

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

ÇEŞİTLİ KLİNİK MATERYALLERDEN İZOLE EDİLEN
METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)
SUŞLARINDA VANKOMİSİNİN İNVİTRO AKTİVİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Meral GÜLBENAT ŞİMŞEK

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN

ELAZIĞ
2012

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden “Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini bizlerle sürekli paylaşan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan AKBULUT, Prof. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ ve tezimin hazırlanma aşamasında bana vakit ayıran sayın hocam Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN'e teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasıma başladığım ilk iki yıl anabilim dalımızda bulunan fakat çeşitli nedenlerden dolayı aramızdan ayrılmak zorunda kalan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. S.Sırrı KILIÇ, Prof. Dr. Ahmet KALKAN ve Doç. Dr. İlhami ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım kıdemlilerim Uzm. Dr. Nuran İNCİ, Uzm. Dr. Mehmet ÇABALAK, Uzm. Dr. Arzu ŞENOL, Uzm. Dr. Gülden ESER KARLIDAĞ, Uzm. Dr. Özlem ÇAĞAŞAR, Uzm. Dr. Şafak ÖZER BALİN, Uzm. Dr. Kürşat KARADABAN, Uzm. Dr. Necmettin YILDIRIM, Uzm. Dr. Müge ÖZGÜLER'e ve beraber çalışmakta olduğum Dr. Ayşe SAĞMAK TARTAR, Dr. Yasemin KIRIK, Dr. Derya BESLENTİ, Dr. Birhan AKBAYIR ve Dr. Sümeyye SELİM KARA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan kliniğimizde görev yapan hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma ve klinik sekreterimize teşekkür ederim. Bir dönem kliniğimizde beraber çalıştığımız ancak farklı sebeplerden dolayı aramızdan ayrılmış olan hemşire hanımlara teşekkür ederim. Tez çalışmama yardımcı olan sayın Mustafa ŞEKER'e teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan uzmanlık eğitimim süresince en büyük desteği gördüğüm, oğluma anne ve babalık yapan haklarımı asla ödeyemeyeceğim; canım babam Hüseyin GÜLBENAT, canım annem Saime GÜLBENAT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Canım ablacığım Esen GÜNEŞ'e, benden ve oğlumdan ilgisini esirgemeyen canım abim Önder GÜLBENAT, canım kardeşim Eser GÜLBENAT ve Deniz GÜLBENAT'a teşekkür ederim.

Her zaman bana destek olan, her türlü fedakarlıkta bulunan, canım eşim Enver Erdal ŞİMŞEK'e, en büyük desteğim, sevme ve sevilme kaynağım, bir tanecik canım oğlum Özgür Savaş ŞİMŞEK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli etkenlerinden olup bir çok hastanede endemik hale gelmiştir. Haziran 2002'de Amerika Birleşik Devletleri'de ilk vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* (VRSA) suşunun izole edilmesi, gelecekte bu dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların önemli bir problem olacağını göstermesi açısından önemlidir. 2002 tarihinden itibaren günümüze kadar 13 VRSA suşu bildirilmiştir.

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde riskli hasta gruplarının olduğu yoğun bakım ünitesi başta olmak üzere diğer klinik ve poliklinik hastalarının klinik örneklerinden izole edilen MRSA suşlarında mikrodilüsyon broth yöntemi ile vankomisin in-vitro aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır. Klinik izolatların tanımlanması, MRSA'nın tanımlanması ve vankomisin MIC değerinin belirlenmesi Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre yapıldı.

Enfeksiyonu etkeni toplam 104 MRSA suşu tespit edildi. MRSA tespit edilen hastaların 56'sı bayan, 48'si erkekti. Suşların 33'ü (%31,7) Anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinden, 14'ü (%13,5) Enfeksiyon hastalıkları kliniğinden, 7'si (%6,7) plastik cerrahi kliniğinden izole edildi. İzole edilen MRSA suşlarında mikrodilüsyon broth yöntemi ile tüm suşlar vankomisine duyarlı bulundu. Suşların 14'ünde (%13,5) vankomisin MIC değeri 0.125 µg /mL, 21'inde (%20,2) 0.25 µg /mL, 52'sinde (%50) 0.5 µg /mL, 11'inde (%10,6) 1 µg /mL ve 6'sında (%5,8) ise 2 µg /mL bulundu. Öncesinde vankomisin kullanımı olan hastalarda artmış vankomisin MIC değerleri dikkati çekti.

MRSA'ların etken olduğu enfeksiyonların artışı ve birçok antibiyotiğe dirençli olmaları nedeniyle MRSA'larla oluşan enfeksiyonlarda tek tedavi seçeneği olarak çoğu kez vankomisin kullanılmaktadır. Vankomisin sık kullanılması sonucu, *S. aureus* kökenlerinde vankomisine karşı artmış MIC düzeyleri duyarlılık sınırları içinde bulunsa dahi tedavide başarısızlıklar görülmektedir. Giderek artan sıklıkta bildirilmeye başlanan h-VISA, VISA ve VRSA suşları ülkemizde de yakın gelecekte görülecek direnç gelişiminin ilk uyarılarını vermektedir. Bu nedenle vankomisin kullanımında dikkatli davranılması, endikasyon dışı kullanılmasının kısıtlanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmesi gereklidir.

Anahtar kelime: MRSA, Vankomisin, Minimum inhibitör konsantrasyon

ABSTRACT
INVESTIGATION OF INVITRO ACTIVITY OF VANCOMYCIN AGAINST
METICILLIN RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)
STRAINS ISOLATED FROM VARIOUS CLINICAL MATERIALS

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), are important factors of nosocomial infections have become endemic in many hospitals. Since first vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) strains isolated from the United States of America, the infections with resistant bacteria would be indicated an important problem in the future. 13 MRSA strains have been reported from 2002 to the present day.

In the present study, it was aimed to to investigate the in-vitro activity of vancomycin with microdilution broth method for MRSA strains isolated from clinical specimens in patients of intensive care unit and other clinic and outpatient. The MIC values of vancomycin, the definition of clinical isolates and MRSA were performed according to CLSI criteria.

A total of 104 MRSA strains as infectious agent were detected. Distribution of MRSA strains were as follows: 33 (31.7%) reanimation intensive care unit, 14 (13.5%) infectious diseases clinic and 7 (6.7%) plastic surgery clinic. All of the MRSA isolates were found susceptible to vancomycin with microdilution broth method. The MIC values were determined as 0.125 µg /mL for 14 (13.5%)strains, 0.25 µg /mL for 21 (20.2%), 0.5 µg /mL for 52 (50%), 1 µg /mL for 11 (10,6%) and 2 µg /mL for 6 (5,8%) strains. Increased vancomycin MIC values were noted in patients with a history of prior use of vancomycin

Vancomycin is often used as the only treatment option for infections caused by MRSA because of increase in the infections with MRSA and resistant with many antibiotics. As a result of the frequent use of vancomycin, increased MIC values of *S. aureus* strains leads to failures of treatment although within the limits of sensitivity. Heteroresistance-VISA, VISA and MRSA strains which reported increasing frequency suggests that resistance may develop in our country in the near future. Because of that, inappropriate vancomycin using should be avoided and infection control measures should be taken.

Key Words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin, Minimum inhibitory concentration

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Tarihçe	3
1.1.2. Genel Özellikler	4
1.1.3. Morfoloji, Boyanma ve Biyokimyasal Özellikler	4
1.1.4. Stafilocokların Virulans ve Patojeniteleri	6
1.1.4.1. Kapsül	6
1.1.4.2. Genom	6
1.1.4.3. Hücre Duvarı	6
1.1.4.4. Yüzey Proteinleri	8
1.1.4.5. Enzimler	9
1.1.4.5.1. Katalaz	9
1.1.4.5.2. Koagülaz	9
1.1.4.5.3. Hyalüronidaz	9
1.1.4.5.4. Stafilokinaz	10
1.1.4.5.5. Deoksiribonükleaz (DNase)	10
1.1.4.5.6. Lipaz	10
1.1.4.5.7. Penisilinaz (β -Laktamaz)	10
1.1.4.6. Toksinleri	10

1.1.4.6.1 Sitolitik toksinler	11
1.1.4.6.1.1. Alfa toksin	11
1.1.4.6.1.2. Beta toksin	11
1.1.4.6.1.3. Gama toksin	11
1.1.4.6.1.4. Delta toksin	11
1.1.4.6.2 Lökosidin	12
1.1.4.6.3 Enterotoksinler	12
1.1.4.6.4 Eksfoliyatif toksin (Eksfoliyatin)	12
1.1.4.6.5. Toksik şok sendrom toksini-1 (TSST-1)	13
1.1.5. Patogenez	13
1.1.6. Epidemiyoloji	14
1.1.7. <i>Staphylococcus aureus</i> 'un Neden Olduğu Hastalıklar	14
1.1.7.1. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	15
1.1.7.2. Toksinlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Enfeksiyonlar	17
1.1.7.2.1 Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu	17
1.1.7.2.2 Toksik Şok Sendromu	17
1.1.7.2.3 Stafilokokal Besin Zehirlenmesi	18
1.1.7.3. Stafilokokların Yayılımı ile Oluşan Enfeksiyonlar	18
1.1.7.3.1 Bakteriyemi	18
1.1.7.3.2 Endokardit	19
1.1.7.3.3 Solunum Sistemi Enfeksiyonları	20
1.1.7.3.4. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları	20
1.1.7.3.5. Üriner Sistem Enfeksiyonları	21
1.1.8. Antibiyotik Direnci	21
1.1.8.1. Stafilokoklarda Glikopeptid Dışı Antibiyotiklere Karşı Direnç	22
1.1.8.1.1. β -Laktamlara Direnç	22
1.1.8.1.2. Aminoglikozidlere Karşı Direnç	22
1.1.8.1.3. Kloramfenikol Direnci	23
1.1.8.1.4. Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin B (MLSB) Direnci	23
1.1.8.1.5. Tetrasiklin Direnci	23
1.1.8.1.6. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç	24

1.1.8.1.7. Rifampin Direnci	24
1.1.8.2. Metisilin Direnci	25
1.1.8.3. Stafilokoklarda Glikopeptid Direnci	28
1.1.8.4. Oksazolidinon Direnci (Linezolid-Eperozolid)	29
1.1.8.5. Streptogramin Direnci (Kinopristin/Dalfopristin)	30
1.1.8.6. Daptomisin Direnci	30
2. GEREÇ ve YÖNTEM	32
2.1. Bakteri İdentifikasyonu	32
2.2. İdentifikasyonda Kullanılan Testler	34
2.3. Suşların Saklanması	35
2.4. Antimikrobiyal duyarlılık testi	35
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	37
3. BULGULAR	38
4.TARTIŞMA	42
5. KAYNAKLAR	47
6. ÖZGEÇMİŞ	62

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. <i>S. aureus</i> 'un bazı yüzey proteinleri	8
Tablo 2. İzole Edilen Örneklerin Kliniklere Göre Dağılımı	38
Tablo 3. MRSA'nın İzole Edildiği Materyaller	39
Tablo 4. MRSA Tespit Edilen Hastaların Altta Yatan Hastalıkları	40
Tablo 5. MRSA Tespit Edilen Hastaların Klinik Tanıları	40
Tablo 6. Vankomisin Kullanımıyla MIC düzeyi Arasındaki İlişki	41
Tablo 7. Vankomisin kullanımıyla MIC düzeyi yükselişi arasındaki ilişki	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Peptidoglikan tabakanın şematik yapısı.	7
Şekil 2. <i>S. aureus</i> 'un çikolatamsı besi yerinde üremesi	32
Şekil 3. <i>S. aureus</i> 'un kanlı besi yerinde üremesi	34
Şekil 4. Disk difüzyon testi ile oxacilin direnci	36
Şekil 5. Mikrodilüsyon broth yöntemiyle vankomisin duyarlılık sonuçları	37

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BORSA	: Borderline resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CO₂	: Karbondioksit
CRF	: Koagülase Reacting Faktör
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNAz	: Deoksiribonükleaz
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asit
ETA	: Endotrakeal aspirat
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HIV	: Human İmmunodeficiency virus
HK	: Hastane kökenli
HT	: Hipertansiyon
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MİC	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MLS	: Makrolit-linkozamid-streptogramin
MLSB	: Makrolit-linkozamid-streptogramin B
MODSA	: Modified resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	: Metisilin rezistans <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisilin sensitif <i>Staphylococcus aureus</i>
NAG	: N-asetil glikozamin
NAM	: N-asetil muramik asit
PBP	: Penisilin bağlayan protein
PCR	: Polimerase Chain Reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
PVL	: Panton-valentin lökositidin
RNA	: Ribonükleik asit
SCC	: Staphylococcal cassette chromosome
SHDS	: Stafilokokal Haşlanmış Deri sendromu

SVH	: Serebro vasküler hastalık
TK	: Toplum kökenli
TŞS	: Toksik Şok sendromu
TŞST	: Toksik Şok sendromu toksini
VISA	: Vankomisine orta derecede dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	: Vankomisine dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

Stafilokoklar, insanların normal florasında bulunmakla birlikte ciddi enfeksiyona da neden olabilen bakterilerdir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), hastane kaynaklı infeksiyonların en önemli etkenlerinden birisi olup birçok hastanede endemik hale gelmiştir. Günümüzde de nozokomiyal patojenler arasında öneminin giderek artması ve çoklu antibiyotik direncine bağlı tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle dünya tıp gündeminin başlarında yer almaktadır.

