %63.3 Altınöz Aytar ve ark. (159) %70 Çaycı ve ark. (144) %83 Pehlivanoglu ve ark. (160) %86.3 son olarak Özel ve ark. (139) ise %87.3 olarak tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda ampisilin-sulbaktam kompleksine direnç oranı %45.95'tir. MSSA kökenli suşalarda ampisilin-sulbaktam direnci %1.64 iken MRSA kökenli suşlarda bu oran %100'dür. Pehlivanoglu ve ark. (160) MSSA suşaları üzerinde yaptıkları çalışmada ampisilin-sulbaktam direncini bizim çalışmamızla benzer şekilde %1.1 bulmuşlardır.

Glikopeptid grubu antibiyotikler olan vankomisin ve teikoplanin günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın kullanılan antibiyotiklerdir (161). Özellikle vankomisinin MRSA enfeksiyonlarının yaygınlaşmasından sonra birçok ülkede sıkça kullanılmasına bağlı olarak bu antibiyotiğe dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur ve ilk olarak 2002 yılında Michigan'da bir diyaliz hastasında vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) izolatı tanımlanmıştır (16,120).

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada MRSA suşlarının vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğu tespit edilmiştir (162-168). Yüksekaya ve ark. (151) tarafından 409 suş üzerinde yapılan çalışmada kan kültüründen izole edilen *S.aureus* izolatlarında vankomisin ve teikoplanin direnci görülmemiştir. Özel ve ark. (139) Temmuz 2015- Ağustos 2016 yılları arasında klinik örneklerden izole ettiği suşlarda

antibiyotik duyarlılığını araştırdığı çalışmalarında vankomisin ve teikoplanin direncine rastlanmamıştır. şafak ve ark. (157) 782 *S. aureus* izolatu, Temiz ve ark. (127) 58 *S. aureus* izolatu, Pehlivanoğlu ve ark. (141) 118 *S. aureus* izolatu, Er ve ark.(158) 293 *S. aureus* izolatu, Cirit ve ark. (147) 150 *S. aureus* izolatu, zkaya ve ark. (153) 32 *S. aureus* izolatu, aycı ve ark. (144) 468 *S. aureus* izolatu, Dokutan ve ark. (142) 183 *S. aureus* izolatu ile yaptıkları çalışmalarda vankomisin ve teikoplanin direncine rastlamamışlardır.

Vankomisin, başlangıçta MRSA'ya bağlı enfeksiyonların tedavisinde başarıyla kullanılırken, son zamanlarda vankomisine orta duyarlı (VISA) veya dirençli (VRSA) suşların görülmektedir (164). elikkilek ve ark. (169) 67 MRSA suşunun tamamını teikoplanine duyarlı bulurken %1.5 oranında vankomisine orta duyarlı suş tespit etmişlerdir. Doğan ve ark. (170) 2011-2012 yılları arasında izole edilen MRSA ve MSSA suşlarında %1.7 oranında vankomisin ve teikoplanin direnci saptamışlardır.

Dünya Sağlık rgtu tarafından yayımlanan CAESAR verilerine göre 2016 yılında Bosna Hersek'te, Karadağ'da, Rusya'da, Sırbistan'da, İsviçre'de, Makedonya'da ve Türkiye'de elde edilen *S. aureus* suşlarından hiçbirinde vankomisin direncine rastlanmamıştır (135). Buna karşın ABD'de yapılan bir çalışmada MRSA izolatında %1 oranında vankomisin direnci tespit edilmiştir (171).

Tüm veriler değerlendirildiğinde ülkemizde ve dünyanın diğer bölgelerinde *S. aureus* suşlarında glikopeptid direnci nadiren tespit edilmektedir. Bizim alışmamızda da vankomisin ve teikoplanine dirençli herhangi bir *S. aureus* suşu tespit edilmemiştir.

Vankomisin ve teikoplanin yan etkileri ve tedavideki yetersizliklerine bağı olarak siklik lipopeptid yapıda bir antibiyotik olan daptomisin tedavide kullanımını gündeme getirmiştir (172). Daptomisin bakterisidal etkinliğinin vankomisin, linezolid ve kinupristin-dalfopristine kıyasla 8 ila 30 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (173). Ancak biyomedikal aletlerin uzamış kullanımı, kemik ve eklem enfeksiyonları, diyaliz hastalarında görülen enfeksiyonlarda daptomisin tedavisinin yetersiz kaldığı bildirilmiştir (173).

Amerika'da yapılan bir çalışmada, *S.aureus* izolatlarının daptomisine direnç oranı %0.01'den az olarak belirlenmiştir (175). Ülkemizde yapılan antibiyotik direnç çalışmalarının birçoğunda daptomisin direncine rastlanmamıştır (139,162,164,169,176-180). Bununla birlikte Cesur ve ark. (165) 260 MRSA suşu ile yaptıkları çalışmada daptomisin direnci %0.4 olarak tespit edilmiştir. Yenişehirli ve ark. (163) tarafından 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada 92 MRSA suşunun daptomisin direnci %2 olarak belirlenmiştir. Nazik ve ark. (155) 2018 yılında yayınlanan çalışmada ise daptomisin direnci %2.6 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda daptomisine direnç oranı tüm suşlar için %1.2, MSSA izolatları için %1.08, MRSA izolatları için ise %1.59 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki daptomisin direnci bu çalışmalardaki direnç oranları ile uyumlu bulunmuştur.

Linezolid, protein sentezini başlangıç aşamasında bloke ederek bakteriyostatik etki gösteren sentetik bir antimikrobiyal ajandır (175). Stafilokoklarda linezolid direnci, 23S rRNA'nın beşinci kangalında meydana gelen nükleotid değişiklikleri ile veya plazmid yoluyla cfr geninin aktarılması sonucunda görülebilir (123,181). Derin organ tutulumu, yabancı cihaz varlığı veya uzun süreli linezolid tedavi gibi etkenlerin varlığında linezolid direnci gözlenebilir (121).

Tsiodras ve ark. (17) 2001 yılında periton diyalizi yapılan ve MRSA kaynaklı peritonit olgusunun gözlemlendiği hastada dört hafta süreyle linezolid kullanılmasına bağlı olarak direnç geliştiğini göstermişlerdir.

S. aureus salgınının incelendiği bir çalışmada, salgının uzun süreli linezolid kullanımı ile nozokomiyal bulaşa bağlı olduğu ve linezolid direncinin cfr geni kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır (181). Jones ve ark.'nın (182) 2007 de 23 ülkenin katıldığı çok merkezli çalışmasında linezolid direnci *S. aureus* için %0,03 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise Gitau ve ark. (183) 944 *S. aureus* izolatu ile yaptıkları çalışmada %2,7 oranında linezolid direnci bildirmişlerdir.

Ülkemizde ise *S. aureus* izolataları ile yapılan bir çok çalışmada linezolid direncine rastlanmamıştır (139,142,144,150,151,153,155-159,162-165,167,169). Buna karşın düşük oranlarda linezolid direnci bildiren bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Tekin ve ark. (184) kan dolaşım enfeksiyonlarından izole edilen *S. aureus* suşlarını incelemiş, MSSA suşlarının tümünün linezolide duyarlı olduğunu bildirmiş, MRSA suşlarının ise %1,7 oranında linezolide dirençli olduğunu tespit etmiştir.

Fakat bizim çalışmamızda *S. aureus* linezolid direnci % 0.38 olarak saptanmıştır. İzole ettiğimiz MSSA suşlarında direnç görülmezken MRSA'larda bu oran %1.45'tir. Tespit ettiğimiz bu direnç oranı ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş, yurt dışı kaynaklı çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışma, ülkemizde de linezolid direncinin giderek arttığını göstermektedir.

Tigesiklinin hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler üzerinde çok yüksek antibakteriyel etkiye sahip bir sentetik tetrasiklin analogudur (185). Tigesiklin direnci dışa atım pompalarının yapımındaki artış ile ilişkilidir (186).

Çalışmamızda tigesiklin direnci tüm suşlar için %0.38 oranında saptanırken MRSA suşları için %1.52 olarak tespit edilmiştir. MSSA suşlarında ise tigesiklin direncine rastlanmamıştır. Doğan ve ark. (170) 2011-2012 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 924 suşun, Özel ve ark. (139) Temmuz 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında izole ettiği 67 suşun tamamını tigesikline duyarlı olarak bildirmişlerdir. Nazik ve ark. (155) 2014-2017 yılları arasında izole ettikleri 37 MRSA suşunda tigesiklin direncini %2.6 olarak saptamışlardır. Cesur ve ark. (165) 206 MRSA suşu üzerinde yaptığı çalışmada tigesiklin direnci %3.1 olarak tespit edilmiştir. Dinç ve arkadaşlarının (187) 2011 yılında yayınladıkları çalışmada ise tigesiklin direnci %4 bulunmuştur. Mengeröglu ve ark. (188) 100 adet MRSA suşunda %9, Çıkman ve ark. (164) ise çok merkezli çalışmalarında %11 ile tigesikline en yüksek direnç oranlarını bildirmişlerdir. Yurt dışından yapılan çeşitli çalışmalarda, *S. aureus* izolatlarında tigesiklin direnci %0-0.02 oranlarında bildirilmiştir (189,190). Benzer şekilde İngiltere ve İrlanda'dan yapılan başka bir çalışmada, kan örneklerinden izole edilen MRSA suşlarında tigesiklin direnci %0.4 oranında saptanmıştır (175).

Çalışmamızda *S. aureus* suşlarında siprofloksasin direnç oranı %17.27 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu direnç oranı %6-%49.5 arasında değişim göstermektedir (140,142,153,157,166).