MRSA ilk olarak tespit edildiği 1961 yılından bugüne kadar hastane enfeksiyonları etkenleri arasında önemli morbidite ve mortalite nedeni olmuştur (1). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere MRSA enfeksiyonları giderek artan oranlarda rapor edilmeye başlanmıştır (2,3). Günümüzde MRSA prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde MRSA prevalansı %1'in altında iken, Güney Avrupa ülkelerinde, Amerika'da ve bazı Asya ülkelerinde bu oran %50'lere ulaşmıştır. Bu oran Amerika Birleşik Devletleri (ABD) yoğun bakım ünitelerinde ise %60'ları aşmıştır (4,5). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de MRSA'lar dirençli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (6). Virülansı yüksek bir mikroorganizma olan *S. aureus* cerrahi alan enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, pnömoni, osteomyelit, septik artrit ve endokardit gibi birçok enfeksiyona neden olurlar. Penisilin tedaviye girdiği 1945'ten itibaren *S. aureus* suşlarında β -laktamaza bağlı penisilin direnci 5 yıl içinde % 50'ye çıkmıştır. Bugün bu direnç % 95'in üstündedir (7-10). Metisilin (2,6-dimetoksifenilpenisilin), stafilokokal β laktamaz enziminin hidrolizine dirençli penisilin grubu antibiyotikler içerisinde ilk elde edilen ve ilk klinik kullanıma girendir. 1960 yılında metisilin kullanıma girmesi ile birlikte bir yıl içinde metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları saptanmaya başlanmış ve 1980'li yıllardan sonra tüm dünyada hastane enfeksiyonu etkenleri arasında önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır. MRSA'larda seftabiprol hariç tüm betalaktam yapısındaki antibiyotiklere ve aynı zamanda diğer grup antibiyotiklere çoklu ilaç direnci görüldüğünden, bu etkenlerle oluşan ağır enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler glikopeptid antibiyotiklerdir. Bir glikopeptid antibiyotik olan vankomisin ilk kez 1956 yılında Endonezya ve Hindistan

topraklarından alınan örneklerden üretilen *Streptomyces orientalis*'ten izole edilmiştir. İzolasyonundan çok kısa bir süre sonra 1956 yılında pürifiye edilerek klinik kullanıma girmiştir. İlk yıllarda kullanılan preparatların saf olmaması ve yan etkilerin sıklığı nedeniyle metisilin kullanıma girdikten sonra önemini yitirmiş, ancak ilk kez 1961'de metisiline dirençli bir *Staphylococcus aureus* izolatının bildirilmesi ve 1982 yılından beri giderek artan MRSA enfeksiyonlarının ortaya çıkmasıyla birlikte yeniden önem kazanmıştır (11).

Vankomisin kullanılması ile *S. aureus* suşlarında korkulan ve beklenen 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 (12-14). Haziran 2002'de ise Amerika Birleşik Devletleri'nin Michigan eyaletinden, 40 yaşında diyalize giren bir erkek hastanın kateter ucundan ilk vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* (VRSA) suşunun izole edilmesi, gelecekte bu dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların önemli bir problem haline gelebileceğini göstermesi açısından önemlidir (15). VRSA'nın ilk izole edildiği 2002 tarihinden itibaren günümüze kadar 13 VRSA suşu bildirilmiştir (16,17). Bunlardan 11'i ABD'den ikisi ise İran ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Bu olguların hepsinde PCR ile vanA geni gösterilmiştir (18).

MRSA suşları, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarında bulunmayan, β -laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren penisilin bağlayan protein 2a veya 2' (PBP2a) olarak adlandırılan bir protein üretmektedir. Bu protein, kromozomal bir gen olan *mecA* geni tarafından kodlanır. Metisiline dirençli stafilokoklara hastanelerde yatan hastalarda, toplumdakilere oranla daha sık rastlanır. Uzun süreli hospitalizasyon, ileri yaş, altta yatan ciddi hastalıklar, önceden antibiyotik kullanımı ve en önemlisi girişimsel işlemler bu bakterilerle gelişen enfeksiyonlar için başlıca risk faktörleridir (19-23).

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarının etken olduğu enfeksiyonların morbidite ve mortalitesinin yüksek olması ve yüksek ek maliyet başta MRSA olmak üzere, çoğul antimikrobiyal dirençli stafilokokların prevalansının hemen her ülkede izlenmesine ve konuya ilişkin çok merkezli çalışma programlarının düzenlenmesine neden olmuştur.

Ülkemizde antibiyotik kullanımında ciddi sorunlar yaşandığı bir gerçektir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımları antibiyotiklere direnç gelişiminde başlıca faktördür. VISA ve VRSA suşları ülkemizde de yakın bir gelecekte görülecek direnç gelişiminin ilk uyarılarını vermektedir.

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde riskli hasta gruplarının olduğu yoğun bakım ünitesi başta olmak üzere diğer klinik ve poliklinik hastalarının klinik örneklerinden izole edilen MRSA suşlarında mikrodilüsyon broth yöntemi ile vankomisin in-vitro aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları; gelecek için bir tehdit gibi görünen, günümüzde nozokomiyal patojenler arasında önemi giderek artan ve çoklu antibiyotik direncine bağlı tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu VISA ve VRSA suşlarının sıklığının tespitine ve akılcı antibiyotik kullanımı politikalarının geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tarihçe

Stafilokoklar ilk kez 1878'de Robert Koch tarafından tanımlanmış, 1880'de Pasteur sıvı besiyerinde üretmiş ve 1881'de İskoçyalı cerrah Alexander Ogston, fare ve kobaylar için patojen olduğunu vurgulamıştır. Staphylococcus terimi Grekçe staphyle (üzüm salkımı) tabirinden türetilmiştir ve karakteristik kümelenmeler yaptıklarından dolayı Alexander Ogston tarafından seçilmiştir (1). Rosenbach, 1884'te beyaz renkli kolonileri *Staphylococcus albus*, sarı-portakal renkli kolonileri ise *S. aureus* olarak isimlendirmiştir (24). Sonradan stafilokoklar, pek çok alt gruba ayrılmıştır. Ancak, infeksiyon etkeni olarak çoğunlukla *S. aureus* izole edildiği için çalışmalar daha çok bu bakteri üzerinde yoğunlaşmış ve bunun dışında kalan stafilokok alt grupları genel bir isimlendirmeye koagulaz negatif stafilokok (KNS) olarak adlandırılmışlardır.

Bakteriler ve diğer patojen mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan etkili ajanların keşfi modern tıbbın en önemli gelişmelerinden biri olmuştur. Modern kemoterapi çağı 1936 yılında sülfonamidlerin ve 1940'lı yılların başlangıcında penisilinlerin keşfi ve klinik kullanıma girmesiyle başladı. Ancak 1944'ten itibaren penisilinazın üretilmesiyle meydana gelen penisilin

direnci gittikçe artarak 1966–1967 yıllarında %80'e kadar ulaşmıştır (25). Metisilin 1961 yılında kullanılmaya başlanmasıyla kısa sürede bu antibiyotiğe de direnç gelişmiştir. MRSA suşları 1970'li yıllardan beri yaygın olarak tespit edilmeye başlanmış ve bu bakteriler; penisilinaza dirençli (antistafilokoksik) penisilinler olarak bilinen metisilin, nafsilin, oksasilin gibi ilaçlarla beraber başka ilaç gruplarına da direnç göstermeye başlamışlardır (26). 1980'li yılların başlarından itibaren hastanelerde sporadik MRSA suşlarının izolasyonu artmış ve 1982 yılının başında hastane infeksiyonu etkeni olan epidemik MRSA suşları ortaya çıkmıştır (27). Günümüzde MRSA suşlarında glikopeptidlere karşı minimum inhibisyon konsantrasyon (MİC) değerlerindeki artıştan da bahsedilmektedir (28).

1.1.2. Genel Özellikler

Stafilokoklar doğada oldukça yaygın olarak bulunmaktadırlar. Genellikle insan ve hayvanların deri ve mukozalarında bulunurlar. Normal vücut florasında yer almalarına rağmen gerekli şartların oluşması ile basit yüzeysel bir infeksiyondan hayatı tehdit edici ciddi hastalıklar gibi klinik tablolara neden olabilirler (29). İnsanlarda en sık klinik tablo oluşturan türler *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus*' tur (30). *S.aureus*, normal insanların %10-40'ının burun mukozasında kolonize olabilir. *S.epidermidis* ise burun, aksiler, inguinal, perineal bölgeler ile ayak parmaklarında ve daha az olarak derinin diğer kısımlarında yerleşme eğilimindedir. *S.saprophyticus* deriden çok ürogenital mukoza epiteline yapışma özelliği gösterdiğinden daha çok bu bölgelerde kolonize olmuştur (31).

1.1.3. Morfoloji, Boyanma ve Biyokimyasal Özellikler

Stafilokoklar Gram pozitif, genellikle üzüm salkımı şeklinde gözlenen topluluklar oluşturmuş kok morfolojisinde, sporsuz, hareketsiz, 0.5-1.7 µm çapında olan aerop ve fakültatif anaerop, oksidaz negatif, katalaz pozitif bakterilerdir. *S. aureus subs. anaerobius* ve *S. saccharolyticus* türleri diğer türlerin aksine anaerob ortamlarda ürer ve çoğunlukla katalaz negatiftirler. Tekli, ikili, dördü hücreler halinde bulunabilirler, üç veya dört hücreden oluşan kısa zincirler oluşturabilirler. Stafilokokların, sporsuz olmalarına rağmen kuruluğa dayanıklılıkları fazladır. Genellikle kapsülsüz olmalarına rağmen nadiren kısıtlı bir kapsül formasyonu

oluşturabilirler. En tipik üremeleri kanlı agardadır. Optimal üreme ısıları 30-37 °C ve pH değerleri de 7-7.5'tir (1). Pigment oluşumu için en ideal ısı 20-25 °C'dir. G+C oranı %39'dur (32). Kolonileri; yuvarlak, düzgün, kabarık, mat, S tipinde olup; *S. aureus* kökenlerinin çoğunda sarı pigment ve beta hemoliz görülür. Bu hemoliz; koyun, insan veya at kanlı agarda ortaya çıkabilir ve uzun süreli inkübasyonlarda daha belirgin hale gelir. Ancak anaerobik ortamda ve sıvı besiyerinde pigment oluşumu gözlenmemektedir.

Stafilokoklar, % 10 ve daha az NaCl içeren basit besiyerlerinde üreyebilirler. Başta glikoz olmak üzere birçok karbonhidratı fermentatif olarak parçalar ve son ürün olarak laktik asit meydana getirirler. Gaz oluşturmazlar. Basitrasın, furazolidon ve lizostafine duyarlı, lizozime dirençlidirler (1). Eritromisin varlığında gliserolden asit oluşturabilmektedirler (30). Mannitole etkileri değişken olup özellikle *S. aureus* bu şekere etkilidir. *S. aureus* mannitolü parçalayarak asit oluşturur. Karbonhidratlardan trehaloz, mannoz, maltoz, sükroz ve laktozu parçalar; ksiloz, sellobioz, arabinoz ve rafinozu parçalamaz. Nitratları nitritlere indirger (29,30,33). *S. saprophyticus* da novobiyosine dirençli olması ile diğer stafilokoklardan ayrılır (34).

Bazı türler hariç bütün stafilokoklarda katalaz testi pozitifdir. Katalaz testi; lam üzerinde %3'lük H₂O₂ ile mikroorganizmanın karşılaştırılması sonucu, hızlı bir şekilde gaz çıkışını gösteren köpürmenin gözlenmesine dayanmaktadır (30).

Stafilokoklardan sadece *S.aureus* koagülaz enzimi salgılar ve bu özellik tür ayrımında önemli rol oynar. Koagülaz enzimi plazmada bulunan protrombini aktive ederek trombin ve fibrin oluşumuna yol açar. Bu özellikten faydalanılarak insan veya tavşan plazması ile tüpte veya lam üzerinde yapılan koagülaz testleri geliştirilmiştir. Lam deneyi ile stafilokokların yüzeylerinde bağlı halde bulunan koagülaz saptanmaktadır. Hemen hemen bütün *S. aureus* suşlarında bağlı koagülaz pozitifdir. Lam koagülaz deneyi negatif olan suşlara mutlaka tüp koagülaz testi yapılmalıdır. Çünkü bağlı koagülaz üretmeyen suşlar serbest koagülaz üretebilmekte ve tüp koagülaz testi ile bu serbest koagülaz saptanabilmektedir. Tüpte uygulanan test halen *S.aureus*'un belirlenmesi için en güvenilir testtir (35,36). Nadiren bazı *S. aureus* suşları koagülaz negatif olabilmektedir. Böyle durumlarda diğer ayırt edici testler oldukça yardımcı olabilmektedir ki, bunlardan birisi DNAz testidir. *S. aureus* hem

DNAz, hem de *nuc* geni tarafından kodlanan termostabil nükleaz üretebilmektedir (29).

1.1.4. Stafilokokların Virulans ve Patojeniteleri

S.aureus türü en yüksek virulansa sahip olan stafilokok türüdür. Ancak infeksiyon olup olmaması mikroorganizmanın virulansı ile konak savunma sisteminin oluşturacakları dengeye bağlıdır. Stafilokokların virulansında rol oynayan faktörler kapsül, hücre duvar yapıları, yüzey proteinleri, enzimler ve toksinleridir.

1.1.4.1. Kapsül

Genellikle kapsülsüz olmakla birlikte nadiren kısıtlı bir kapsül formasyonu oluşturabilirler. *S.aureus*'ların çoğunun kökeninde polisakkarit yapıda bir mikrokapsül yer almaktadır. Bu yapı, bakteriyi fagositozdan korur, mitojenle karşılaşmasından sonraki mononükleer hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder ve konak hücreleri ile sentetik materyallere yapışmasını sağlar. Bugüne kadar tanımlanan 11 kapsüller serotip içinde insan infeksiyonlarının % 75'inden sorumlu olanlar tip 8 ve 5'tir (29,22,37,38).

1.1.4.2. Genom

Bakteri genomu; profajlar, plazmidler ve 2800 baz çiftli sirküler bir kromozomdan oluşur. Antibiyotik direnci ve bakteri virülansından sorumlu olan genler bu kromozom veya ekstrakromozomal yapılar üzerinde bulunabilir (37).

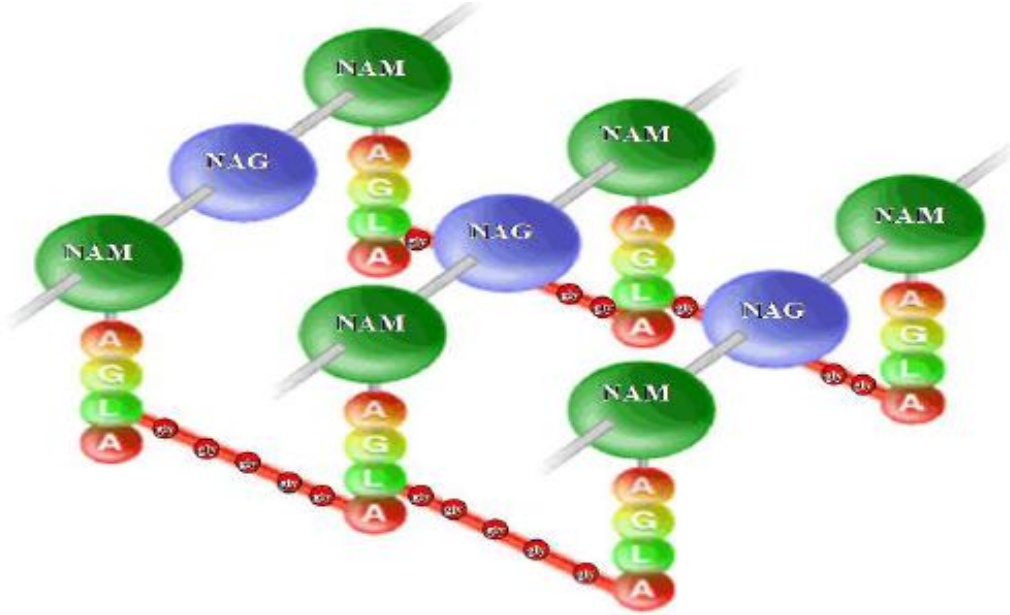
1.1.4.3. Hücre Duvarı

S. aureus'un hücre duvarı 3 bölümden oluşmaktadır:

- 1- Peptidoglikan tabaka
- 2- Teikoik asit
- 3- Protein A ve diğer yüzey proteinleri

Peptidoglikan; birden fazla tabakadan oluşmuş dayanıklı ve kompleks bir yapıdır. Sitoplazmik membranın dışında yer alır, bakteriye şeklini verir ve ozmotik basınçtan korur. Diğer gram pozitif bakterilerdeki gibi stafilokokların da hücre duvarının kuru ağırlıklarının yaklaşık %50'sini peptidoglikan tabaka meydana getirmektedir. Çok sayıdaki çapraz bağ içeriği, hücre duvarının sağlamlığını artırarak

konak savunmasına katkı yapar ve farklı fiziksel koşullara karşı koyabilmesini ve canlı kalabilmesini sağlar (39). Peptidoglikan yapısını oluşturan polisakkarit iskelet; birbirine $\beta(1-4)$ bağlarıyla bağlı, tekrarlayan N-Asetil Glikozamin (NAG) ve N-Asetil Muramik asit (NAM) birimlerinden oluşmaktadır (29). NAM'a bağlı D ve L aminoasitlerden oluşmuş tetrapeptid zincir L-alanin, D-glutamin, L-lizin ve D-alaninden oluşmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Peptidoglikan tabakanının şematik yapısı. NAM; N-asetil muramik asit, NAG; Nasetil glikozamin A; Alanin, G;Glutamat, L;Lizin, gly; Glisin. (40 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir)

Bu tabaka insanlarda Gram negatif bakterilerin endotoksinlerine benzer bir aktivite göstermektedir. Yani makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, kompleman aktivasyonuna neden olur ve trombosit agregasyonuna yol açar. Bunun yanında monositlerden interlökin-1 salınımını uyararak polimorfonükleer lökositlerin infeksiyon bölgesine toplanmalarına ve neticesinde apse oluşumuna da neden olur.

Hücre duvarı ağırlığının %50'ye yakın bir kısmını oluşturan ikinci kısmı teikoik asittir. Ribitol teikoik asit ve lipoteikoik asit olmak üzere iki tiptir. Ribitol teikoik asit hücre duvarından uzanır. Lipoteikoik asit ise hücre membranından uzanır. Hücre duvarında aktif enzimlerin ve diğer proteinlerin bağlandığı yer olarak *S. aureus*'un metabolizmasında oldukça önemli fizyolojik görevleri vardır. Bununla birlikte teikoik asidin stafilokok infeksiyonlarının patogeneizde ve immün sistemin aktive olmasındaki direkt rolü tam olarak aydınlatılmış değildir (29,41).

Sadece *S. aureus*'ta bulunan Protein A, peptidoglikan yapının en dışında bulunan hücre duvarı bileşenidir. Yüzey proteinlerinin bir prototipi olan protein A, hücre duvarının yaklaşık %7'sini oluşturur. En önemli özelliği, IgG3 dışındaki tüm IgG ve IgA2 ile bazı IgM'lerin Fc reseptörleri ile birleşebilmesidir (29). Bu şekilde bakteriyi fagositoza karşı korumaktadır. Ayrıca hücre dışına salgılanan protein A aynı reseptörlere de bağlanarak komplemanın aktive olmasına neden olur (29,32,41).

1.1.4.4. Yüzey Proteinleri

Protein A'dan başka birçok yüzey proteini de virulansta rol oynar. Elastin, kollajen ve fibronektin bağlayan proteinler ile clumping faktör, kimyasal yapıları ve hücre duvar yerleşimleri birbirine benzeyen stafilokoksik yüzey proteinleridir. Bu proteinler bakterilerin konak dokularında kolonize olmasında en önemli faktörlerdir (Tablo 1).

Tablo 1. *S. aureus* 'un bazı yüzey proteinleri

Gen	Protein	Fonksiyon	İnfeksiyondaki rolü
<i>Spa</i>	Protein A	Antikorların Fc parçasına bağlanır	Deneyisel sepsis
<i>clf A</i>	Kümeleştirici faktör	Fibrinojene bağlanma	Deneyisel osteoartrit
<i>clf B</i>	Kümeleştirici faktör	Fibrinojene bağlanma	Deneyisel osteoartrit
<i>cna</i>	Kollajen bağlayan protein	Kollajene bağlanma	Deneyisel osteoartrit
<i>fna</i>	Fibronektin bağlayan protein	Fibronektine bağlanma	Deneyisel endokardit
<i>fnb</i>	Fibronektin bağlayan protein	Fibronektine bağlanma	İnvazyon
<i>sdr C</i>	Serin-aspartat tekrar proteini	Fibronektine bağlanma	-
<i>sdr D</i>	Serin-aspartat tekrar proteini	Muhtemelen fibrinojene bağlanır	-
<i>sdr E</i>	Serin-aspartat tekrar proteini	Muhtemelen fibrinojene bağlanır	-
<i>pls</i>	Plazmine duyarlı protein	Nazal mukoza hücrelerine bağlanma	Nazal mukozada kolonizasyon
<i>fmt B</i>	Metisiline direncini etkileyen protein	Muhtemelen hücre duvarı yapısında rol oynar	Metisilin direncinin ortaya çıkmasına katkı sağlar
<i>sas A</i>	Protein A yüzey proteini	Bilinmiyor	-
<i>sas B</i>	Protein B yüzey proteini	Bilinmiyor	-
<i>sas C</i>	Protein C yüzey proteini	Bilinmiyor	-
<i>sas E</i>	Protein E yüzey proteini	Bilinmiyor	-
<i>sas F</i>	Protein F yüzey proteini	Nazal mukoza hücrelerine bağlanma	İnvaziv hastalıklarla ilişkili
<i>sas G</i>	Protein G yüzey proteini	Bilinmiyor	İnvaziv hastalıklarla ilişkili
<i>sas I</i>	Protein I yüzey proteini	Bilinmiyor	-
<i>sas J</i>	Protein J yüzey proteini	Bilinmiyor	-
<i>sas K</i>	Protein K yüzey proteini	Bilinmiyor	-

1.1.4.5. Enzimler

Stafilokoklar; Katalaz, Koagülaz, Hyaluronidaz, Stafilokinaz, Deoksiribonükleaz (DNaz), Lipaz ve Penisilinaz (β -laktamaz) gibi birçok enzim üretirler. Bu enzimler özellikle stafilokokların komşu dokulara yayılımını kolaylaştırarak infeksiyon patogenezinde rol alırlar (42).

1.1.4.5.1. Katalaz

Bakterilerin, fagositler tarafından hücre içine alındıktan sonra, oluşturulan toksik hidrojen peroksidini yıkarak su ve oksijene dönüşümünü katalizleyen enzimleridir. Mikroorganizmalar, bu enzim sayesinde fagositlerin içinde toksik oksijen radikalleri tarafından öldürülmeye karşı direnç kazanır (43).

1.1.4.5.2. Koagülaz

Ekstrasellüler bir proenzim olan koagülaz, Coagulase-Reactin Factor (CRF) ile birleşerek aktif duruma geçer ve plazmayı pıhtılaştırır. *S. aureus*'un diğer stafilokoklardan ayırımını sağlar. Filtrelerden geçebilen, ısıya dirençli bir enzimdir. Koagülaz pozitif stafilokokların üzerinde oluşan kalın fibrin tabakasının mikroorganizmayı fagositoza karşı koruyarak patojenliğe katkı yaptığı bildirilmiştir. *S. aureus* suşlarında iki tip koagülaz bulunur: Bunlar; fibrinojeni fibrine direkt olarak dönüştüren bağlı koagülaz ve bu dönüşümü serumdaki koagülaz reaktif faktör yardımıyla yapabilen serbest koagülazdır. Serbest koagülaz protein yapısındadır ve proteolitik enzimlerle kolaylıkla inaktive edilir. Bu özelliklere sahip olan stafilokoklar, girdikleri organizmada fibrin bir zırh ile kaplanarak fagositoza karşı korundukları gibi aynı zamanda serumun bakterisit etkisini de önlediklerinden patojenlik kazanmış olurlar. Koagülaz enzimi lamda ve tüpte koagülaz testi olmak üzere 2 şekilde araştırılmaktadır. Her iki test için de EDTA'lı tavşan plazmasının kullanılması önerilmektedir. Lam deneyi ile stafilokokların yüzeylerinde bağlı halde bulunan koagülaz saptanırken tüp koagülaz testi ile de serbest koagülaz saptanabilmektedir. Tüpte uygulanan test halen *S.aureus*'un belirlenmesi için en güvenilir testtir (35,36).

1.1.4.5.3. Hyalüronidaz

Bağ dokusunun asellular matriksindeki asit mukopolisakkaritler olan hyaluronik asidi hidrolize ederek infeksiyonun yayılımını kolaylaştıran enzimlerdir.

‘Yayılma faktörü’ olarak da bilinir. *S. aureus* suşlarının %90’dan fazlası tarafından salgılanır.

1.1.4.5.4. Stafilokinaz

‘Fibrinolizin’ olarak da bilinir. Isıya dirençlidir. Plazminojeni plazmine çevirir. Fibrinolitik etki bu madde aracılığıyla oluşur ve fibrini parçalayarak organizmanın yayılmasına yardımcı olur (34,44).

1.1.4.5.5. Deoksiribonükleaz (DNase)

S. aureus ların % 90-96’sında bulunan DNaz enzimleri endo ve ekzonukleaz aktivitesine sahip, nukleik asitleri 3’ fosfomononukleotidlere parçalayan ısıya dirençli fosfodiesterazlardır.

1.1.4.5.6. Lipaz

S. aureus suşlarının tümü ve KNS’lerin yaklaşık 1/3’ü lipaz enzimi salgırlar. Bu enzim, yağları hidrolize ederek vücudun lipid içeren bölgelerinde bakterilerin yaşamasını ve yüzeyel dokuları invaze ederek fronkül ve karbonkül gibi infeksiyonlar oluşmasına neden olur (1,36,38).