Çalışmamızda bulunan MSSA suşlarındaki siprofloksasin direnç oranı %4.27 olarak saptanmıştır. Keten ve ark. (178) MSSA suşları ile yaptıkları çalışmalarında siprofloksasin direncine rastlamazken, Güngör ve ark. (150) %4, Pehlivanoglu ve ark. (141) %6.3, Çaycı ve ark. (144) %8.35, Özel ve ark. (139) %10.9 direnç tespit etmişlerdir.

MRSA'larda kinolon MİK değeri 1.5-3 kat arasında artmakta ve bu artışa bağlı olarak kinolon direncinin arttığı da gözlenmektedir (191). Buna paralel olarak çalışmamızdaki MRSA direnç oranı %55.36 olarak tespit edilmiştir. Çaycı ve ark. (144) 2017 yılında yayınladıkları araştırmalarında MRSA siprofloksasin direnç oranının bizim çalışmamıza benzer şekilde %53.3 olarak tespit etmiştir. Fakat ülkemizde 2011-2018 yılları arasında yayınlanmış MRSA siprofloksasin direnç oranları çalışmamızda saptadığımız oranlardan daha yüksek bildirilmiştir. Güngör ve ark. (150) %81, Pehlivanoglu ve ark. (160) %82.6, Keten ve ark. (178) %85, Hancı ve ark. (176) %87.9 ve Doğanekin ve ark. (180) %92.3 oranında MRSA izolatlarında siprofloksasin direnci tespit etmişlerdir.

Çalışmaya aldığımız tüm izolatlar için levofloksasin direnç oranı %10.92 olarak tespit edilmiştir. MSSA'lar için bu oran %1.14 iken MRSA'lar için %43.4'tür. Keten ve ark. (178) 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında MSSA levofloksasin direncine rastlamazken MSSA direncini %85 gibi yüksek bir oranda tespit etmişlerdir. Hancı ve ark. (176) klinik örneklerden izole ettikleri MRSA suşlarında levofloksasin direncini %68.9 olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda bir başka kinolon olan moksifloksasin direnç oranı tüm *S. aureus*, MSSA ve MRSA suşları için sırasıyla; %12.5, %0, %42.86 olarak tespit

edilmiştir. Dokutan ve ark. (142) *S. aureus* suşlarında moksifloksasin direncini bizim çalışmamızla uyumlu bir şekilde %12'lik oranda tespit etmiştir. Şafak ve ark. (157) tarafından 2010-2015 yılları arasında toplanan 782 örnek üzerinde yaptıkları çalışmada ise %31.1 moksifloksasin direnci tespit edilmiştir. Bu oran bizim çalışmamızdaki direnç oranının üzerindedir.

Ülkemiz dışında kinolon direncinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda *S. aureus* için direnç oranları ülkemiz verileri ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülmektedir. Nascimento ve ark. (192) tarafından Brezilya'da 2018 yılında üçüncü basamak eğitim öğretim hastanesinin yoğun bakım ünitesinden elde ettikleri *S. aureus* suşlarında levofloksasin direncini %100 oranında tespit etmişlerdir. Harrigton ve ark. (171) tarafından ABD'de yapılan ve 2015 yılında yayımlanan bir çalışmada MRSA izolatlarında moksifloksasin direnci %84, levofloksasin direnci ise %85 olarak tespit edilmiştir. Liu ve ark. (193) tarafından 2016 yılında yayınlanan ve Çin'de izole edilen MRSA izolatlarında %13,7, MSSA'larda ise %6,3 oranında siprofloksasine direnç tespit edilmiştir.

Penisilinlere direnç gelişimden sonra eritromisin ile tedavi denenmiş ancak bu antibiyotiklere de çok geçmeden direnç gelişmiştir. Stafilokoklar dışa atım pompa aktivasyonu, hedef bölge modifikasyonu, ilacın inaktivasyonu gibi savunma mekanizmaları geliştirerek makrolidlere direnç kazanmaktadırlar (194). Dokutan ve ark. (142) klinik örneklerden izole ettikleri 183 *S. aureus* suşu ile yaptıkları çalışmada eritromisin direncini %19 olarak saptamıştır. Orhan ve ark. (140) ise 100 suş üzerinden yaptıkları çalışmada eritromisin direncini %26 olarak belirtmiştir. Başka bir çalışmada ise Özkaya ve ark. (153) bu direnci %48.4 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızdaki bütün *S. aureus* suşları için eritromisin direnç oranı %24.61'dir.

MSSA suşlarının eritromisin direnci ise beklendiği gibi daha düşük oranlarda saptanmıştır. Cirit ve arkadaşlarının (147) 2010-2012 yılları arasında yara örneklerinden izole ettikleri MSSA izolatlarındaki direnç oranını %4.6 olarak saptamıştır. Başka çalışmalarda ise Temiz ve ark. (156) %11.1, Çaycı ve ark. (144) %11.9, Güngör ve ark. (150) %13, Çiçek ve ark. (149) %14, Özel ve ark. (139) %16.4, Pehlivanoğlu ve ark. (160) %15.8 ve Altınöz Aytar ve ark (159) %25 eritromisin direnci tespit etmişlerdir. Ve bu direnç oranları çalışmamızdaki dirençten düşüktür. Çalışmamızda MSSA suşlarının eritromisin direnci %8.95 olarak tespit edilmiştir. Bu oran ülkemizde yapılan diğer direnç çalışmaları ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur.

Ülkemizde 2011-2018 yılları arasında yayınlanmış çalışmalarda MRSA suşlarında eritromisin direnci %41.7 ile %88.4 arasındadır (139,147,149-151,156,159,160,168,176,180,195). Çalışmamızdaki MRSA suşlarındaki eritromisin direnci ise %69.70 ile bu değerlerle uyumludur. Doğantekin ve ark. (180) %88.4, Güngör ve ark. (150) %84 ve yine Şanal ve ark. (195) %84 ile eritromisine en yüksek direnci bildirmişlerdir.

MSSA suşlarının klindamisin direnci daha düşük oranlarda bildirilmektedir. Çalışmamızdaki MSSA suşlarının klindamisin direnci %1.55'tir. Pehlivanoğlu ve arkadaşları (141) ise 95 MSSA suşunda klindamisin direncini %2.1 olarak bildirmişlerdir. Güngör ve ark. (150) kan kültüründen izole ettikleri MSSA direncini %3 olarak açıklamışlardır. Çalışmamız bu çalışmalara benzer oranlara sahipken

yapılan bazı çalışmalarla farklılık göstermektedir. MSSA izolatlarındaki klindamisin direncini Cirit ve ark. (147) %6.4, Çaycı ve ark. (144) %9.7, Temiz ve ark. (156) %11.1, Özel ve ark. (139) %12.7 ve Yüksekaya ve ark. (151) %34 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki MRSA suşlarının klindamisin direnci ise %45.45 olarak saptanmıştır. Ülkemizde son yıllarda yapılmış direnç çalışmalarında MRSA klindamisin direnci %15.9 ile %70 arasında değişmektedir (141,144,147-151,156,168,176,180,195). Çalışmamız bu değerlerle uyumludur. Yüksekaya ve ark. (151) 136 suş ile yaptıkları çalışmada %62.8, Güler ve ark. (168) 100 suş üzerinden yaptıkları çalışmada %63, Güngör ve ark. (150) ise kan kültürlerinden izole ettikleri MRSA'larda klindamisin direncini %70 olarak saptayarak bu antibiyotikteki en yüksek direnç oranlarını ortaya koyarken, Çiçek ve arkadaşlarının(149) saptadığı %15.9 klindamisin direnci ülkemizde 2011-2018 yılları arasında ortaya koyulmuş en düşük değerdir.

Aminoglikozidlerin mikroorganizmalar üzerindeki etkileri bazı bakteriyel enzimler tarafından değiştirilmektedir. Bu enzimleri kodlayan genler ise plazmidler ve transpozonlar ile taşınarak diğer bakterilere aktarılmakta ve transfer edilen bir direnç özelliği görülmektedir (196).

Çalışmamızda bütün suşlar için gentamisin direnç oranı %10 olarak belirlenmiştir. Çalışmamıza benzer olarak Dokutan ve ark. (142) Ocak 2014-Mart 2015 tarihleri arasında izole ettikleri örneklerde gentamisin direncini %9 olarak saptamışlardır. Özkaya ve ark. (153) %29.4, Nakipoğlu ve ark. (166) %89 ile

yaptıkları çalışmalarda gentamisin direncini çalışmamıza oranla yüksek bildirmişlerdir.

Çalışmamızda MSSA izolatlarında gentamisin direncine rastlanmamıştır. Benzer şekilde Özel ve ark. (139) ve Cirit ve ark. (147) yaptıkları çalışmalarda da bütün MSSA suşları gentamisine duyarlı bulunmuştur. Çaycı ve ark. (144) 2014-2017 yılları arasında izole ettiği MSSA'larda direnç oranını %0.56 olarak belirlemiştir. Pehlivanoğlu ve ark. (160) %2.1, Güngör ve ark. (150) %4 oranında MSSA suşalarında gentamisin direnci saptamışlardır. Yüksekaya ve ark. (151) 2009-2013 yılları arasında kan kültüründen izole ettiği MSSA oranı ise tüm çalışmalara göre %26.2 ile daha yüksek seviyede direnç bildirmişlerdir

Çalışmamızda MRSA gentamisin direnç oranı %38.81 olarak belirlenmiştir. Cirit ve ark. (147) yara kültürlerinden izole ettiği MRSA suşlarının gentamisin direnç oranı %4.6'dır. Bu yara örneklerine spesifik çalışma bizim direnç oranımızın altındadır. Özel ve ark. (139) %25, Çaycı ve ark. (144) %43.9 ile bizim çalışmamıza benzer oranda MRSA gentamisin direnci saptarken Güngör ve ark. (150) %84, Güler ve ark. (168) %84, Hancı ve ark. (176) %89.6 ve Doğanekin ve ark. (180) %96'lık MRSA gentamisin direnci ortaya koyarak bizim çalışmamızın üstünde direnç bildirimini yapmışlardır.