1.1.4.5.7. Penisilinaz (β -Laktamaz)

Penisilin grubu antibiyotiklerdeki β -laktam halkasının hidroksil grubunu parçalayarak etkisiz hale getiren enzimdir. Bunun sonucunda bakteriler hücre duvarı sentezini inhibe eden β -laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençli hale gelirler. Klinik kullanıma girdiği dönemlerde hemen hemen tüm stafilokok kökenleri penisiline duyarlı iken, günümüzde özellikle hastane kaynaklı izolatlarda bu oran %5’in altına düşmüştür. Bu enzimin salgılanmasını sağlayan genler, plazmid ve transpozonlarla aktarılır (44,45).

1.1.4.6. Toksinleri

S. aureus, konak hücre morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen çok sayıda hücre dışına salınan toksin üretebilir. Bunlardan bir kısmı toksik etkilerini enzimatik aktivite ile gösterirken, diğerleri süperantijen özellikleri nedeniyle sitokin salınımını indükler. Ayrıca, bu toksinler sayesinde stafilokoklar yoğun inflamatuvar yanıt olan bölgelerde bile üremelerini sürdürebilirler. Toksinleri şunlardır: Sitolitik toksinler,

Enterotoksinler, Eksfoliyatif Toksin, Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TŞST-1), Panton-Valentin Lökosidin (PVL) (29,30,33,41,46-54).

1.1.4.6.1 Sitolitik toksinler

Stafilokokların salgıladıkları eritrositler ve çeşitli hücreler üzerinde sitolitik, deney hayvanlarında öldürücü nekrotik etkilere sahip olan ekzotoksinlerdir. İyi antijen yapısındaki bu toksinlere karşı organizmada nötralizan antikorlar oluşmaktadır. Bu toksinler dört tiptir:

1.1.4.6.1.1. Alfa toksin

Bu toksin ilk olarak Kraus ve Clairmont tarafından 1900 yılında tanımlanmıştır. *S.aureus* insan suşlarında ana hemolizindir. Hemolitik, dermonekrotik, lizozom parçalayıcı ve doku kültürlerinde sitolitik etkilere sahiptir. Tavşan eritrositleri için hemolitik aktivitesi en fazladır, insan eritrositlerine fazla bir etkisi bulunmamaktadır. İnsan makrofajları ve trombositleri üzerine litik etkisi bulunur, monositlere karşı ise etkisizdir. Dolaşım, kas ve böbrek korteksi dokuları toksine karşı duyarlı olup bu dokularda tahribata yol açarlar.

1.1.4.6.1.2. Beta toksin

İlk kez 1935'te Glenny ve Stevens tarafından tanımlanmıştır. Stafilocok sfingomyelinazıdır. En iyi koyun, daha az olarak insan ve tavşan eritrositlerini eritir. Soğukta ve sfingomyelin üzerine etki ederek eritrositleri eritir.

1.1.4.6.1.3. Gama toksin

1938'de Smith ve Price tarafından tanımlanmış, Möllby Wadström tarafından elde edilmiştir. İnsan, tavşan ve koyun eritrositleri duyarlıdır, at ve kuş eritrositleri dirençlidir. Özellikle stafilocoklara bağlı kemik enfeksiyonlarında kanda bu toksine karşı antikor düzeyinin yüksek bulunması, bu toksinin bu hastalıklarda etkili olduğunu düşündürmektedir.

1.1.4.6.1.4. Delta toksin

Bu toksini 1947'de Williams ve Harper tanımlamıştır. İnsan, tavşan, koyun ve maymun eritrositlerini eritir. Biyolojik etkinliği geniş olup, eritrosit, lökosit, makrofaj, lenfosit ve trombositleri hasara uğratan bir proteindir. Bu sitolitik toksinlerden alfa ve delta toksin, insanlarda hastalık oluşturan *S. aureus* suşlarında en

çok bulunanlardır. *S. aureus* suşlarının %95'inde bunlardan biri, %82'sinde her ikisi birlikte bulunur.

1.1.4.6.2 Lökosidin

S.aureus tarafından oluşturulan bu toksinin polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar üzerine litik etkisi bulunur. Diğer hücreleri etkilemez. Toksin, elektroforetik olarak birbirinden ayrı F (Fast) ve S (Slow) adında iki protein komponentinden meydana gelir. Bu komponentlerden her biri iyi antijen yapısında olup her birinden ayrı toksoid oluştururlar. Hücre zarında potasyum ve diğer katyonlara karşı geçirgenliği artırıcı gözeneklerin açılmasını sağlayarak etkili olurlar (1,24).

1.1.4.6.3 Enterotoksinler

Isıya dirençli, 100°C'ye 30 dakika dayanabilen, polipeptit yapısında maddelerdir. Özellikle yüksek CO₂'li atmosfer ortamında karbohidratlı ve proteinli besiyerlerinde üreyen stafilokoklar tarafından oluşturulurlar. Enterotoksinin A, B, C1, C2, D, E ve F şeklinde yedi immunolojik tipi mevcuttur. *S.aureus* kökenlerinin%35-50'sinin bu toksinleri oluşturabildikleri belirlenmiştir. A ve D besin zehirlenmelerinde, B ise hastane enfeksiyonlarında çok karşılaşılan bir toksindir. Özellikle burun veya nazofarenks portörlerinden oluşan gıda elleyicilerinin kontamine ettiği gıdalar ile besin zehirlenmesi tablolarına yol açarlar. Besin zehirlenmelerinde tablo, stafilokok üremiş ve enterotoksin oluşmuş besinlerin yenmesini izleyen 2-6 saat içerisinde bulantı, kusma ve ishal ile başlar. Semptom ve bulgular genellikle 24 saat içerisinde düzelir. İyileşme tamdır. Enterotoksijenik stafilokok üremesine uygun ortam oluşturan besin maddeleri arasında jambon, patates, dondurulmuş tavuk, süt tozu, yağ, krema ve mayonez sayılabilir. Kusturucu etkileri mide ve barsaklardaki reseptörler vasıtasıyla Nervus vagus ve sempatik sinirler yolu ile kusma merkezine iletilen uyarı ile oluşmaktadır. İshal oluşmaları barsak lümeninden su absorpsiyonunun engellenmesi ve mukozadan barsak boşluğuna sıvı boşalımının artması ile olur (1,55).

1.1.4.6.4 Eksfoliyatif toksin (Eksfoliyatin)

Epidermolitik toksin olarak da bilinen bu toksin, stafilokok enfeksiyonlarının veziküler ve eksfoliyatif deri lezyonlarından sorumludur. Antijenik ve biyokimyasal

yapıları açısından en az iki farklı eksfoliyatin bulunduğu belirlenmiştir. A tipi, kromozomal, B tipi plazmide bağlı genler tarafından oluşturulur (53).

1.1.4.6.5. Toksik şok sendrom toksini-1 (TSST-1)

Toksik şok sendromunda yer alan stafilokokların büyük bir kısmı faj-1 grubundan 29 ve 52 tiplerindedir. Bu özgül toksini sağlayan *S.aureus* suşlarının hastane kaynaklı olabileceği bildirilmektedir (24,53).

1.1.5. Patogenez

Stafilokoklar; daha önceden kolonize olmuş hastalarda infeksiyon oluşturduğu gibi kolonize sağlık personelinin hastalara teması ile de infeksiyona neden olabilirler. Bakterinin konağa yapışması (adherans), anatomik bariyerlerden girişi, fagositik hücrelerin inaktivasyonu, konağın hümoral savunmasının baskılanması ve toksinlerin salgılanması infeksiyon patogenezinde önemli rol oynar (56).

Mikroorganizmanın sayısı ve virülansı, insanın bağışıklık sisteminin durumu, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması infeksiyon oluşumunu etkileyen faktörlerdir. Yanık ve travma hazırlayıcı faktörlerdir. *S.aureus*, infekte ettiği bölgede hızla kolonize olabilen bir bakteridir. Aynı zamanda deri ve mukozadaki minör çatlaklardan invaze olarak konak savunma mekanizmalarının çoğundan kendini korumasını sağlayan biyokimyasal mekanizmalara da sahiptir. Bundan dolayı dolaşım sistemine girdiğinde, bakteriyel endokardit ve yaygın metastatik abselere neden olabilmektedir. Burunda stafilokok taşıyanlar önemli infeksiyon kaynağıdır. Bakteri, hava yolu ve temasla da bulaşabilir (32). *S.aureus*; yüksek virülansı, çevresel koşullara üstün adaptasyon yeteneği ve antibiyotiklere çok çabuk direnç geliştirebilmesi ile stafilokok türleri arasında özel bir yere sahiptir. Yeni geliştirilen antibiyotiklere bile oldukça hızlı ve etkin direnç mekanizmaları geliştirerek hastane infeksiyonlarının başta gelen etkenlerinden olmaktadır (33).

Folikülit ve fronkül gibi basit yüzeysel infeksiyonlardan, derin yerleşimli, hayatı tehdit eden abseler, pnömoni, osteomyelit, sepsis ve endokardit gibi yaygın ve ciddi seyreden çok çeşitli infeksiyonlara neden olmakta, ayrıca ekzotoksinleri sayesinde yerleştiği bölgeden uzak sistemleri de etkileyebilmektedir (41).

İnsanlardaki stafilokok infeksiyonlarında *S. aureus* öncelikli patojen olarak yer alır. Bundan başka deri ve mukozaların normal flora bakterileri olarak kabul edilen *S.epidermidis* ve *S. saprophyticus* gibi KNS'lar da infeksiyon tablosu oluştururlar (31). Bu bakteriler fırsatçıdırlar ve konak organizmanın uygun koşullarında infeksiyon oluştururlar. Bu grup içinde en sık (%70–80) izole edilen tür olan *S. epidermidis*'in oluşturduğu infeksiyonlar, genellikle yabancı cisimlerin varlığı ile ilişkilidir. Bu da bakterinin yabancı cisimlerin üzerine yapışma ve bu yüzeyler üzerinde biyofilm oluşturma yeteneği ile açıklanmaktadır (57).

Mukozalar ve cilt, lokal doku invazyonuna karşı çok etkili bir mekanik bariyer oluştururlar. Bu bariyer travma ya da cerrahi ile bozulursa, *S. aureus* alttaki dokuya girebilir ve nekrotik doku, fibrin ve çok sayıda canlı ve ölü polimorfonükleer lökositlerden oluşan lokal bir abse lezyonuna yol açabilir. Herhangi bir zamanda çoğalan bakteriler lokal fagositik mekanizmaları aşabilir ve lenfatik kanallara ve kan dolaşımına girerek stafilokokal bakteriyemiye, metastatik infeksiyonlara ve hastanın ölümüne yol açabilir (41).

1.1.6. Epidemiyoloji

S.aureus'un doğal kaynağı insandır. *S.aureus* erişkin bir insanda en çok burunda kolonize olurken yaşamın ilk dönemlerinde göbek çevresi, perianal bölge, deri ve bazen de gastrointestinal sistemde kolonize olur. Sağlıklı erişkinlerde kolonizasyon oranı %10-20'si kalıcı olmak üzere %30–50 arasında değişmektedir. İnterlökin–2 tedavisi görenler, HIV infeksiyonu olanlar, atopik dermatitliler, cerrahi operasyon geçirmiş hastalar ile hemodiyaliz hastaları, intravenöz uyuşturucu kullananlar ve Tip I diyabetlilerde genel populasyona göre taşıyıcılık oranı yüksektir (41).

MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve patogenezinde nazal taşıyıcılık önemlidir. Çalışmalar, *S.aureus*'un izole edilebileceği en uygun bölgenin burun olduğunu göstermiştir. Nazal *S.aureus* tedavi edildiğinde mikroorganizma vücudun diğer bölgelerinden de kaybolmaktadır (58).

1.1.7. *Staphylococcus aureus*'un Neden Olduğu Hastalıklar

Son yıllarda stafilokokların neden olduğu enfeksiyonlar belirgin şekilde artmış ve hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenler arasında ilk sıralarda yer

almaya başlamıştır. Stafilocoklar basit deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından, sepsis gibi ağır tablolara kadar uzanan çok geniş bir hastalık spektrumunu içine almaktadır. Stafilocokal enfeksiyonların ortaya çıkmasını ve klinik spektrumu etkileyen mikroorganizmanın kendisine ait faktörlerin yanı sıra çeşitli konak faktörleri de bulunmaktadır. Bunların başında fagositer sisteme ait kalitatif ve kantitatif yetersizlikler gelmektedir.

S. aureus'un neden olduğu hastalıkları 3 grupta toplamak mümkündür. Bunlar;

a) Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

- İmpetigo
- Selülit
- Folikülit
- Fronkül ve karbonkül
- Hidradenitis süpurativa
- Mastit
- Cerrahi alan enfeksiyonu

b) Toksinlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Enfeksiyonlar

- Stafilocokal Haşlanmış Deri Sendromu (SHDS)
- Toksik Şok Sendromu
- Besin zehirlenmesi

c) Stafilocokların Yayılımı ile Oluşan Enfeksiyonlar

- Bakteremi/sepsis
- Kardiyovasküler sistem enfeksiyonları (Endokardit, perikardit, mediastinit)
- Pnömoni ve ampiyem
- Eklem ve kemik enfeksiyonları
- Üriner sistem enfeksiyonları
- Menejit

1.1.7.1. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

İnsanlarda en çok görülen enfeksiyon tipidir. Follikülit; kıl follikülü kanallarının tıkanması ile karakterize küçük, kızarıklık ve ağrılı bir lezyondur. Kendini sınırlayarak sistemik belirti vermez (29).

Fronkül; yüz, boyun, koltuk altı, kalçalar gibi kıl folliküllerinin yoğun olduğu bölgelerde daha sık görülmektedir. Ağrılı, sert, ortasında nekrotik bölümü olan kabarık lezyonlardır. Enfeksiyon deri altı dokuya penetre olduktan birkaç saat sonra ödem, kızarıklık ve ağrı meydana gelir. Ödemli bölgenin üzerindeki deri parlak ve incedir. İrin bazen spontan olarak, bazen de cerrahi insizyon ile drene olur (29).

Karbonkül; fronkül gibi kıl folliküllerinden başlar ancak deri altı dokulara da ulaşabilen, daha derin yerleşimli lezyonlardır. Ağrılı, kızarıklık nodül olarak başlar. Hızla ilerleyerek 1 cm çapında, hipertrofik skar dokusu ile çevrili, sert nodüller oluşur. Yüz, boyun ve sırt bölgesinde çoğunlukla görülür. Sıklıkla otoinokülasyondan kaynaklanan ikinci bir odak vardır. Uzun süre tekrarlayan lezyonlar görülebilir. Sistemik bulgular olmasa da, bazen bakteremiye neden olabilir. Tekrarlayan ve tedaviye dirençli karbonkül vakalarında, nazal taşıyıcılık ve ailesel bağışıklık sorunları araştırılmalıdır (29,30,32,41,59).

İmpetigo, derinin yüzeysel tabakalarında kabuklu püstüllerin oluşumu ile karakterize edilir. En sık stafilokoklarla oluşmaktadır ancak %20'si *Streptococcus pyogenes* tarafından oluşturulur. Sistemik semptomlar olmamakla birlikte bölgesel lenfadenopati görülmesi kuraldır. Oldukça bulaşıcıdır. Kreş ve okullarda epidemik tarzda yayılım bildirilmektedir (24). Yüksek oranda bulaşıcılığı olduğundan dolayı, antimikrobik tedavi başlanana kadar hasta çocuğun diğer çocuklardan uzaklaştırılması gerekmektedir. Ortak havluların kullanılması ve direkt temasla bulaşır. Bağışıklık sistem bozukluğunda daha ağır ve atipik seyredebileceği akılda tutulmalıdır (41).

Hidradenitis süpurativa; aksilla, perine ve genital bölgelerde görülen, ter bezlerinin piyojenik enfeksiyonudur. Lezyonlar fronkül benzeri gruplar halinde görülür. Birden fazla drenaj açıklığı olabilir. İyileştiğinde skar bırakır (33).

Selülit; deri ve deri altı bağ dokusunun enfeksiyonudur. Portakal kabuğu görünümü tipiktir.

Mastit; puerperal dönemin genellikle ikinci veya üçüncü haftasında olmak üzere emziren annelerin %1-3'ünde görülür. Meme üzerinde kızarıklık, şişlik, sertlik ve ağrı vardır. Süt kanaliküllerinde apse oluşumları vardır ve yoğun seroanjioz bir akıntı tabloya eşlik eder. Yüksek ateş ve genel semptomlar görülebilir (29,30,32,41,59).

Cerrahi yara enfeksiyonları, uzun süre sonra insizyon bölgesinde ödem, eritem ve ağrı gelişmesiyle karakterizedir. Hafif konstitüsyonel semptomlar ve ateş de sıklıkla eşlik eder (60).

1.1.7.2. Toksinlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Enfeksiyonlar

1.1.7.2.1 Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu

Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu (SHDS), stafilokokların eksfoliyatif toksinine bağlı olarak ortaya çıkan ve deride yaygın büller ve soyulmayla karakterize bir klinik tablodur. SHDS'ye neden olan toksinler çoğunlukla tip A ve tip B'dir. 1878 yılında Alman fizikçi Ritter von Ritters tarafından tanımlanan bu hastalık "Ritter hastalığı" olarak da bilinmektedir (33). En çok 5 yaşın altındaki çocuklarda görülür. Yenidoğanlarda hastane epidemileri şeklinde görülebilir. Erişkinlerde bu hastalığa daha nadir rastlanır. Yaygın ve lokalize olmak üzere iki formu vardır. Yaygın formda toksin bütün vücuda yayılır ve deride birikir. Cildin sağlam görülen bölgeleri, hafif bir sürtünmeyle soyularak erode bölgeler ortaya çıkar ki bu bulgu tanıda yardımcıdır (Nikolsky bulgusu). Deri lezyonları ile birlikte üriner sistem ve nazofarenks tutulumu gibi genel sistemik tutulumlar da görülebilir. Lezyonlar toksinlerle meydana gelmesinden dolayı oluşan büllerde biriken sıvıda *S. aureus* yoktur dolayısıyla sıvı berraktır. Hastalık kendini sınırlayıcıdır ve 4-7 günde iyileşir. Komplikasyon olarak sepsis, sıvı ve elektrolit kaybı sonucunda hipovolemik şok görülebilir (33). Lokalize form, büllöz impetigo olarak da bilinir. Yaygın formun aksine, büller yaygın değildir, ayrıca büllerin içerisindeki sıvıdan *S. aureus* izole edilebilir (41). Çocuklarda mortalite oranı %5 iken yetişkinlerde ise mortalite daha yüksektir (>%50) ve genellikle altta yatan hastalıklarla ilişkilidir (41).

1.1.7.2.2 Toksik Şok Sendromu

Toksik şok sendromu (TŞS), *S. aureus*'un toksin salgılayan suşlarıyla kolonizasyon veya enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan ateş, diyare, eritrodermi, mental konfüzyon ve ciddi refrakter hipotansiyonla karakterize bir klinik tablodur. Menstrüasyonla ilişkili toksik şok sendromu ve menstrüasyonla ilişkisiz toksik şok sendromu şeklinde kendini gösterir. Menstrüel TŞS, TŞST-1 adı verilen toksin ile oluşmaktadır. Menstrüasyonun bitiminden sonraki ilk iki gün içerisinde başlar ve yüksek emici özellikteki tamponlarla direkt ilişkilidir. İlk dönemde ateş, halsizlik,

myalji, bulantı ve ishal vardır. Birkaç gün sonra deskuamasyona neden olan eritemli makülopapüler döküntü, bol sulu ishal, konfüzyon ve renal yetmezlik ortaya çıkar. Mortalite %3'tür. Kan kültürlerinde bakteri saptanamaz. Ancak %98 olguda stafilokoklar vajinadan izole edilebilmektedir.

Menstrüel olmayan TŞS, *S. aureus*'un toksin salgılayan suşlarının vajinal kolonizasyonu ile ilişkilidir ve vajinal enfeksiyon, kontraseptif aletlerin kullanımı, doğum, abortus ve postpartum dönem gibi koşullarda oluşur. Tampon kullanımıyla bağlantılı değildir. Vakaların sadece %50'sinde suşlar TŞST-1 üretir diğerleri enterotoksin B ve C üretirler. Sendrom genellikle operasyondan iki gün sonra başlar ve enfeksiyon bölgesinde inflamasyon bulguları görülmeyebilir. Bu durum toksinin, makrofajların lezyon bölgesine ulaşmalarını engelleme yeteneğine bağlıdır (30,54,61). Erkek-kadın oranı 1/3' tür, sıklıkla daha önceki antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir. Hastada başlangıç semptomları miyalji, ateş, kusma ve ishaldir. Hasta halsiz ve konfüdür ancak fokal nörolojik veya meningeal bulgular yoktur.

1.1.7.2.3 Stafilokokal Besin Zehirlenmesi

Stafilokokal besin zehirlenmesi; *S. aureus*'un bir toksijenik suşu tarafından oluşturulan ısıya dirençli enterotoksin B veya diğer enterotoksinlerle kontamine gıdaların yenilmesi sonucu ortaya çıkar. Genellikle bol karbonhidratlı ve sütlü tatlılar, patates salataları, tavuk eti ve dondurma gibi yiyeceklerle bulaşmaktadır. Yiyecek hazırlayıcılarının ellerinde kolonize olmuş *S. aureus* suşlarının yiyeceklere bulaşması bulaşta oldukça önemlidir. Yemeğin görünümü, kokusu ve tadı normaldir. Hastalık 2-6 saatlik bir inkübasyon periyodundan sonra bulantı ve kusmayla başlar, daha sonra karında kramplar ve ishal tabloya eklenir. Antibiyotik tedavisine gerek kalmadan besin zehirlenmesi 8 saat içerisinde kendini sınırlar.

1.1.7.3. Stafilokokların Yayılımı ile Oluşan Enfeksiyonlar

1.1.7.3.1 Bakteriyemi

Stafilokokların yaptığı bakteriyemiler hastane kökenli (HK) ve toplum kökenli (TK) olmak üzere iki grupta incelenmektedirler. Hastane kökenli bakteriyemiler hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra ya da hastaneden çıkıştan sonraki ilk 10 gün içerisinde başlayan bakteriyemileri ifade eder. Hastane kökenli MRSA bakteriyemilerinde mortalite oranı %80 civarındadır (33). Bakteriyemilerin büyük bir

kısının intravenöz kateter (%26) ve solunum yolu enfeksiyonu (%13) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (62). Uzun süreli hastanede yatış öyküsü *S.aureus*'a bağlı bakteriyemi olasılığını artırmaktadır. Toplum kökenli bakteriyemiler ise hastaneye yatışta var olan ya da ilk 24-72 saat içerisinde başlayan bakteriyemileri ifade eder. Hem toplum hem de hastane kökenli bakteriyemiler uygun antibiyotik tedavisine rağmen yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. İntravenöz ilaç kullanıcısı olmayanlar üzerinde yapılan çalışmalar, antibiyotik çağında toplum kökenli *S.aureus* bakteriyemisinin sonuçlarını saptamıştır. Güney Afrika'da %26'sı diyabetik olan hastalar ile yapılan çalışmada; mortalite oranı %35 olarak tespit edilerek akut böbrek yetmezliği, solunumsal distres, şok, endokardit ve düşük trombosit seviyeleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (63). Periferik emboli bulguları ve beraberinde infektif endokardit bulunması, mortalitenin oldukça yüksek olabileceğinin bir göstergesidir. Önemli süperatif komplikasyonları vardır; osteomyelit, septik artrit, menenjit, infektif endokardit ve diğer tüm viseral organlarda stafilokokal enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Süperatif olmayan komplikasyonları ise; septik şok ve dissemine intravasküler koagülasyondur (42).

1.1.7.3.2 Endokardit

Stafilokoklar tüm bakteriyel endokardit vakalarının %20-30'undan sorumludurlar. Bu vakaların da %80-90'ında etken *S.aureus*'tur. *S.aureus* endokarditinin patogeneğinde mikroorganizmanın yüzey adhezini molekülleri ile hasarlı veya inflamasyonu olan kapak üzerinde birikmiş olan fibrin ve trombosit kümeleri arasındaki ilişki rol oynamaktadır. *S.aureus*, kalp kapağı üzerindeki inflamasyonlu epitele fibronektin-bağlayan proteini ile tutunmaktadır. İnflamasyonlu endotel dokuları, plazma fibronektinini bağlayan β 1 grubu integrinler üretmektedir. Fibronektin *S.aureus* ile kalp kapakçığı arasında köprü görevi görmektedir. Kapak üzerindeki, integrin-fibronektin yumağına yerleşen *S.aureus*, böylece konak savunmasından, antibiyotiklerden korunabilmektedir. Kapakçıktan kopan mikrotrombüsler ile kan dolaşımında uzak dokulara taşınmakta ve endokarditte görülen klinik semptomları oluşturmaktadır. Damar içi ilaç kullanımı olanlarda genel olarak triküspit kapak tutulur ve akciğerde septik embolilere sık rastlanır (41). Mitral veya aort kapak tutulumlarında metastatik enfeksiyonlara daha sık rastlanır ve mortalite oranı %40'lara kadar ulaşmaktadır.

1.1.7.3.3 Solunum Sistemi Enfeksiyonları

S. aureus pnömonisi mikroorganizmanın akciğerlere aspirasyon veya bir odaktan hematojen yayılımı ile ulaşması sonucu meydana gelmektedir. İnhalasyon pnömonisi genel olarak influenza enfeksiyonundan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Hematojen *S.aureus* pnömonisi ise intravenöz ilaç alışkanlığına sahip olanlarda ve hemodiyaliz hastalarında görülen venöz sistem enfeksiyonları veya triküspit kapak vegetasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan septik emboliler sonucunda görülür (42). *S. aureus* pnömonilerinin %42'si bir yaşın altındadır. Çocukluk çağının bakteriyel pnömonileri arasında en ciddi pnömoni grubudur. Bu yaş grubunda mortalite %10-30'dur (33). Solunum zorluğu ve yüksek ateşi takiben hızlı bir seyir izlemektedir. Genel durum bozukluğu, kusma, ishal, batında distansiyon, yan ağrısı ile birlikte toksik belirtiler görülür (32,33). Genel olarak en sık lobar pnömoni şeklinde görülmesine rağmen bazen segmenter ya da bilateral yama tarzında tutulum görülebilir. Vakaların %10'unda komplikasyon olarak ampiyem görülebilir. Piyopnömotoraks, multiple abseler, plevral efüzyon, bronkoplevral fistül, pulmoner venlere septik trombüs gelişimi ve pnömatosel de diğer görülebilecek komplikasyonlardır (64).