Stafilokoklar, *dfrA* geninde nokta mutasyonlar veya dihidrofolat redüktaz (DHFR)'ın ilaca dirençli varyantlarını kodlayan plazmidlerin kazanılması ile iki farklı yolla trimetoprim direnç geliştirirler. Bu mekanizmalardan mutasyon düşük-orta seviye dirence neden olurken plazmid kazanımı yüksek seviyeli dirence neden olur (197).

Dokutan ve ark. (142) Ocak 2014-Mart 2015 tarihleri arasında klinik örneklerden izole etdikleri *S.aureus* suşlarındaki trimetoprim/sülfametaksazol direnç oranını %11 olarak tespit etmişlerdir. Özkaya ve ark. (153) kan kültürlerinden izole ettiği *S. aureus* izolatlarındaki oranı %17.9 olarak tespit etmiştir. Şafak ve ark. (157) yine kan kültürlerinden elde ettikleri suşlarda trimetprim/sulfametaksazol direnç oranını %33.5 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda bu oran %3.04 olarak diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur.

MSSA suşlarında yapılan çalışmalarda trimetoprim/sülfametaksazol direncini Çaycı ve ark. (144) %0.28, Güngör ve ark. (150) %1, Pehlivanoğlu ve ark. (160) %1.1, Cirit ve ark. (147) %1,8 ile bizim çalışmamızda ki direnç oranı olan %0.52 ile uyumlu tespit ederken, Özel ve ark. (139) %7.3, Altınöz Aytar ve ark. (159) %10, Yüksekaya ve ark. (151) %11, Temiz ve ark. (156) %11.1 oranında bizim çalışmamızın üzerinde trimetoprim/sülfametaksazol direnci ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda MRSA trimetoprim/sülfametaksazol direnci ise %10.14 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde son yıllarda yapılmış çalışmalarda bu direnç %0 ile %74 arasında çok geniş bir çeşitlilik göstermektedir. Cirit ve ark. (147) yara örneklerinden izole ettikleri 41 suş üzerinde yaptıkları çalışmada hiç dirence rastlamazken, Güler ve ark. (168) 100 suş üzerinde yaptıkları çalışmada direnci %1 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmalardaki direnç oranları bizim çalışmamıza göre düşüktür. Yine MRSA'lar üzerinde Temiz ve ark. (156) %9.7, Hancı ve ark. (176) %12 ve Doğantekin ve ark. (180) %15,3 trimetoprim/sülfametaksazol direnci tespit etmişlerdir. Bu çalışmalardaki direnç oranı bizim çalışmamız ile uyumludur. Yüksekaya ve ark.(151) %25, Özel ve ark. (139) %33.3 Altınöz Aytar ve ark. (159) %35, Çaycı ve ark. (144) %49.5 ile bizim çalışmamızdaki oranın üzerinde MSSA

trimetoprim/sülfametaksozol direnci bildirimini yapmışlardır. Güngör ve ark. (150) 2011 yılında kan kültürlerinden izole ettikleri MRSA izolatlarında %74 direnç bildirimini yaparak hem bizim hem de diğer araştırmacıların direnç oranlarının üzerinde trimetoprim/sülfametaksozol direnci saptamışlardır.

Çalışmamıza dâhil edilen tüm *S. aureus* izolatlarının rifampisin direnci %25'tir. Bu oranı Dokutan ve ark. (142) %93, Özkaya ve ark. (153) ise %100 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamıza dahil olan tüm *S.aureus* suşları için tespit edilen rifampisin direnç verileri bu çalışmalara kıyasla düşüktür.

Çalışmamıza dahil edilen MSSA suşlarında rifampisin direnci %5.88'dir. Güngör ve ark. (150) 2011 yılında kan kültüründen izole ettikleri MSSA örneklerinin tamamını rifampisine duyarlı bulmuşlardır. Rifampisin direncini Pehlivanoğlu ve ark. (160) %3.2, Cirit ve ark. (147) %18.3 ve Yüksekaya ve ark. (151) %23.4 olarak tespit etmişleridir. Bu son iki çalışmanın verisi bizim çalışmamızın sonuçlarına göre yüksektir.

Çalışmamızdaki MRSA suşlarının rifampisin direnci ise %71.43 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan MRSA suşlarının rifampisin direnç verileri %12.19 ile %90 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (141,147,150,151,164,168).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2017 yılında yayımlanan CAESAR (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) verilerine göre *S. aureus* suşlarının rifampisin direnci, Bosna Hersek'te %3, Rusya'da %2, Sırbistan'da %17, olarak saptanmıştır. İsviçre'deki suşların ise hiçbirisinde rifampisin direncine rastlanmamıştır (135). Çalışmamızda elde edilen rifampisin

direncinin genel olarak ülkemiz verileri ile benzerlik göstermesine rağmen dünyadaki birçok ülkeye göre yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızdaki tüm *S. aureus* suşları için tetrasiklin direnci % 20.91 olarak tespit edilmiştir. Dokutan ve ark. (142) tarafından yapılan çalışmada ise elde edilen %21'lik *S. aureus* tetrasiklin direnç oranı bizim çalışmamızla benzerdir.

Ülkemizde MSSA suşlarının tetrasiklin direncini belirlemeye yönelik çalışmalarda Özel ve ark. (139) %14.5, Güngör ve ark. (150) %17, Cirit ve ark. (147) %20.2 ve Yüksekaya ve ark. (151) %26 oranında direnç tespit etmişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz %6.7 oranındaki MSSA tetrasiklin direnci tüm bu çalışmalardaki MSSA tetrasiklin direnç oranlarının altındadır.

Çıkman ve ark. (164) Ağustos 2013-Ağustos 2014 tarihleri arasında izole ettikleri MRSA suşlarında tetrasiklin direnç oranını %68 olarak bildirmişlerdir. Yüksekaya ve ark. (151) ise çalışmalarındaki MRSA suşlarının tetrasiklin direnç oranını %59 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise MRSA tetrasiklin direnç oranı %60.87 olarak tespit edilmiştir. Bu iki çalışmanın sonuçları bizim bildirdiğimiz direnç oranına benzerdir.

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda ise Nascimento ve ark. (192) tarafından %68,8 oranında tetrasiklin direnci tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Liu ve ark. (193) MRSA izolatlarında %49, MSSA izolatlarında ise %42 oranında tetrasiklin direnci bildirmiştir.

Antibiyotik direncini araştırdığımız başka bir antimikrobiyal ajan fosfomisin, peptidoglikan sentezinde rol alan bakteriyal sitoplazmik bir enzim olan pürivil transferazı inhibe ederek *S. aureusa*'a bakterisidal etki gösterir

(198). Çalışmamızda fosfomisin direnci tüm *S. aureus*, MSSA ve MRSA suşları için sırasıyla; %12.12, %2.56, %39.13 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da fosfomisin direnç oranı benzer olarak bildirilmiştir. Özel ve ark. (139) 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında MSSA fosfomisin direnç oranını %1.4, MRSA fosfomisin direnç oranını ise %25 olarak belirlemişlerdir.

S. aureus nazal taşıyıcılığı olan hastalarda, taşıyıcılığın fusidik asit gibi topikal antibiyotiklerle eradikasyonu önerilmektedir (199,200). Bu nedenle *S. aureus* suşlarında fusidik asit direncinin belirlenmesi önemlidir.

Çalışmamızda fusidik asit direnci, tüm *S.aureus*, MSSA ve MRSA suşları için sırasıyla; %9.47, %2.56, %28.99 bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar, ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında benzerlik göstermektedir. Dokutan ve ark. (142) çalışmalarında *S.aureus* fusidik asit direnç oranını %4, Özer ve ark. (148) %11, Şafak ve ark. (157) %45.5 olarak bildirmişlerdir. Azap ve ark. (201) çalışmalarında MSSA suşlarına karşı direnç bildirmezken, Çelen ve ark. (202) %3.6, Yiğit ve ark. (203) %4.7, Özel ve ark. (139) %12.7 oranında MSSA suşlarında fusidik asit direnci tespit etmişlerdir. Aynı çalışmalardaki MRSA direnç oranları ise; Azap ve ark. (201) %2, Çelen ve ark. (202) %14, Yiğit ve ark. (203) %14.2, Özel ve ark. (139) ise %25 olarak bulunmuştur.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda fusidik asit direnci, ülkemizdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Harrington ve ark.(171) ABD’de yaptığı ve 2015 yılında yayımladığı bir çalışmada 403 MRSA izolatında fusidik asit direncini %1 oranında tespit etmiştir. Liu ve ark. (193) 2016 yılında Çin’de yaptıkları çalışmada MSSA izolatlarında %1.4 oranında fusidik asit direnci bildirmiştir.

S.aureus'un nazal taşıyıcılığında uygulanan bir diğer antimikrobiyal ajan mupirosindir (199,200). Mupirosin, topikal kullanılan bir antimikrobiyal maddedir. Kullanıma girdiği 1985 yılından iki yıl sonra, mupirosine dirençli ilk *S.aureus* suşu bildirilmiştir. Bu bulgu; mupirosine direncin diğer birçok antibiyotiklere göre daha hızlı geliştiği fikrini vermiştir (204).

Çalışmamızda mupirosin direnci, tüm *S.aureus*, MSSA ve MRSA suşları için sırasıyla; %4.76, %2.03, %14.63 bulunmuştur. Doğan ve ark. (170) 2011-2012 yılları arasında izole ettikleri *S. aureus* suşlarında mupirosin direncine rastlamazken, Cesur ve ark. (199) tarafından yapılan ve ayaktan takip edilen hemodiyaliz hastalarında bu direnci %4 olarak saptanmıştır. Yiğit ve ark. (203) tarafından yapılan çalışmada ise MSSA ve MRSA mupirosin direnç oranı sırasıyla %14.2 ve %14.3 olarak bildirilmiştir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise MRSA izolatında mupirosin direnci; Harrington ve ark. (171) %9, Liu ve ark. (193) %3.9 oranlarında bildirmişlerdir.