1.1.7.3.4. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

S. aureus, akut osteomyelitlerin en sık nedenidir ve sıklıkla 12 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. Mikroorganizma çocuklarda genellikle uzak bir odaktan hematojen yolla kemiklere ulaşır ve uzun kemiklerin metafiz bölgelerini tutar. Uzun kemiklerin metafiz bölgesinde ağrı en sık görülen bulgudur. Erişkinlerde ise sıklıkla travma veya penetran yaralanmalar neticesinde inokulasyon ile bulaş olur ve vertebral tutulumu daha sık rastlanır. Direkt inokulasyon neticesine ortaya çıkan osteomyelitler ise en sık olarak ortopedik cerrahi komplikasyonu olarak görülür. Vertebral tutulumlarda tutulan vertebra üzerinde ciddi ağrı görülür. Ateş genelde vardır. Tedavinin geciktiği vakalarda kronikleşme görülür ve uzun yıllar süren pürülan akıntı tipiktir. Hızlı tanı ve doğru tedavi ile *S.aureus* osteomyelitinin prognozu oldukça iyidir (33).

Tüm yaş grubunda septik artritlerin en sık sebebi *S.aureus*'tur. Stafilokok septik artrit en sık diz, kalça, dirsek, omuz ve interfalangial eklemlerde görülür. Romatoid artrit, osetoartrit gibi altta yatan kronik bir eklem hastalığı en önemli risk

faktörüdür. Eklem üzerinde ağrı, ısı artışı ve şişlik tipiktir. Eklem sıvısı çok sayıda lökosit ve etken patojenden dolayı bulanıktır. Bazen pürülan olabilir (33).

Septik bursit periartiküler bursayı içeren akut bir enfeksiyondur ve sıklıkla olekranon ve prepatellar bölge gibi bası altındaki bölgelerde lokalizedir. Giriş kapısı genellikle lokaldir. Vakaların %90'ı *S.aureus*'a bağlıdır.

1.1.7.3.5. Üriner Sistem Enfeksiyonları

S.aureus, bakteriyemi esnasında renal kortekse yerleşerek renal kortikal abseye; kalıcı üriner kateteri olanlarda ise asendan yolla enfeksiyona neden olabilir (1).

1.1.8. Antibiyotik Direnci

S. aureus'un en iyi bilinen özelliklerinden birisi klinik kullanıma yeni giren antibiyotiklere kısa sürede etkin direnç mekanizmaları geliştirebilmesidir. Direnç gelişiminde en önemli faktörler, antibiyotiklerin endikasyonları dışında yaygın bir şekilde, uygun olmayan doz ve sürelerde kullanımlarıdır. Bu ilaçların yetersiz doz ve sürede kullanılması, bakteri kolonizasyonunu arttırmakta ve dirençli suşların oluşumuna neden olmaktadır. Penisilin kullanımına girmesi umut olmakla birlikte kısa süre sonra gelişen penisilin direnci bu umutları boşa çıkarmıştır. Daha sonra geliştirilen metisilin de kullanıma girmesinden sadece bir yıl sonra bu antibiyotiğe dirençli ilk suş tanımlanmıştır. Bunu 1970'lerde yaygın kullanılan antibiyotiklere (klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolidler, rifampin, aminoglikozidler ve trimetoprim-sulfametaksazol) direnç gelişimi ve 1980'lerde kinolon direnci saptanması izlemiştir (7,65).

Çoklu antibiyotik direncine sahip bu suşlar hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmakta ve sağlık sistemine ciddi bir mali yük getirmektedir. Direnç gelişiminde pek çok mekanizma rol oynamaktadır. Bunlardan en önemlileri patojenite adaları ve hareketli gen kaset gruplarıdır (*Staphylococcal Cassette Chromosome (SCC) mec* Gen Grubu).

1.1.8.1. Stafilokoklarda Glikopeptid Dışı Antibiyotiklere Karşı Direnç

Stafilokoklarda bugüne kadar bilinen antibiyotik dirençleri şunlardır:

1.1.8.1.1. β -Laktamlara Direnç

Bakterinin ürettiği β -laktamaz enzimine bağlı olarak gelişen bir dirençtir. İlk kez Kirby ve arkadaşları tarafından 1944 yılında *S. aureus*'ta beta-laktamaz olan penisilinaz enzimi yapımına bağlı penisilin direnci bildirilmiştir. Günümüzde penisilinaz üreten *S. aureus* suşları %80-90 düzeyindedir. Beta-laktamaz geni büyük bir plasmid içinde bulunan aktarılabilen elementin bir parçasıdır. Bu elementin içinde gentamisin ve eritromisin gibi başka antimikrobiyal direnç genleri de taşınabilir (7,8).

Bilindiği gibi penisilin bağlayan protein (PBP), penisilin gibi β -laktam antibiyotiklerin hedefidir. β -laktam molekülü, yapısal analogu olduğu D-alanil-D-alanin bağlanma bölgelerinden stafilokokların PBP'lerine kovalent olarak bağlanır. Bu da PBP'yi inaktive ederek peptidoglikan ağdan hücre rüptürüne sebep olup peptidoglikan sentezinin karşılıklı köprüler oluşturma aşamasını inhibe eder. Fakat, stafilokoklardan β -laktam grubuna direnç geliştirmiş bakteriler olan MRSA ve MRKNS normal stafilokok suşlarında bulunan PBP-1,2 ve PBP-3'ten farklı olarak β -laktamlara bağlanma afinitesi çok düşük olan PBP2'(veya PBP2a) sentezleyerek β -laktam grubu antibiyotiklere direnç geliştirirler (66,67). Sonuç olarak PBP2a, β -laktamların varlığında da peptidoglikan sentezini devam ettirebilir. Geniş spektrumlu beta-laktamaz dirençli parenteral bir sefalosporin olan seftabiprol, penisilin bağlayıcı proteinler PBP2a ve PBP2x'e karşı yüksek affinite göstermektedir. Stafilokok ve pnömokoklardaki dirençten sorumlu bu proteinlere bağlanması direnç açısından bu ajanı önemli hale getirmektedir. Gram pozitif ve negatif pek çok mikroorganizmaya karşı etkili olan seftabiprol, hayvan modellerindeki etkinliğiyle klinik infeksiyonlarda da umut verici bir tablo çizmektedir (68,69). Bu tek PBP2a geni, lateral gen transferi yoluyla şu anda bilinmeyen bir bakteriden *S. aureus*'un aldığı, mobil bir genetik eleman tarafından taşınan ve mecA olarak adlandırılan eksojen bir SCC mec geni tarafından kodlanır (70).

1.1.8.1.2. Aminoglikozidlere Karşı Direnç

Aminoglikozidler, Streptomyces ve Micromonospora cinsi toprak bakterilerinden elde edilen antibiyotiklerdir. Gentamisin, netilmisin ve tobramisin

stafilokoklara karşı en aktif aminoglikozidlerdir. Gram pozitif koklara bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde beta laktam antibiyotikler ve vankomisin gibi diğer bazı antibiyotiklerle sinerjik etkilerinden yararlanmak amacıyla kombine tedavide kullanılırlar. Kombinasyon tedavisinde in vitro olarak sinerjistik etkileşim görülmesine rağmen in vivo olarak bu etki bilinmemektedir (71).

Aminoglikozidlere direnç, ilaç molekülündeki amino grubunu asetilleyen asetiltransferazlar, hidroksil grubunu fosforile eden fosfotransferazlar veya hidroksil grubunu adenile eden nükleotidiltransferazlar aracılığıyla olur (72). En yaygın direnç geni, *aac(6')*-*aph(2'')* genidir.

1.1.8.1.3. Kloramfenikol Direnci

Stafilokoklar, kloramfenikol asetiltransferaz enzimini plazmid veya kromozom kontrolünde sentezleyerek ilacı asetile edip ribozomların 50S alt birimine bağlanmasına engel olur (73).

1.1.8.1.4. Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin B (MLSB) Direnci

Erm geni tarafından kodlanan metilaz enzimleriyle 23S RNA'nın değişikliğe uğratılarak MLSB grubu ilaçların ribozomlara bağlanmasının engellenmesi en önemli mekanizmadır (73). Bu ilaçların enzimatik olarak değiştirilmesi ve pompa mekanizması (*msrA*, *mefA* pompa sistemleri) ile bunlara geçirgenliğin azalması şeklinde direnç de tanımlanmıştır. MLSB direnci yapısal veya indüklenebilir tipte olabilir. Yapısal dirençli suşlar tüm MLSB antibiyotiklere dirençlidir ve standart duyarlılık testleri ile saptanabilir. İndüklenebilir MLSB direnci olan suşlar ise in vitro testlerde 14 ve 15 üyeli makrolidlere (eritromisin gibi) dirençli, 16 üyeli makrolidlere, linkozamidlere ve tip B streptograminlere duyarlı görünmektedir. Bu suşlar klindamisine in vitro duyarlı görünse de klindamisin ile tedavi esnasında yeterli yanıt alınamayabilir. Bu nedenle uluslararası klavuzlarda eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı görünen stafilokoklarda indüklenebilir MLSB direnci olup olmadığının çift disk testi ile rutin olarak test edilmesi önerilmektedir (74,75).

1.1.8.1.5. Tetrasiklin Direnci

Tetrasiklinler, ribozomun 30S subunitine bağlanarak aminoasit-tRNA'yı bloke ederek protein sentezini inhibe ederler. Stafilokoklar için bakteriyostatik ilaçlardır. Stafilokoklarda tet(K), tet(L), tet(M) olmak üzere üç direnç geni

bulunmaktadır. tet(M) geni minosiklin ve doksisisikline kromozomal direnci kodladığı için klinik açıdan önemlidir. En önemli direnç mekanizması, ilacın dışarı pompalanmasıdır. Bu olay da plazmid, kromozom veya sıklıkla transpozonlarda bulunan tetrasiklin direnç geni (tet A-G, tet K,L) tarafından üretilen özgül bir membran proteinine bağlıdır. Direnç gelişimini azaltmak için stafilokok infeksiyonlarında tek başına kullanılmamalıdır. Bakteri, ilaçla ilk temas ettiğinde duyarlı olduğu halde temasın devam etmesi durumunda indüklenme sonucu enzim salgılanmasının artması nedeniyle çok kısa zamanda dirençli hale gelebilir (76,77).

1.1.8.1.6. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç

Nalidiksik asit derivativesi olan florokinolonlar özellikle topoizomeraz I'ı, DNA girazı ve topoizomeraz IV'ü hedefler. Gram pozitif bakterilerde topoizomeraz IV florokinolonların öncelikli hedefidir. Florokinolonlara direnç, DNA giraz ve topoizomeraz IV subunit A ve subunit B'nin kodladığı genlerdeki bir dizi mutasyon sonucu gelişir (78).

1.1.8.1.7. Rifampin Direnci

Rifampin, DNA'ya bağlı RNA polimerazın beta subunitini bloke ederek transkripsiyonu inhibe eden, semi-sentetik oldukça potent bakterisidal bir antistafilokokal antibiyotiktir. İnvitro olarak 0.03 µg/L ve altında MIC değeriyle en güçlü antistafilokokal ilaçlardan biridir. Rifampisine direnç RNA polimerazın beta subunitini kodlayan *rpoB* genindeki kromozomal mutasyonla oluşur ve ilaca azalmış afiniteye neden olur. Diğer antibiyotiklerin daha az ulaşabildikleri doku ve abselere iyi dağılım gösterir. Ancak tek başına kullanıldığında RNA polimerazın B-alt grubunda noktasal mutasyonlar sonucu yüksek seviyede direnç gelişimi görülebilmektedir. Bu nedenle stafilokok infeksiyonlarında rifampinin tek başına kullanımı önerilmemektedir. Stafilokokal prostetik kalp kapağı endokarditlerinde nafsilin ve vankomisin tedavi protokolünün bir komponenti olarak kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca vankomisine cevap alınamayan MRSA infeksiyonlarında benzer tedavi protokollerine ek olarak kullanılabilmesi rapor edilmiştir, ancak rifampinin bu kullanımıyla ilgili fazla bilgi yoktur (71,79,80).

1.1.8.2. Metisilin Direnci

Beta-laktamaz enzimiyle hidrolize olmayan β -laktam antibiyotiklere (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin) karşı olan direnç metisilin direnci olarak adlandırılır (71). Mikroorganizmalar ürettikleri β -laktamaz (penisilinaz) enzimi ile β -laktam halkası taşıyan antibiyotiklerin etkilerini inhibe ederler. Bu durum β -laktam halkasının amid bağının hidrolizi yoluyla gerçekleşmektedir. β -laktamazların β -laktam halkasındaki amid bağına ulaşmalarını engellemek için benzilpenisilin yapısındaki fenoksi grubunun yerine metoksi grubunun eklenmesi ile metisilin (2,6-dimetoksifenilpenisilin) sentez edilmiştir. Bir penisilin türevidir olan metisilin, β -laktamaz enzimine dirençlidir ve β -laktamaz enzimine dirençli antibiyotikler içerisinde 1959 yılında ilk üretilen ve klinikte ilk kullanılan antibiyotik olmasına rağmen ciddi interstisyel nefrit yapma yan etkisinden dolayı klinik kullanımdan kaldırılmıştır. Sadece laboratuvarlarda deneysel amaçlı kullanılmaktadır. Metisilin kullanıma girmesinden sadece iki yıl sonra İngiltere’de ilk metisilin dirençli stafilokok rapor edilmiştir. İnvitro olarak metisiline dirençli bulunan stafilokok suşları, diğer β -laktam antibiyotiklere de dirençli kabul edilir (81,82).

Stafilokoklardaki metisilin direnci üç farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir;

- 1) Kromozomal (intrinsik) metisilin direnci
- 2) Aşırı miktarda β -laktamaz salgılanması
- 3) PBP’lerdeki yapısal değişiklikler

1) Kromozomal (intrinsik) Metisilin Direnci; MRSA’da en sık karşılaşılan direnç mekanizmasıdır. Bu dirençten 2.1 kb büyüklüğündeki *mecA* geni sorumludur. Tüm MRSA’lar bu gene sahipken metisiline duyarlı olan suşlarda bu gen bulunmamaktadır. *mecA* geni, bakteri kromozomunda SCC*mec* kaseti üzerinde yer alır. SCC*mec* kasetinin, büyüklükleri 20 kb’dan 68 kb’a kadar değişkenlik gösteren 5 alt tipi (Tip I-V) bulunmaktadır. Tip I, IV ve V, sadece yapısal ve regülatuar genler ile rekombinaz genlerini içerir. Bu alt tiplerde, transpozon elemanları ve beta-laktam antibiyotik dışındaki antibiyotiklere dirençten sorumlu olan genler bulunmamaktadır. Hastane kökenli MRSA’lar SCC*mec* alt tip I-III’ü içerirken, toplum kaynaklı MRSA’lar SCC*mec* alt tip IV ve V’i içermektedir (70,71,83,84).

Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)'larda, beş adet penisilin bağlayan protein (PBP) bulunurken, MRSA'larda bunlara ek olarak *mecA* geni tarafından kodlanan PBP 2' ya da PBP 2a olarak adlandırılan 78 kDa ağırlıkta olan farklı bir PBP sentezlenmektedir (9,67). PBP 2a, diğer PBP'lerden farklı olarak beta-laktam yapısındaki antibiyotiklere karşı düşük afinite göstermektedir. Dolayısıyla, beta-laktam grubu antibiyotik varlığında, yüksek afiniteli PBP'lerin fonksiyonunu göstererek peptidoglikan sentezini sürdürebilme yeteneğine sahip olan tek transpeptidazdır (71,85). Beta-laktam grubu antibiyotikler, normalde hücre duvarında yer alan PBP'lere bağlanarak peptidoglikan sentezini engeller. MRSA'larda ise bu antibiyotikler PBP 2a'ya bağlanamazlar ve bunun sonucunda peptidoglikan sentezi devam eder (9).

Stafilokoklarda PBP2a sentezinin düzenlenmesinde *mecR1* ve *mecI* adı verilen iki regülatuar gen önemli rol oynar. Bu genler *mecA* gen transkripsiyonunu düzenlemektedirler. *mecR1* membrana bağlı bir sinyal taşıyıcı protein olan *MecR1*'i kodlarken *mecI* transkripsiyonel düzenleyici bir protein olan *MecI*'yi kodlar. *MecR1* ve *MecI* proteinleri, β -laktamaz üretiminin düzenleyici proteinleri olan *BlaR1* ve *BlaI* proteinleri ile büyük oranda benzerlik gösterirler (71,85,86). *BlaI*, *blaI* geni tarafından kodlanan, beta-laktamaz üretiminden sorumlu bir gen olan *blaZ* transkripsiyonunu inhibe eden bir proteindir. *BlaR1* ise *blaR1* geni tarafından kodlanır ve beta-laktamaz varlığında beta-laktamaz gen transkripsiyonuna yol açar. *mecI* ve *mecR1*, *mecA* için aynı düzenleyici rolü oynar. *mecI*, *mecA*'yı baskılayan bir protein, *mecR1* ise sinyal uyarıcı bir protein kodlar (86,87). Operatör bölgelerin benzerliği dolayısıyla *BlaI* proteini, PBP2a üretimini etkileyebilmektedir (33,71,86,88). Bu nedenle *blaZ* geni, *BlaR1* ve *BlaI* proteinleri kontrolünde PBP2a üretimini indükleyebilmektedir. β -laktamaz üretimi indüklenebilir özellikte olabilmekte iken PBP2a sentezi normal regülatör genlerin varlığında indüklenebilir değildir ancak bazı suşlarda yüksek metisilin konsantrasyonlarında PBP2a sentezi bir miktar indüklenebilmektedir (33,89,90). Bunun nedeni *MecI* proteininin *mecA* geni üzerine olan baskılayıcı etkisinin, *BlaI* proteinin *blaZ* geni üzerine olan baskılayıcı etkisinden daha güçlü olmasıdır. Bunun bir sonucu olarak; *mecA* geni taşıyor olsa da *mecI* ve *mecR1* regülatör bölgeleri sağlam olan suşlar, *mecI*'nin *mecA* üzerindeki

baskılayıcı gen işlevini etkili olarak yapabilmesinden dolayı fenotipik olarak metisiline duyarlıdır. Bu MRSA izolatları pre-MRSA olarak adlandırılırlar (33,86).

Sık veya uygunsuz antibiyotik kullanımı *S. aureus* suşlarında kromozomal mutasyonlara veya *mecA* gen sisteminde delesyonlara neden olarak baskılayıcı fonksiyonun ortadan kalkmasına ve PBP2a'nın devamlı üretilir hale gelmesine neden olabilir (30,60,66,69).

Kromozomal metisilin direnci fenotipik olarak üç şekilde ortaya çıkmaktadır;

a) Homojen direnç; hücrelerin hepsi yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilme özelliği göstererek yüksek düzeyde direnç ortaya koyarlar (67).

b) Heterojen direnç; bakteri topluluğunda bulunan tüm hücreler metisilin direnci için gerekli olan bilgiyi yani *mecA* genini taşımalarına rağmen bu topluluğun sadece belirli bir kısmında direnç açığa çıkar. Bu direnç indüklenebilir özelliktedir ve *fem* "factors essential for the expression of methicillin resistance" sisteminin neden olduğu düşünülmektedir.

c) Eagle-tip dirençte ise hücrelerin 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 (91).

2) Aşırı miktarda β -laktamaz salgılanması; sınırda (borderline) metisilin direncine neden olmaktadır. Metisilin β -laktamaz enzimine dayanıklıdır. Ancak, McDougal ve arkadaşları (89), metisiline direnç gelişimine aşırı miktarda β -laktamaz üretiminin de neden olabileceğini göstermişlerdir. Bu suşlar BORSA (Borderline resistant *S. aureus*) olarak adlandırılırlar (89).

3) PBP'lerdeki yapısal değişiklikler; orta düzeyde metisilin direncine neden olmaktadır. Bu MRSA suşları β -laktamaz üretemezler ve *mecA* geni taşımazlar. Ancak metisiline dirençlidirler. Bu direnç türünün mekanizmasının, PBP'lerin yapısındaki mutasyonel değişikliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda β -laktamaz negatif olup, *mecA* geni taşımadıkları halde, metisiline dirençli kökenler saptanmıştır. Bu suşlara MODSA (Modified resistant *S. aureus*) adı verilmektedir (92,93).

Metisilin direncinde “fem faktörleri” adı verilen bir protein grubunu kodlayan genlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Fem faktörleri 20 kadar proteini ifade eder. PBP2a’yı etkilememektedirler ancak çoğu peptidoglikan yapımında görev alır. Peptidoglikan zincirleri arasına glisin rezidüleri ekleyerek pentaglisin yapıyı oluştururlar (94). Fem faktörlerinin enzimatik aktiviteleri vardır. Doğrudan ya da direkt olarak metisilin direncine etki ederler (95). Fem sitemindeki mutasyonlar, peptidoglikan yapının değişmesi ile sonuçlanmakta ve β -laktamaz ile metisilin direncini etkileyebilmektedir (96). fem faktörleri, *mecA* geninden farklı olarak hem duyarlı hem de dirençli suşlarda bulunmaktadır (97).

1.1.8.3. Stafilokoklarda Glikopeptid Direnci

Glikopeptid antibiyotiklerden olan vankomisin ve teikoplanin bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanarak transglikozilasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe ederek bakterinin hücre duvarı sentezini bozar (98). Bu temel mekanizma dışında RNA sentezinin inhibisyonuyla plazma membran fonksiyonlarını ve hücre duvarında fosfolipid siklusunu bozarak bakterisidal etki de gösterirler (99). İlk kez 1997 yılında Japonya’dan, vankomisine ve teikoplanine orta düzeyde (vankomisin MIC değeri 8 $\mu\text{g/ml}$) dirençli *S. aureus* (VISA) suşu bildirilmiştir (12). Daha sonra tüm dünyadan birçok VISA suşu bildirimleri yapılmıştır (100). ABD’den 2002 yılında bildirilen iki vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) suşu, hem tam vankomisin direnci taşıması (vankomisin MIC değeri $\geq 32 \mu\text{g /mL}$) hem de farklı yayılım mekanizması nedeniyle VISA’dan farklıdır. VISA suşlarındaki kromozomal dirençten farklı olarak VRSA suşlarında direnç *Enterococcus faecalis*’teki *vanA* operonun konjugal transferi sonucu gelişmiştir (100,101). Vankomisine azalmış duyarlılığı olan *S. aureus* suşları giderek artmaktadır. Glikopeptid antibiyotiklerin uygun olmayan doz ve sürelerde kullanılması, bu ilaçlara direnç gelişmesine katkıda bulunan en önemli faktörler olmuşturlardır (98).

S. aureus’ta günümüzde bilinen iki vankomisin direnç mekanizması vardır. Bu direnç mekanizmaları:

-Peptidoglikan biyosentezindeki değişiklik: VISA suşlarında görülen bu direnç mekanizmasıyla orta düzeyde (vankomisin için MIC değeri: 8-16 $\mu\text{g /mL}$)

vankomisin direnci gelişir. Orta düzeydeki vankomisin direncinin nedeni peptidoglikan biyosentezindeki değişikliktir. Bu suşlardaki hücre duvarı daha kalın ve irregülerdir. Peptidoglikan çapraz bağ sayısı daha az olduğundan serbest D-ala-D-ala rezidülerinin sayısı daha fazladır. Çapraz bağ sayısının azalmasının nedeni pentapeptid köprüdeki D-glutamatın amidasyonu için gerekli L-glutamin miktarındaki azalmadır. Sonuç olarak vankomisini yakalayıp ona bağlanabilecek daha fazla D-ala-D-ala rezidüsü olduğundan vankomisine orta düzeyde direnç oluşur. Rezidülere bağlanan vankomisin, diğer vankomisin moleküllerinin sitoplazmik membrandaki hedeflerine ulaşmalarını engelleyerek direnç artırır (7,102).

-*vanA* operonunun konjugal transferi: Bu VRSA izolatlarındaki vankomisin MIC ≥ 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'dir. Bu izolatlardaki direncin nedeni terminal peptiddeki D-ala-D-ala'nın yerini D-ala-D-Lac'ın alması ve vankomisinin bu rezidülere bağlanamamasıdır (7,102).

1.1.8.4. Oksazolidinon Direnci (Linezolid-Eperozolid)

Linezolid ve eperozolidin üyeleri oldukları oksazolidinon grubunun antimikrobiyal özellikleri, antidepresan ilaçlar olan monoamin oksidaz inhibitörlerinin araştırmaları esnasında farkedilmiş ve daha sonra antibiyotik olarak geliştirilmişlerdir. Tamamen sentetik antibiyotiklerdir. Linezolid tüm önemli Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel in vitro aktiviteye sahiptir. Ribozomun 50S subunitinin 23S subunitinde bulunan peptidil transferaza bağlanarak, 70S oluşumunu engeller ve protein sentezinin başlamasını inhibe eder. Böylece ribozomal protein sentezinin başlangıç kompleksini durdurmuş olur (103). Linezolidlere karşı bilinen bir direnç mekanizması yoktur. Spesifik nokta mutasyonları ile direnç gelişmektedir. Mutasyonlar, çoğunlukla 23S rRNA'da bulunan 2576 pozisyonundaki değişimler sonucu, linezolidin bağlanmasının azalması yoluyla olmaktadır (103). Linezolidin 50S alt birimindeki bağlanma noktası, kloramfenikol ve linkomisin'in bağlanma noktası ile çok yakındır. Bu nedenle bu ilaçlarla yarışmaya girer. Kloramfenikol ve linkomisinden farklı olarak, peptid bağı oluşumunu inhibe etmez. Bu nedenle bu ilaçlarla çapraz direnç göstermez (104). Diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı bir şekilde etki ettiklerinden çapraz direnç bulunmamaktadır (103).