Çalışmamızda *S. aureus* suşlarının izole edildiği örnek türlerinin başında %24.24 ile trekeal aspirat örnekleri gelmektedir. Trekeal aspiratları %20.83 ile kan kültürlerinden izole edilen suşlar, %16.67 ile yara ve aynı oranda idrar kültürleri, %10.98 ile burun sürüntülerinden izole edilen suşlar izlemekte ve çalışmamıza kaynak olan örnek türlerinin ilk beş örnek türü Tablo 9'daki gibi sıralanmaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinde Gram pozitif bakterilerin arttığı bildirilmektedir. Bu ünitelerde yatan hastalara endotrakeal tüp, santral venöz kateter ve üriner kateterlerin kullanımı gibi çeşitli invazif girişimlerin yapılması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılması, genel durum bozukluğu ve hastanede

uzun yatış süresi gibi nedenlerle dirençli bakterilerde artış görülmektedir. Özellikle metisiline dirençli *S. aureus* bu dirençli bakterilerden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır (205).

Güler ve ark. tarafında yapılan çalışmada *S. aureus* suşlarının %40'ı farklı YBÜ'nden izole edildiğini bildirmiştir. Taşçı ve ark. (146) tarafından yapılan çalışmada YBÜ'nden izole edilmiş suş oranı %45 iken, Çelikkalek ve ark. (169) tarafından yapılan çalışmada da izolatlarının %48'i YBÜ'nden izole edilmiştir. Başka bir çalışmada ise Nazik ve ark. (155) metisilin direncinin yıllara göre değişimini araştırdıkları çalışmalarında YBÜ'nden izole edilen suş oranını %31.2 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bütün bu verilerle uyumlu olarak en fazla suşun izole edildiği klinik % 31.8'lik oranla YBÜ'dir.

Yoğun bakım ünitelerinin dışında *S. aureus* suşlarının izole edildiği servisler farklılık göstermektedir. Taşçı ve ark. (146) yaptıkları çalışmada enfeksiyon hastalıkları kliniklerinden %13 oranında, Nazik ve ark. (155) ise %11.7 oranında *S. aureus* suşu elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %9.6 oranında ve yoğun bakımlardan sonra en fazla örneğin izole edildiği klinik enfeksiyon hastalıkları kliniğidir.

Tablo 9: Farklı çalışmalarda izole edilen *S. aureus* suşlarının örnek türü

Araştırmacılar	Yara	Solunum Yolu Örnekleri	Katater	Kan	İdrar	Burun Sürüntüsü
Azap ve ark. (201)	%71	%14	%12	%3	-	-
Çıkman ve ark. (164)	%17	%21	%8	%43	%6	%4
Ozansoy ve ark. (154)	%50	%15	-	-	-	-
Mengeloğlu ve ark. (188)	%28	%39	-	%24	%9	-
Aksoy ve ark. (179)	%23.5	%29.4	-	%13.7	%1.9	-
Yenişehirli ve ark. (163)	%34,8	%14,1	-	%18,5	%6,5	-
Güler ve ark. (168)	%41	-	%8	%26	-	-
Zencir ve ark. (162)	%35.3	%21.5	%3.9	%25.5	%3.9	-
Çelikkilek ve ark. (169)	%42.2	%21.8	%1.6	%23.4	%3.1	%1.6
Hoşbul ve ark. (167)	%29.7	%9.4	%8	%27.5	%2.9	-
Bu Çalışma	%16.67	%24.24	%2.27	%20.8	%16.6	%10.98

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmaya aldığımız *S.aureus* suşlarının tümü vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Vankomisin, teikoplanin, linezolid, tigesikline ve daptomisin *S.aureus*'a en etkili antibiyotikler olarak saptanmıştır.

Penisilin, ampisilin/sulbaktam, rifampisin, eritromisin ve tetrasiklin *S.aureus*'a karşı en yüksek direnç oranlarına sahip antibiyotikler olarak bulunmuştur.

MSSA enfeksiyonlarının tedavisinde düşük direnç oranları nedeniyle enfeksiyonun türüne bağlı olarak özellikle komplike olmayan hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonların tedavisinde trimetoprim/sülfametaksazol, mupirosin, fusidik asit, gentamisin, siprofloksasin, klindamisin ve fosfomisin gibi uzun süreli kullanımda olan ancak düşük direnç profiline sahip antibiyotiklerin tercih edilebileceğini düşünülmüştür.

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde düşük direnç oranları nedeniyle yine enfeksiyonun türüne bağlı olarak özellikle komplike olmayan hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonların tedavisinde trimetoprim/sülfametaksazol ve mupirosin gibi düşük direnç profiline sahip antibiyotiklerin tercih edilebileceğini düşünülmüştür.

S. aureus suşları en fazla yoğun bakım ünitelerinde izole edilmiştir. YBÜ'leri endotrakeal tüp, santral venöz kateter ve üriner kateter kullanımı gibi yoğun invazif girişimlerin yapıldığı yerler olması nedeniyle, bu ünitelerde yoğun bakım ihtiyacı kalmayan hastaların en hızlı şekilde servise çıkarılması, başta el hijyeni olmak üzere gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması gerektiği kanatine varılmıştır.

Antibiyotik direnç oranlarının artmaması için ulusal verilerin ortaya konmasının yanı sıra tüm merkezler kendi direnç profilini belirleyerek uygun antibiyotik politikalarını belirlemeli ve profilaktik tedaviler için güncel bilgiler takip edilmelidir.



7. KAYNAKLAR

- 1.Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M. ve Ito, T. (2001). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 9(10), 486-93.
- 2.Oksuz, L., Dupieux, C., Tristan, A., Bes, M., Etienne, J. ve Gurler, N. (2013). The high diversity of MRSA clones detected in a university hospital in Istanbul. *Int J Med Sci*, 10(12), 1740-5.
- 3.Çomoğlu, Ő. (2008). *Dirençli Gram pozitif bakterilerde linezolidin in-vitro aktivitesinin e-test yöntemiyle belirlenmesi*. Uzmanlık Tezi, İstanbul SBÜ, İstanbul.
- 4.David, M.Z. ve Daum, R.S. (2010). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of anemerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*, 23(3), 616-87.
- 5.Loomba, P.S., Taneja, J. ve Mishra, B. (2010). Methicillin and vancomycin resistant *S. aureus* in hospitalized patients. *J Glob Infect Dis*, 2(3), 275-83.
- 6.Pastagia, M., Kleinman, C.L., Lacerda de la Cruz, E.G. ve Jenkins, S.G. (2012). Predicting risk for death from MRSA bacteremia, *Emerg Infect Dis*, 18(7), 1072-80.
- 7.Cengiz, A.T. (1999). *Staphylococcus aureus*. Ustaçelebi, Ő. (Ed.), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (339-349). Ankara: Güneş Kitabevi.
- 8.Moreillon, P. ve Que, Y. (2010). *Staphylococcus aureus* (Including staphylococcal toxic shock). Mandell, G.L., Bennett, J.E. ve Dolin, R. (Ed.), *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed*(2543-2578). Philadelphia: Churchill Livingstone.

9. Waldvogel, F.A. (2000). *Staphylococcus aureus*. Mandell, G.L., Bennett, J.E. ve Dolin, R. (Ed.), *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed* (2009). Philadelphia: Churchill Livingstone.
10. Şardan, Y.Ç. (2000). Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 4(4), 205-207.
11. Öztürk, R. (2003). Penisilinler. Leblebicioğlu, H., Usluer, G. ve Ulusoy, S. (Ed.), *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler* (223-237). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
12. Ünal, S. (2003). *Staphylococcus aureus*: Direnç mekanizmaları. Leblebicioğlu, H., Usluer, G. ve Ulusoy, S. (Ed.), *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler* (23-38). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
13. Sancak, B. (2011). *Staphylococcus aureus* ve Antibiyotik Direnci. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 45(3), 565-576.
14. Schmitz, F.J. ve Jones, M.E. (1997). Antibiotics for treatment of infections caused by MRSA and elimination of MRSA carriage. What are the choices? *Int J Antimicrob Agents*, 9(1), 1-19.
15. Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T. ve Tenover, F.C. (1997). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*, 40(1), 135-136.
16. Centers for Disease Control and Prevention. (2002). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States. *Morb Mortal Wkly Rep*, 51(26), 565–567.
17. Tsiodras, S., Gold, H.S., Sakoulas, G. Eliopoulos, G.M., Wennersten, C. Venkataraman, L., et al. (2001). Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 358(9277), 207-208.

- 18.Mangili, A., Bica, I., Snyderman, D.R. ve Hamer, D.H. (2005). Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*, 40(7), 1058-1060.
- 19.Tünger, A. (2004). *Staphylococcus aureus*: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji. Ulusoy, S., Usluer, G. ve Ünal, S. (Ed.), *Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları* (9-38). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- 20.Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Procop, G.W. ve Woods, G.L. (2005). Gram positive cocci PartI: Staphylococci and related gram positive cocci. *Colar Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 6th ed* (623-662). Philadelphia: Lippincott.
- 21.Garrity, G. ve Holt, J.G. (2000). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology:anoverview of the road map to the manual*. New York: Bergey's Manual Trust.
- 22.Bilgehan, H. (2004). Gram Olumlu Koklar. Bilgehan, H. (Ed.), *Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 4. Basım* (495-509). İzmir: Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları.
- 23.Cengiz, A.T. ve Cengiz, S.A. (2004). Staphylococcus. Cengiz, A.T. (Ed.), *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji* (344-349). Ankara: Güneş Kitabevi.
- 24.Levinson, W. ve Jawetz, E. (1997). *Lange Tıp Kitapları Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Uzmanlık ve Yeterlilik Sınavları İçin*. (Dündar, İ.H., Erken, E., Kılıç, B. çev.). Ankara: Güneş Kitabevi.
- 24.Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J. ve Zinkernagel, R.M. (2002). *Tıbbi Mikrobiyoloji*. (Anğ Küçükler, M., Tümbay, E., Anğ Ö. ve Erturan, Z. Çev.). İstanbul: Nobel Yayınları.
- 26.Bilgehan, H. (2005). *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi Uygulamalı Konuları ile*. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Baskı evi.

27. Levinson, W. (2008). *Lange Tıp Kitapları Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji 9. Baskı*. (Özgünen, T. Çev.Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
28. Tang, Y. ve Stratton, C. (2010). *Staphylococcus aureus*: an old pathogen with new weapons. *Clin Lab Med*, 30(2010), 179-208.
29. Dinges, M.M., Orwin, P.M. ve Schlievert, P.M. (2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*, 13(1), 16–34.
30. Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Kobayashi, G.S. (2002). *Staphylococcus* and related organisms. *Medical Microbiology 4th ed* (202-216). St. Louis: Mosby Inc.
31. Kaplan, S.L., Hulten, K.G. ve Mason, E.O. (2009). *Staphylococcus aureus* infections. In. Feigin, R.D., Cherry, J.D., Demmler-Harrison, G.J. ve Kaplan S.L. (Ed.). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th. Ed.* (1197-1213). Philadelphia: Saunders.
32. Sultan, N, (2010). Stafilokoklar ve benzer gram-pozitif koklar. Başustaoglu, A.C., Yıldırım, Ş.T., Tanyüksel, M. ve Yapar, M. (Çev. Ed.). *Tıbbi Mikrobiyoloji* (209-224). Ankara: Atlas Kitapçılık.
33. Erol, İ. ve İşeri Ö. (2004). Stafilokokal enterotoksinler. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 51, 239-245.
34. Livermore, D.M. (2000). Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrob Agents*, 16(1), 3-10.
35. Berkiten, R. (2005). Stafilokoklar. Bozkaya, E. (Ed.). *Tıbbi Mikrobiyoloji-2* (2-10). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
36. Bokarewa, M.I., Jin, T. ve Tarkowski, A. (2006). *Staphylococcus aureus*: Stafilokinase. *Int J Biochem Cell Biol*, 38(4), 504-509.
37. Bouvet, A., Fournier, J.M., Audurier, A., Branger, C., Orsoni, A. ve Girerd, C. (1990). Epidemiological markers for epidemic strain and isolates in an

- outbreak of nosocomial oxacillin-resistant *S. aureus*. *J Clin Microbiol*, 28(6), 1338-1341.
- 38.Bilgehan, H. (2000). *Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*. İzmir: Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları.
- 39.Kuyucu, N. (2007). Antibiyotik direnci. *Enf Derg*,1(Özel sayı 1), 33-8.
- 40.Sardan, Y.C. (2000). Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hastane İnfek Derg*, 4(4), 205-207.
- 41.Dokuzoğuz, B. (2004). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a Bağlı Hastane İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü. Usluer, G. Ulusoy, S. ve Ünal, S. (Ed.) *GramPozitif Bakteri İnfeksiyonları* (55-71). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- 42.Stevens, D.L., Bisno, A.L., Chambers, H.F., Everett, E.D., Dellinger, P., Goldstein, E.J. et al. (2005). Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*, 41(12), 1373-1406.
- 43.Lowy, FD. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*, 339(5), 520-531.
- 44.Lowell, G.S. ve Daum, R.S. (2008). *Staphylococcus aureus*. Long, S.S., Pickering, L.K. ve Prober, C.G. (Ed.). *Principles and Practise of Pediatric Infectious Diseases. 3rd edt.* (679-693). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- 45.Todd, J., Fishaut, M., Kapral, F. ve Welch, T. (1978). Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. *Lancet*, 2(8100), 1116-1118.
- 46.Usluer, G. (2004). *Staphylococcus aureus*'un Neden Olduğu İnfeksiyonlar. Usluer, G., Ulusoy, S. ve Ünal S. (Ed.). *Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları* (39-52). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.

47. Peacock, S.J. (2005). Staphylococcus. Borriello, S.P., Murray, P.R. ve Funke, G. (Ed.). *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th Ed.* (771-832). London, United Kingdom: Hodder Arnold.
48. Harrison, L.S. (2007). Staphylococci. Mahon, C.R., Lehman, D.C. ve Manuselis, G. (Ed.). *Test Book of Diagnostic Microbiology* (367-381). St.Louis Missouri: Elsevier Inc.
49. Bannerman, T.L. (2003). Staphylococcus, Micrococcus and other catalase positive cocci that grow aerobically. Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Pfaller, M.A. ve Tenover F.C. (Ed.). *Manual of Clinical Microbiology, 8th ed.* (384-404). Washington D.C.: ASM Press.
50. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: MİK ve zon çapı değerlendirmek için sınır değer tabloları Sürüm 4.0,2015. Erişim Tarihi: 31.05.2018 <http://www.eucast.org>
51. Hung, K.H., Yan, J.J., Lu, Y.C., Chen, H.M. ve Wu, J.J. (2011). Evaluation of discrepancies between oxacillin and cefoxitin disk susceptibility for detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 30(10), 1181-1184.
52. Brown, D.F., Edwards, D.I., Hawkey, P.M., Morrison, D., Ridgway, G.L., Towner, KJ. et al. (2005). Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother*, 56(6), 1000-1018.
53. Ayaz, C. (2008). Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. Topçu, A.W., Söyletir, G. ve Doğanay, M. (Ed.). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar 3. Baskı* (266-278). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
54. Gülay, Z. (2003). Hücre Duvar Sentezini Etkileyen Antibakteriyeller. *Anknem derg*, 17(3), 192-204.

55. Shahid, M., Sobia, F., Singh, A., Malik, A., Khan, H.M., Jonas, D. et al. (2009). Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. *Crit Rev Microbiol*, 35(2), 81-108.
56. Bush, L.M. ve Johnson, C.C. (2000). Ureidopenicilins and beta-lactam/beta-laktamase inhibitor combinations. *Infect Dis Clin Nort Am*, 14(2), 409-433.
57. Chambers, H.F. (2000). Other beta-lactam antibiotics. Mandel, G.L., Bennett, J.E. ve Dolin, R. (Ed.). *Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed.* (291). Philadelphia: Churchil Livingstone.
58. Khardori, N. (2006). Antibiotics Past, Present, and Future. *Med Clin N Am*, 90(6), 1049-1079.
59. Akova, M. ve Kayaalp, O.S. (2009). Beta-laktam antibiyotikler II: Sefalosporinler ve diğerleri. Kayalp, O.S. (Ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12.baskı* (167-241). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
60. Trevor, A.J., Katzung, B.G. ve Masters, S.B. (2010). Betalaktam Antibiyotikler ve Diğer Hücre Duvarı Sentez İnhibitörleri. Altan, M. (Çev.). *Katzung ve Trevor Farmakoloji sınav ve gözden geçirme. 8.baskı* (363-364). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri Ltd.Şti.
61. Wilson, A.P. (1998). Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*, 10(2), 143-152.
62. Akova, M. ve Kayaalp, O.S. (2009). Dar spektrumlu antistafilokokal ve antianaerobik ilaçlar ve polipeptid yapıları antibiyotikler. Kayalp, O.S. (Ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12.baskı* (225-228). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
63. Gopal, V., Bisno, A.L. ve Silverplatt, F.J. (1976). Failure of vancomycin treatment in *Staphylococcus aureus* endocarditis. In vivo and in vitro observations. *JAMA*, 236(14), 1604-1606.

- 64.Murray, B.E. ve Nannini, E.C. (2005). Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin) and lipopeptides (daptomycin). Mandell, G.L., Bennet, J.E. ve Dolin, R (Ed.). *Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed* (417-434). New York: Churchill Livingstone Inc.
- 65.Dandekar, P.K., Tessier, P.R., Williams, P., Nightingale, C.H. ve Nicolav, D.P. (2003). Pharmacodynamic profile of daptomycin against *Enterococcus* species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model. *J Antimicrob Chemother*, 52(3), 405-411.
- 66.Brogden, R.N. ve Peters, D.H. (1994). Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 47(5), 823-54.
- 67.Raz, R. (2012). Fosfomycin: an old--new antibiotic. *Clin Microbiol Infect*, 18(1), 4-7.
- 68.Ruxer, J., Moždžan, M., Siejka, A., Loba, J. ve Markuszewski, L. (2006). Fosfomycin and nitrofurantoin in the treatment of recurrent urinary tract infections in type 2 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn*, 115(3), 219-226.
- 69.Nilsson, A.I., Berg, O., Aspevall, O., Kahlmeter, G. ve Andersson, D. (2003). Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(9), 2850-2858.
- 70.Baylan, O. (2010). Fosfomisin: Dünü, Bugünü ve Geleceği. *Mikrobiyol Bul*, 44(2), 311-321.
- 71.Yalçın, A.N. (2003). Makrolidler. Leblebicioğlu, H., Usluer, G. ve Ulusoy, S. (Ed.). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler* (325-333). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- 72.Joseph, D.C., Moellering, Y. ve Moellering, R.C. (2003). Antibacterial Agents. Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Tenover, M.C. ve Tenover, R.H. (Ed.). *Textbook of Antimicrobial Medicine*, 6th ed (1-10). Philadelphia: Elsevier.

(Ed.). *Manual of Clinical Microbiology.8th ed.* (1039-1073). Washington D.C.: ASM pres.

- 73.Trevor, A.J., Katzung, B.G. ve Masters, S.B. (2010). Kloramfenikol, Tetrasiklinler, Makrolidler, Klindamisin, Streptograminler ve Linezolid. Altan, M. (Çev.). *Katzung ve Trevor Farmakoloji sınav ve gözden geçirme. 8.baskı* (370-373). Ankara; Güneş Tıp Kitapevleri Ltd.Şti.
- 74.Kılıç, S.S. (2003). Linkozamidler. Leblebicioğlu, H., Usluer, G. ve Ulusoy, S. (Ed.). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler* (345-2357). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- 75.Akova, M. ve Kayaalp, O.S. (2009). Tetrasiklinler. Kayalp, O.S. (Ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12.baskı* (209-210). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- 76.Schnappinger, D. Hillen, W. (1996). Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms, *Arch Microbiol*, 165(6), 359-369.
- 77.Chopra, I. ve Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*, 65(2), 232-260.
- 78.Meyers, B. ve Salvatore, M. (2005). Tetracyclines and chloramphenicol. Mandell, G.L., Bennett, J.E. ve Dolin, R. (Ed.). *Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed.* (357-66). New York: Churchill Livingstone.
- 79.Akova, M. ve Kayaalp, O.S. (2009). Aminoglikozidler. Kayalp, O.S. (Ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12.baskı* (216-222). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- 80.Trevor, A.J., Katzung, B.G. ve Masters, S.B. (2010). Aminoglikozidler. Altan, M. (Çev.). *Katzung ve Trevor Farmakoloji sınav ve gözden geçirme. 8.baskı* (377-378). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri Ltd.Şti.

- 81.Özsüt, H. (1991). Nitrofrantoin. *Ankem derg*, 5(1), 74-78.
- 82.Shakti, L. ve Veeraraghavan, B. (2015). Advantage and limitations of nitrofurantoin in multi-drug resistant Indian scenario. *Indian J Med Microbiol*, 33(4), 477-81.
- 83.Livermore, D.M. (2003).Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. *J Antimicrob Chemother*, 51(2), 9-16.
- 84.Ekşi, F., Gayyurhan, E.D. ve Bayram, A. (2008). Gaziantep Üniversitesi Hastanesinde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları. *Ankem Derg*, 22(4), 203-208.
- 85.Leyden, J.J. (1990) Mupirocin: a new topical antibiotic. *J Am Acad Dermatol*, 22(5), 879-883.
- 86.Ward, A. ve Campoli-Richards, D.M. (1986). Mupirocin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 32(5), 425-444.
- 87.Pankey, G.A. (2005). Tigecycline, *J Antimicrob Chemother*, 56(3), 470-480.
- 88.Bradford, P.A. (2004). Tigecycline: A first in class tygecycline, *Clin Microbiol Newslett*, 26(21), 163-8.
- 89.Nathwani, D. (2005). Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning, *Int J Antimicrob Agents*, 25(3), 185-92.
- 90.Ulusoy, S. (2012). Gram-Pozitif Etkinliği Olan Antibiyotikler. Ulusoy, S., Usluer, G. ve Ünal, S. (Ed.). *Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları 2. Baskı* (500-504). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- 91.Dobie, D. ve Gray, J. (2004). Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Arch Dis Child*, 89(1), 74-7.

- 92.Ersoz, G., Oztuna, V., Coskun, B., Eskandari, M.M., Bayarslan, C. ve Kaya, A. (2004). Addition of fusidic acid impregnated bone cement to systemic teicoplanin therapy in the treatment of rat osteomyelitis. *J Chemother*, 16(1), 51-5.
- 93.Wang, J.L., Tang, H.J., Hsieh, P.H., Chiu, F.Y., Chen Y.H., Chang, M.C., et al. (2012). Fusidic acid for the treatment of bone and joint infections caused by meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(2), 103-107.
- 94.Şenol, E. (2002). Siprofloksosin. *Aknem derg*, 16(3), 382-384.
- 95.Akova, M. ve Kayaalp, O.S. (2009). Florokinolonlar. Kayaalp, O.S. (Ed). *Rasyonel Tedavi Yöntünden Tıbbi Farmakoloji. 12.baskı* (233-237). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- 96.Trevor, A.J., Katzung, B.G. ve Masters, S.B. (2010). Sülfonamidler, Trimetoprim ve Florokinolonlar. Altan, M. (Çev.). *Katzung ve Trevor Farmakoloji sınav ve gözden geçirme. 8.baskı* (385-386). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri Ltd.Şti.
- 97.Hooper, D.C. (2005) Quinolons. Mandel, G.L., Bennett, J.E. ve Dolin, R. (Ed.). *Principles and Practice of Infectious Diseases 6th Ed* (424). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- 97.Takei, M., Fukuda, H., Kishii, R. ve Hosaka, M. (2001). Target preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. *Antimicrob Agents Chemother*, 45(12), 3544-3547.
- 99.Woodcock, J.M., Andrews, J.M., Boswell, F.J., Brenwald, N.P. (1997). In vitro activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother*, 41(1), 101-106.
- 100.Töreci, K. (2003). Kinolonlar dışında nükleik asit sentezini ve stoplazma zarını etkileyen antibakteriyeller. *Aknem derg*, 17(3), 212-215.

- 101.Aksu, H. ve Candevir, A. (2008). Sulfonamidler, Trimetoprim ve Trimetoprim / Sulfametoksazol. Topçu, A.W., Söyletir, G. ve Doğanay, M. (Ed.). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar 3. Baskı* (368-372) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- 102.Wisell, K.T., Kahlmeter, G. ve Giske, C.G. (2008). Trimethoprim and enterococci in urinary tract infections: new perspectives on an old issue. *J Antimicrob Chemother*, 62(1), 35-40.
- 103.Masters, P.A., O'Bryan, T.A., Zurlo, J., Miller, D.Q. ve Joshi, N. (2003). Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med*, 163(4), 402-10.
- 104.Steenbergen, J.N., Alder, J., Thorne, G.M. ve Tally, F.P. (2005). Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections, *J Antimicrob Chemother*, 55(3), 283-8.
- 105.Fenton, C., Keating, G.M. ve Curran, M.P. (2004). Daptomycin. *Drugs*, 64(4), 445-55.
- 106.Chambers, H.F. (1997). Meticillin Resistance in Staphylococci: Molecular and Biochemical Basis and Clinical Implications. *Clin Microbiol*, 10(4), 781-91.
- 107.Jolly, L.S., Wu, J., Van Heijenoort, J., de Lencastre, H., Tomasz, A. ve Mengin-Lecreulx, D. (1997). The femR315 gene from *Staphylococcus aureus*, the interruption of which results in reduced methicillin resistance, encodes a phosphoglucosamine mutase. *J Bacteriol*, 179(17), 5321-5325.
- 108.Proctor, R.A., Van Langevelde, P., Kristjansson, M., Maslow J.N. ve Arbeit R.D. (1995). Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 20(1), 95-102.
- 109.Sancak, B. (2012). MRSA direnç mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de epidemiyolojisi. *ANKEM Derg*, 26(Ek 2), 38-47.

110. Deurenberg, R.H. ve Stobberingh, E.E. (2008). The evolution of *Staphylococcus aureus*, *Infect Genet Evol*, 8(6), 747-63.
111. Turlej, A., Hryniewicz, W. ve Empel, J. (2011). Staphylococcal cassette chromosome mec (Scmec) classification and typing methods: an overview. *Pol J Microbiol*, 60(2), 95-103.
112. Hartman, B.J. ve Tomasz, A. (1984). Low-affinity penicillin-binding protein associated with betalactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 158(2), 513–16.
113. Salmenlinna, S. (2002). Molekular Epidemiology of Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Finland. Academic dissertation. Faculty of Medicine, University of Helsinki, Haartman Institute.
114. McDougal, L. ve Thornsberry, C. (1986). The role of beta-lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase resistant penicillins and cephalosporins. *J Clin Microbiol*, 23(5), 832-839.
115. Durupınar, B. (2001). Antibiyotiklere dirençte yeni eğilimler. *KLİMİK Dergisi*, 14(2), 47-56.
116. Kosmidis, C. ve Levine, D.P. (2010). Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert Opin Pharmacother*, 11(4), 615-25.
117. Friedman, L., Alder, J.D. ve Silverman, J.A. (2006). Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(6), 2137-45.
118. Kaatz, G.W., Lundstrom, T.S. ve Seo, S.M. (2006). Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*, 28(4), 280-7.
119. Ünal, S. (2009). MRSA Problemi. *ANKEM Derg*, 23(2), 1-12.

120. Gould, I.M. (2011). Clinical activity of anti-Gram-positive agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*, 66(4), 17-21.
121. Nannini, E., Murray, B.E. ve Arias, C.A. (2010). Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol*, 10(5), 516-21.
122. Gold, H.S. ve Pillai, S.K. (2009). Antistaphylococcal agents. *Infect Dis Clin North Am*, 23(1), 99-131.
123. Mendes, R.E., Deshpande, L.M., Farrell, D.J., Spanu, T., Fadda, G. ve Jones, R.N. (2010). Assessment of linezolid resistance mechanisms among *Staphylococcus epidermidis* causing bacteraemia in Rome, Italy. *J Antimicrob Chemother*, 65(11), 2329-35.
124. Hirata, T., Saito, A., Nishino, K., Tamura, N. ve Yamaguchi, A. (2004). Effects of efflux transporter genes on susceptibility of *Escherichia coli* to tigecycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother*, 48(6), 2179- 84.
125. Pullukçu, H. ve Ulusoy, S. (2008). Tigesiklin. *Flora*, 13(Ek 3), 3-16.
126. Witte, W. (1999). Antibiotic resistance in gram-positive bacteria: epidemiological aspects. *J Antimicrob Chemother*, 44(A), 1-9.
127. Temiz, A. (2008). *Genel Mikrobiyoloji Uygulama Teknikleri*, 4. baskı, 82-93, 118-140, 216-232. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi.
128. Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Landry, M.L. ve Tenover, M.C. (2009). *Manual of Clinical Microbiology*, 9. baskı (cilt 1) 390-411. Başustaoğlu, A. (Ed.). Ankara: Atlas kitapçılık.
129. Richter, S.S. ve Ferraro J.M. (2009). (Çeviri: Koksall, İ.) Veri Analizleri ve Yorumunda Duyarlılık Testi Cihazlarının ve Uzman Sistemlerin Kullanımı.

Editör: Patrick, R. M. *Klinik Mikrobiyoloji 9. Baskı (245-246)*. Çeviri Editörü: Ahmet Başustaoğlu. Ankara: Atlas kitapçılık.

- 130.Valaperta, R., Tejada, M.R., Frigerio, M., Moroni, A., Ciulla, E., Cioffi, S., et al. (2010). *Staphylococcus aureus* nosocomial infections: the role of a rapid and low-cost characterization for the establishment of a surveillance system. *New Microbiol*, 33(3), 223-232.
- 131.Parlak, M., Çıkman, A., Güdücüoğlu, H. ve Berktaş, M. (2012). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisilin ve Diğer Antibiyotiklere Direnç. *Türk Klinik Laboratuvar Dergisi*, 3(1), 6-10.
- 132.Raeisi, J., Saifi, M., Pourshafie, M.R., Karam, M.R.A. ve Mohajerani, H.R. (2015). Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates by turanose fermentation method. *Jundishapur J Microbiol*, 8(9), e21198.
- 133.Ippolito, G., Leone, S., Lauria, F.N., Nicastrì, E. ve Wenzel, R.P. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug, *Int J Infect Dis*, 14 (4), 7-11.
- 134.Cosgrove, S.E., Sakoulas, G., Perencevich, E.N. Schwaber, M.J., Karcmer A.W. ve Carmeli Y. (2003). Comparison of mortality associated with methicillin resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 36(1), 53-9.
- 135.Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2017. E. Tarihi: 01.06.2018
<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2017/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2017-2018>
- 136.EARS-Net Report, Quarters1-42014. March 2014. E. Tarihi: 09.05.2018
<https://www.hpsc.ie/az/microbiologyantimicrobialresistance/europeanantimic>

robialresistancesurveillancesystemearss/earssurveillancereports/2014report/s/File,14686,en.pdf

- 137.Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans (UAMDS)Verileri.Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Birimi.6. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu, 05-08 Nisan 2017. Antalya. E. Tarihi: 09.05.2018
<http://ekmud.org.tr/sunum/indir/557-antimikrobiyal-dirence-global-bakis-ve-turkiye>
- 138.Şirin, M.C., Ağuş, N., Yılmaz, N., Bayram, A., Yılmaz Hancı, S., Şamlıoğlu, P. et. al. (2017). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 74(3), 269- 278.
- 139.Özel, Y., Büyükzengin, K.B. ve Yavuz, M.T. (2017). Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması. *Ankem derg*, 31(2), 41-47.
- 140.Orhan, Z., Kayış, A., Akyol, İ., Kaya, E. Ve Aral, M. (2017). Klinik *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Bazı Antibiyotiklere Dirençlerinin Fenotipik ve Genotipik Olarak Belirlenmesi. *FLORA*, 22(3), 102-109.
- 141.Pehlivanoğlu, F., Kart Yaşar, K., Özkan Özdemir, H. ve Şengöz, G. (2011). Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarından İzole Edilen MRSA ve MSSA Suşlarının Alternatif Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması. *FLORA*, 16(2), 71-76.
- 142.Dokutan, A., Hacıseyitoğlu, D., Çağ, Y., Pazar Yıldırım, E., Batırel, A., Özer, S., et. al. (2017). Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda linezolid direnci ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(1), 19-23.

- 143.Köksal Çakırlar, F., Uyar, Y., Özdemir, S., Barış, A., Gözün Şaylan, E., Habıp, Z., et. al. (2017). 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 74(1), 55-70.
- 144.Tanrıverdi Çaycı, Y., Haslı, F., Bilgin, K. Ve Birinci, A. (2017). 2014-2017 yılları arasında samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *KOU Sag Bil Derg*, 4(1), 20-22.
- 145.Uzun, B., Güngör, S., Pektaş, B., Aksoy Gökmen, A., Yula, E., Koçal, F. et. al. (2014). Klinik stafilokok izolatlarında makrolid-linkozamid-streptogramin (mlsb) direnç fenotipleri ve telitromisin etkinliğinin araştırılması. *Mikrobiyol bul*, 48(3), 469-476.
- 146.Taşçı, L., Güreşer, A.S., Boyacıoğlu, Z.İ., Karasartova, D. Ve Taylan Özkan, A. (2016). Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kan Kültürlerinden Üreyen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *FLORA*, 21(1), 27-32.
- 147.Cirit, O.S., Müderris, T., Uzala Mızraklı, A., Vurupalmaz, Y. ve Barış, A. (2014). Yara Kültürlerinden İzole Edilen Aerop Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 44(4), 149-157.
- 148.Toka Özer, T., Yula, E., Tekin, A. ve Deveci, Ö. (2012). Bir devlet hastanesindeki klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında fusidik asit direnci. *Dicle Tıp Dergisi*, 39 (1), 1-5.
- 149.Çiçek, M., Tuncer, Ö., Sancak, B. ve Şener, B. (2017). *Staphylococcus aureus* Suşlarında Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin B Direncinin Fenotipik Yöntemlerle Belirlenmesi ve Kinupristin/Dalfopristinin In Vitro Etkinliğinin Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 47(2), 83-88.

- 150.Güngör, S., Karaayak Uzun, B., Yurtsever, S.G. ve Baran, N. (2012). Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *Ankem derg*, 26(4), 171-175.
- 151.Yüksekkaya, Ş., Opuş, A., Güvenç, H., Kaya, M., Akkaya, O. Güzelant, A., et. al. (2017). 2009-2013 yılları arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem derg*, 31(1), 1-6.
- 152.Bucak, Ö., Koçoğlu, E., Taş, T., Tekin, D. ve Mengeloğlu, F.Z. (2014). *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Agar Tarama ve Mikrodilüsyon Yöntemleri ile Vankomisin Direncinin Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem.Derg*, 44(1), 28-32.
- 153.Özkaya, E., Tümer, E., Kirişçi, Ö., Çalışkan, A. ve Erdoğan, P. (2015). Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 72(2), 115-122.
- 154.Aydeniz Ozansoy, F., Cevahir, N. ve Kaleli, İ. (2014). Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında makrolid, linkozamid ve streptogramin b direncinin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması. *Mikrobiyol bul*, 49(1), 1-14.
- 155.Nazik, S., Cingöz, E., Şahin, A.R. ve Güler, S. (2018). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisilin Direncinin Yıllara Göre Değişimi. *Kocaeli Med J*, 7(1), 32-36.
- 156.Temiz, H., Kaya, Ş. ve Temiz, S. (2014). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Antibiyotiklere Direnç. *FLORA*, 19(2), 80-84.

- 157.Şafak, B. ve Kılınç, O. (2016). 2010-2015 Yılları Arasında Kan Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Klinik Dergisi*, 29(2), 60-4.
- 158.Er, H., Aşık, G., Yoldaş, Ö., Demir, C. ve Keşli, R. (2015). Kan Kültürlerinde İzole Edilerek Tanımlanan Mikroorganizmaların ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 45(1), 48-54.
- 159.Altınöz Aytar, A., Öksüz, Ş., Şahin, İ., Öztürk, C.E. ve Avcıoğlu, F. (2013).Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *Ankem derg*, 27(2), 60-63.
- 160.Pehlivanoglu, F., Kart Yaşar, K., Özkan Özdemir, H. ve Şengöz, G. (2011). Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarından İzole Edilen MRSA ve MSSA Suşlarının Alternatif Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması. *FLORA*, 16(2), 71-76.
- 161.Shorr, A.F. (2007). Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis*, 45(3), 171-6.
- 162.Zencir, M., Arı, A., Yılmaz, N., Avcı, M., Çalık, Ş., Coşkuner, A., et. al. (2016). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı, hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *Ankem derg*, 30(1), 18-23.
- 163.Yenişehirli, G., Yenişehirli, A., Bulut, Y. ve Bulut, N. (2015). Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *Ankem derg*, 29(1), 21-25.
- 164.Çıkman, A., Aydın, M., Gülhan, B., Parlak, M., Gültepe, B., Kalaycı, Y., et. al. (2015). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik direnci ve azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması: çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol bul*, 49(2), 240-248.

- 165.Cesur, S., İrmak, H., Şimşek, H., Çöplü, N., Kiliç, H., Arslan, U. et. al. (2012). Türkiye'de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının saptanması. *Mikrobiyol bul*, 46(3), 352-358.
- 166.Nakipoğlu, Y., İğnak, S., Gürler, N. ve Gürler, B. (2012). Klinik *Staphylococcus aureus* Suşlarında Antiseptik Direnç Genlerinin (qacA/B ve smr) ve Antibiyotik Maddelere Direnç Prevalansının Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 46(2), 180-189.
- 167.Hoşbul, T., Bektöre, B., Yalçın, B., Selek, B. ve Özyurt, M. (2012). Yatan Hastalardan İzole Edilen MRSA Suşlarında Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolid Antibiyotiklerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonu Değerlerinin E-Test Yöntemi ile Araştırılması. *FLORA*, 17(2), 68-74.
- 168.Güler, İ., Kılıç, H., Atalay, M.A., Perçin, D. ve Erçal, B.D. (2011). Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(4), 466-470.
- 169.Çelikkbilek, N., Özdem, B., Gürelık, F.Ç., Güvenman, S.H., Güner, R. ve Açıkgöz, Z.C. (2011). Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid ve Daptomisine İn Vitro Duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul*, 45(3), 512-518.
- 170.Doğan, M., Feyzioğlu, B. ve Baykan, M. On Yıllık Dönemde *S.aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumundaki Değişim. *Abant Medical Journal*, 3(3), 237-241.
- 171.Harrington, A.T., Black, J.A. ve Clarridge, J.E. (2015). In Vitro Activity of Retapamulin and Antimicrobial Susceptibility Patterns in a Longitudinal Collection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from a Veterans Affairs Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*, 60(3), 1298-303.

172. Bayer, A.S., Schneider, T. ve Sahl, H.G. (2013). Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: Role of the cell membrane and cell wall. *Ann NY Acad Sci*, 1277, 139–158.
173. Rybak, M.J., Hershberger, E., Moldovan, T. ve Grucz, R.G. (2000). In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin intermediate and resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(4), 1062-6.
174. Moise, P.A., North, D., Steenbergen, J.N. ve Sakoulas, G. (2009). Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. *Lancet Infect Dis*, 9(10), 617-24.
175. Stryjewski, M.E. ve Corey, G.R. (2009). New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Crit Care*, 15(5), 403-12.
176. Hancı, H., Uyanık, M.H., Bilici, D., Albayrak, A. ve Ayyıldız, A. (2013). Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarında daptomisin etkinliğinin araştırılması. *Ankem derg*, 27(2), 64-69.
177. Aktaş, G. ve Derbentli, S. (2014). Daptomisin VRE ve MRSA suşlarına in vitro etkinliği. *Mikrobiyol bul*, 48(1), 123-128.
178. Keten, D., Hızıl, K., Özdemir Kepek, B., Güzel Tunçcan, Ö., Dizbay, M. ve Arman, D. (2013). Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Daptomisin ve Kinolon Kombinasyonu: İn Vitro Sinerji Çalışması. *FLORA*, 18(3), 128-133.
179. Aksoy, F., Yavuz, İ., Yılmaz, G., Kaya, S. ve Köksal, İ. (2012). Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Vankomisin ve Daptomisin Duyarlılık Oranlarının E-Test Yöntemiyle Araştırılması. *FLORA*, 17(1), 18-22.

- 180.Doğantekin, E. ve Ak, S. (2015). Klinik metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında daptomisin etkinliğinin incelenmesi. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg*, 6(24), 20-23.
- 181.Garcia, M.S., Torre, M.A., Morales, G., et al. (2010). Clinical outbreak of linezolid-resistance *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. *JAMA*, 303(22): 2260-4.
- 182.Gitau, W., Masika, M., Musyoki, M., Museve, B. ve Mutwiri, T. (2018). Antimicrobial susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* isolates from clinical specimens at Kenyatta National Hospital. *BMC Res Notes*, 11(1), 226.
- 183.Jones, R.N., Kohno, S., Ono, Y., Ross, J.E. ve Yanagihara, K. (2009). ZAAPS International Surveillance Program (2007) for linezolid resistance: results from 5591 Gram-positive clinical isolates in 23 countries. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 64(2), 191-201.
- 184.Tekin, A., Dal, T., Deveci, Ö., Tekin, R., Özcan, N., Atmaca, S., et. al. (2014). In vitro susceptibility to methicillin, vancomycin and linezolid of staphylococci isolated from bloodstream infections in eastern Turkey, *Braz J Microbiol*, 45(3), 829-33.
- 185.Bouchillon, S.K., Iredell, J.R., Barkham, T., Lee, K. ve Dowzicky, M.J. (2009). Comparative activity of tigecycline and other antimicrobial against Gram negative and Gram positive organisms collected from Asia Pacific Rim as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Int J Antimicrob Agents*, 33(2), 130-6.
- 186.Lentino, J.R., Narita, M. ve Yu, V.L. (2008). New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 27(1), 3-15.
- 187.Dinç, F., Dinç, F.T., Akca, B., Sınırtaş, A.M. ve Özakın, C. (2011). Kandan İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Suşlarının CLSI ve EUCAST Kriterlerine Göre Vankomisin, Tigesiklin, Linezolid ve

- Daptomisin İn Vitro Duyarlılık Sonuçları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 41(3), 120-126.
- 188.Mengeloğlu, F.Z., Taş, T., Koçoğlu, E. ve Karabörk, Ş. (2013). Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılığının Belirlenmesi. *Int J Basic Clin Med*, 1(1), 28-31.
- 189.Shams, W., Walker, E.S., Levy, F., Reynolds, S.A., Peterson, S.M. ve Sarubbi, F.A. (2010). Comparative activity of telavancin and other antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from 1991 to 2006. *Chemotherapy*, 56(5), 411-6.
- 190.Zhanel, G.G., DeCorby, M., Adam, H., Mulvey, M.R., McCracken, M., Langace-Wiens, P., et al. (2010). Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrob Agents Chemother*, 54(11), 4684-93.
- 191.Venezia, R.A., Domaracki, B.E., Evans, A.M., Preston, K.E. ve Graffunder, E.M. (2001). *Selection of high level oxacillin resistance in heteroresistant Staphylococcus aureus by fluoro quinolone exposure. J Antimicrob Chemother*, 48(3), 375-81.
- 192.Nascimento, T.C., Diniz, C.G., Silva, V.L., Ferreria-Machado, A.B., Fajardo, M.O., de Oliveria, T.L.R. et. al. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from an intensive care unit in Minas Gerais, Brazil, over a six-year period. *Braz J Infect Dis*, 22(1), 55-59.
- 193.Liu, Y., Xu, Z., Yang, Z., Sun, J. ve Ma, L. (2016). Characterization of community-associated *Staphylococcus aureus* from skin and soft-tissue infections: a multicenter study in China. *Emerg Microbes Infect*, 5(12), e127
- 194.Rasheed, J.K., Cockerill, F. ve Tenover, F.C. (2009). Patojen bakterilerde antimikrobiyal direnç genlerinin saptanması ve tanımlanması. Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Landry, M.L. ve Tenover, F.C. (Ed.).

- Başustaoglu, A. (Çev. Ed.). *Klinik Mikrobiyoloji* (1248-671). Ankara: Atlas kitapçılık.
- 195.Şanal, L., Cesur, S., Uludağ Altun, H. ve Yılmaz, N. (2017). Yoğun Bakım Örneklerinden İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarında Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B Direnç Fenotipleri. *FLORA*, 22(1), 29-33.
- 196.Topçu, A.W., Söyletir, G., Doğanay, M. (2002). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. (165-1507). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- 197.Vickers, A.A., Potter, N.J., Fishwick, C.W.G., Chopra, I. ve O'Neill, A.J. (2009). Analysis of mutational resistance to trimethoprim in *Staphylococcus aureus* by genetic and structural modelling techniques. *J Antimicrob Chemother*, 63(6),1112-7.
- 198.Bayram, Y., Eren, H. ve Berktaş, M. (2011). İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakteriyel Patojenlerin Dağılımı Ve GSBL Pozitif Ve Negatif Escherichia Coli Suşlarının Fosfomisin Ve Diğer Antimikrobiyallere Duyarlılık Paterni. *ANKEM Derg*, 25(4), 232-236.
- 199.Cesur, S., Kurşun, Ö., Aylı, D., Yapar Toros, G., Altın, N., Kınıklı, S., et. al. (2016). Ayaktan takip edilen hemodiyaliz hastalarında *Staphylococcus aureus* nazal taşıyıcılığı oranları ve izole edilen suşların mupirosin, fusidik asit, trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılıkları. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 8 (4), 177-181.
- 200.Den Heijer, C.D., Van Bijnen, E.M., Paget, W.J. ve Stobberingh, E.E. (2014). Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* nasal carriage strains in European countries. *Future Microbiol*, 9(6), 737-45.
- 201.Azap, A., Aygün, H., Özkan, S., Memikoğlu, O., Yılmaz Bozkurt, G., Genç, A. et. al. (2005). Fusidik asidin *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı in-vitro etkinliği. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 58(1), 39-41.

- 202.Çelen, M.K., Ayaz, C., Özmen, E., Geyik, M.F., ve Hofloğlu, S. (2005). Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Fusidik Asid Direnci *Klinik Dergisi*, 18(3), 114-116.
- 203.Yiğit, N., Aktaş, A.E. ve Doğruman Al, F. (2008). Klinik örneklerden izole edilen stafilokokların metisilin, fusidik asit ve mupirosin direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 65(1), 17-23.
- 204.Cookson, B.D. (1998). The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *J Antimicrob Chemother*, 41(1), 11-8.
- 205.Çıkman, A., Gündem, N.S., Karakeçili, F., Korkmaz, E. ve Çıkman, Ö. (2012). Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 26(3), 131-136.

EK-1



T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 33216249-604.01.02-E.15061
Konu : Etik Kurul Kararı

27/03/2017

Sayın Taha SELÇUK
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Öğrencisi

Üniversitemiz Etik Kurul Başkanlığının 22/03/2017 tarih ve 2 sayılı oturumunda alınan 2/03 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ
Klinik Etik Kurul Başkanı

KARAR:02/03

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Taha SELÇUK'a ait "*Staphylococcus aureus* İzolatlarında Antibiyotik Duyarlılığının Belirlenmesi" konulu çalışması görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen Yüksek Lisans Öğrencisinin değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ tarafından 27.03.2017 tarihinde e-imzalanmıştır.

Adresimizi <http://cs.erzincan.edu.tr> adresinden Üniversitemiz Tıp Fakültesi Dekanlığı Başkanlığı Makamına bildirebilirsiniz.

Telefon : 0 (446) 224 18 18-31037 Belge Geçer: 0 (446) 224 18 19 Ayrıntılı Bilgi İçin: S.GUL Dahili:31037

ÖZGEÇMİŞ

14.05.1989 tarihinde Erzincan'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzincan'da tamamladı. 2011 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 2011 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı Erzincan İl Sağlık Müdürlüğü Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde eczacı olarak göreve başladı. Halen aynı kurumda eczacı olarak görevini sürdürmektedir.