1.1.8.5. Streptogramin Direnci (Kinopristin/Dalfopristin)

Streptomyces pristinaspiralis'ten köken alan streptograminler makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) ailesi içinde yer alan bir antibiyotik grubudur. Streptograminler moleküler yapılarına göre A ve B olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar. Dalfopristin A grubunda, kinupristin B grubunda yer alır (105). Bu grupların yapısal olarak birbirleriyle ilişkileri yoktur fakat bunlar duyarlı bakterilere birlikte sinerjik etki gösterirler. Grup A streptograminler peptidiltransferazın donör bölgesine peptidil-tRNA'nın, akseptör bölgesine ise aminoasil-tRNA'nın bağlanmasını geri dönüşümlü olarak inhibe ederler. Grup B streptograminler ise, grup A streptograminlerin yarattığı ribozomal yapı değişikliğine bağlı olarak peptidil-tRNA'nın donör bölgeye doğru yerleşimini önlerler. Sonuçta ribozoma gelen aminoasitlerden peptid zincirleri yapılamaz veya yapılan zincir yeterli uzunlukta olmaz. Tek başlarına bakteriyostatik etki gösterirlerken kombine verildiklerinde bakterisidal etkinlik kazanırlar ve invitro antibakteriyel aktivitede 10 katlık bir artış olur. Bu iki suda çözünen streptogramin %30 kinupristin- %70 dalfopristin şeklinde IV preparatları mevcuttur. Genel olarak stafilokoklarda kinupristin-dalfopristin direnci üç mekanizmayla gelişmektedir:

-Hedefte modifikasyon: 23S rRNA'da mutasyon veya peptidiltransferaz metilasyonunu kodlayan rRNA *erm* geninde posttranskripsiyonel modifikasyon sonucu grup B streptogramin direnç fenotipi ortaya çıkar, grup A streptogramine direnç gelişmez.

-Antibiyotik inaktivasyonu: Stafilokoklarda bulunan laktonaz enzimi, grup A streptograminleri parçalayan asetiltransferaz enzimi ve grup B streptograminleri parçalayan hidrolaz enzimi, streptogramin direncine neden olabilir.

-Aktif dışarı atım: Koagülaz negatif stafilokoklarda makrolid ve grup B streptogramin direncinden sorumlu bir mekanizmadır. *mrsA* ve *erpA* genleri varlığında bu direnç tipi gözlenir.

1.1.8.6. Daptomisin Direnci

Daptomisin, siklik lipopeptid olarak adlandırılan bir grubun ilk örneğidir. Konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir. Gram pozitif bakterilerin stoplazmik membranına bağlanan ilaç hücre içerisine potasyum girmesini, membranın

depolarizasyonunu, makromoleküler sentezin disfonksiyonunu ve parçalanma olmadan organizmanın kollapsını sağlar. Bu mekanizma konsantrasyon, serbest kalsiyum bağımlı, hızlı ve özgün bir mekanizmadır (106). Daptomisinin mikroorganizmayı parçalamadan yok etmesi avantajıdır. İnvitro öldürme zamanlarına bakıldığında vankomisin, linezolid ve kinupristin/dalfopristinden üstün bulunmuştur (107). Daptomisine karşı direnç nadirdir, spontan direnç sık değildir. Daptomisine karşı direnç *S. aureus* kökenlerinde molekülün hücre membranına bağlanmasının azalmasıyla gelişmektedir (108).

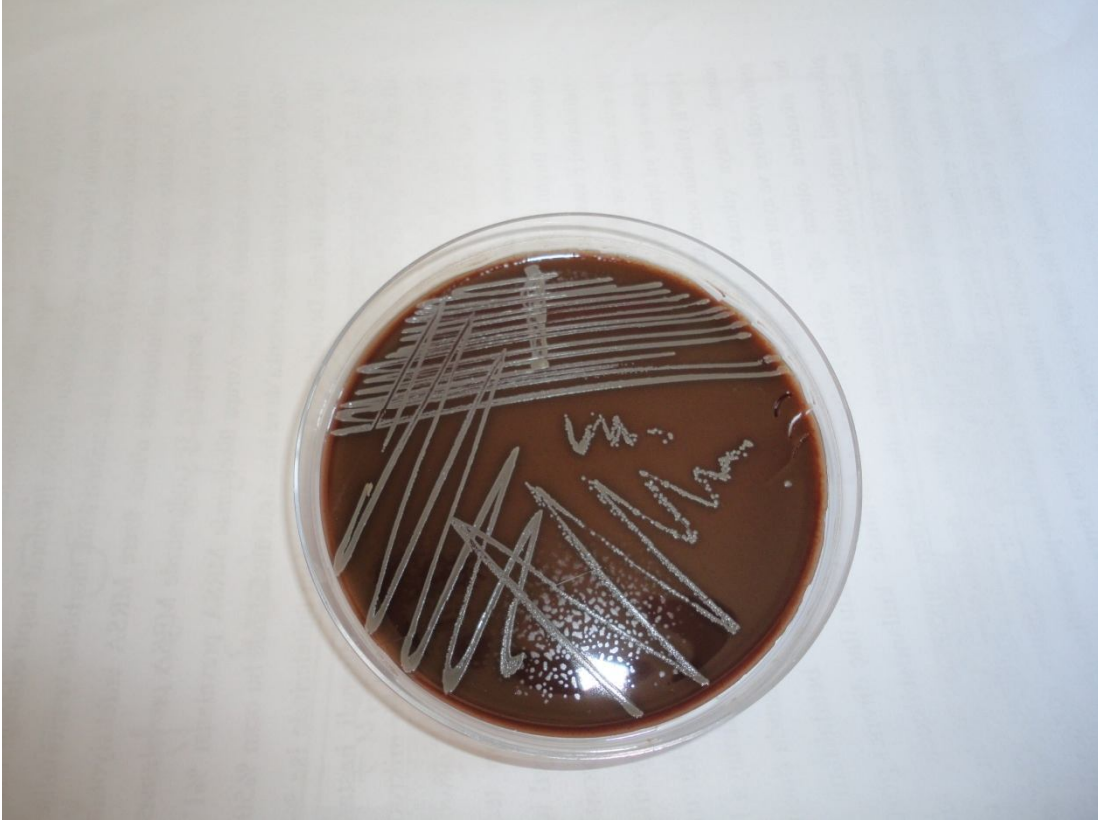
2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 01/01/2010-01/06/2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik materyallerden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *S. aureus* suşlarında disk difüzyon yöntemiyle metisilin duyarlılığı ve mikrodilüsyon broth yöntemiyle de vankomisin direnci araştırıldı.

Materyal gönderilen hastaların değerlendirilmesi amacıyla yaş, cinsiyet, hangi klinik veya poliklinikten geldiği, şikayetleri, antibiyotik alıp almadıkları, altta yatan bir hastalığının olup olmadığı, daha önce böyle bir enfeksiyon geçirip geçirmediği şeklinde demografik ve klinik bilgileri sorgulandı ve oluşturulan hasta formlarına kaydedildi (Ek A).

2.1. Bakteri İdentifikasyonu

a)Yara-abse: Pamuk silgiçlerle laboratuvara gönderilen yara, akıntı, sürüntü gibi materyaller çikolatamsı besiyerine (Biolife) tek koloni yöntemiyle ekim yapıldı. Kültürler 18-24 saat 35-37 °C’de inkübe edildi (Şekil 2).



Şekil 2. *S. aureus*'un çikolatamsı besi yerinde üremesi

b) Kan: Hastalardan alınan kan kültürü örnekleri BACTEC 9240 sistemine uygun olarak (Becton Dickinson) çalışıldı. Uygun besiyeri, lökosit ve antibiyotik bağlayan reçineler bulunan kan kültürü şişelerine hastalardan venöz kan alındı. Kan kültürü şişeleri laboratuvarımızdaki BACTEC 9240 kan kültürü cihazına kodlanarak yerleştirildi. Pozitif sinyal veren şişelerden çikolatamsı besiyerine pasaj yapılarak besiyerleri 18-24 saat süreyle inkübe edildi.

c) Trakeal aspirat: Yoğun bakım ünitesinde yatan ve ventilatöre bağlı hastalardan laboratuvarımıza yollanan trakeal aspirat materyalleri çikolatamsı besiyerine tek koloni ekimi yapıldı. Trakeal aspirat materyali 1 ml distile su ile dilüe edilip 0.1 ml alınıp çikolatamsı besi yerine ekim yapıldı. Ekilen kültürler 18-24 saat 35-37 °C’de inkübe edildi.

d) Balgam: Hastalardan alınan balgam örneğinin pürülan, müköpürülan, veya kanlı kısımlarından kanlı besi yerine tek koloni ekimi yapıldı. Balgam örneğinde bol ve çeşitli bakteriler olması nedeniyle, bunların arasındaki egemen karakter gösteren bakterinin belirlenmesi için her çizişte çaprazlama yöntemi kullanıldı. İlk çaprazlama ekim çizgileri bölgesinde 10 ve daha çok, ikinci çaprazlama ekim bölgesinde 5 ve daha çok ve üçüncü çaprazlama ekim çizgileri bölgesinde toplam 5 den az koloni oluşturan bakteriler egemen bakteriler olarak kabul edildi.

e) İdrar: Hastalardan yeterli klinik bilgi alındıktan sonra idrar örneğinin nasıl alınacağı anlatılarak orta akım idrarı alındı. İdrar sondalı hastalardan ise sondanın üretraya en yakın lastik kateter kısmından alkollü pamukla silinerek kontamine etmeden steril enjektöre ucu yukarı bakacak şekilde 3-5 ml kadar sonda idrarı alındı. Gelen idrar örnekleri bekletilmeden kanlı besiyerine ve Mac Conkey agara (Difco) 0,01 ml hacimli standart öze ile ekildi. 35-37 °C’ de 18- 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı (Şekil 3).

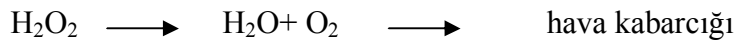


Şekil 3. *S. aureus* 'un kanlı besi yerinde üremesi

Laboratuara gönderilen örneklerden yapılan kültürlerde üreyen stafilkok şüpheli kolonilerden öncelikle Gram boyası yapıldı. Gram boyamada üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturmuş Gram pozitif koklara katalaz testi yapıldı. Katalaz pozitif olanlara tüp koagülaz testi uygulandı. Katalaz, DNaz ve koagülaz testi pozitif olan bakteriler *S. aureus* olarak kabul edildi.

2.2. İdentifikasyonda Kullanılan Testler

Katalaz testi-deneyi: Üreyen stafilkok şüpheli tüm kolonilere lamda katalaz testi yapıldı. Lama öze ile alınan bir miktar bakteri kolonisinin üzerine %3'lük hidrojen peroksitten (H_2O_2) birkaç damla damlatıldı. Hızla moleküler oksijen (O_2) üretimi sonucu damlatır damlatmaz hava kabarcığının oluşması pozitif test olarak kabul edildi. Bu test uygulanırken, eritrositlerin var olan katalaz aktivitesi nedeniyle kanlı agar besiyerinin kolonilere bulaşmamasına dikkat edildi.



Plazma koagülaz deneyi: *S. aureus* 'un identifikasyonunda kullanılan en önemli test koagülaz aktivitesinin belirlenmesidir. Bu amaç için tüp ve lam testleri kullanılabilir. Her iki test için de EDTA'lı tavşan plazmasının kullanılması önerilmektedir. Sitrata metabolize eden bazı mikroorganizmaların (örneğin; *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, bazı enterokoklar) yalancı pozitif sonuç verebilmesi

nedeniyle sitratlı plazmanın kullanımı uygun değildir. İnsan plazması, farklı miktarlarda “coagulase reacting factor (CRF)” ve antistafilokok antikorları içerebilmesi nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar verebilirse de negatif sonuçların yeniden incelenmeleri koşulu ile kullanılabilir. *S. aureus* identifikasyonu için tüp koagülaz testi referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Tüp koagülaz deneyinde besiyerinde üreyen stafilocokların oluşturdukları ve besiyerine saldıkları bağımsız koagülaz araştırılır. Bu enzim niteliğindeki madde plazmada bulunan bir faktör ile (Coagulase Reacting Factor:CRF) ilişki kurar ve trombokinaza benzeyen bir etki ile fibrinojeni pıhtılaştırır. Steril bir tüpe 0.5 ml dilüe tavşan serumu konup katalaz pozitif olan Gram pozitif kokların oluşturduğu kolonilerden bir öze dolusu alınarak tüpteki tavşan serumu ile karıştırıldı. Tüpler etüve kaldırılıp 24 saatlik inkübasyondan sonra pıhtı oluşturan bakteriler *S. aureus* olarak kabul edildi.

DNAaz Testi: DNaz agar plakları üzerine bakterinin bir tek kolonisinden çizgi şeklinde ekim yapıldı. 37°C’de 18-24 saat inkübe edildikten sonra plak üzerine 1 NHCL döküldü. Plaktaki üreme bölgesinin etrafında DNaz aktivitesini gösteren şeffaf bir zon oluşumu pozitif olarak kabul edildi. Bu testte pozitif kontrol suşu olarak *S. aureus*, negatif kontrol suşu olarak *S. saprophyticus* kullanıldı.

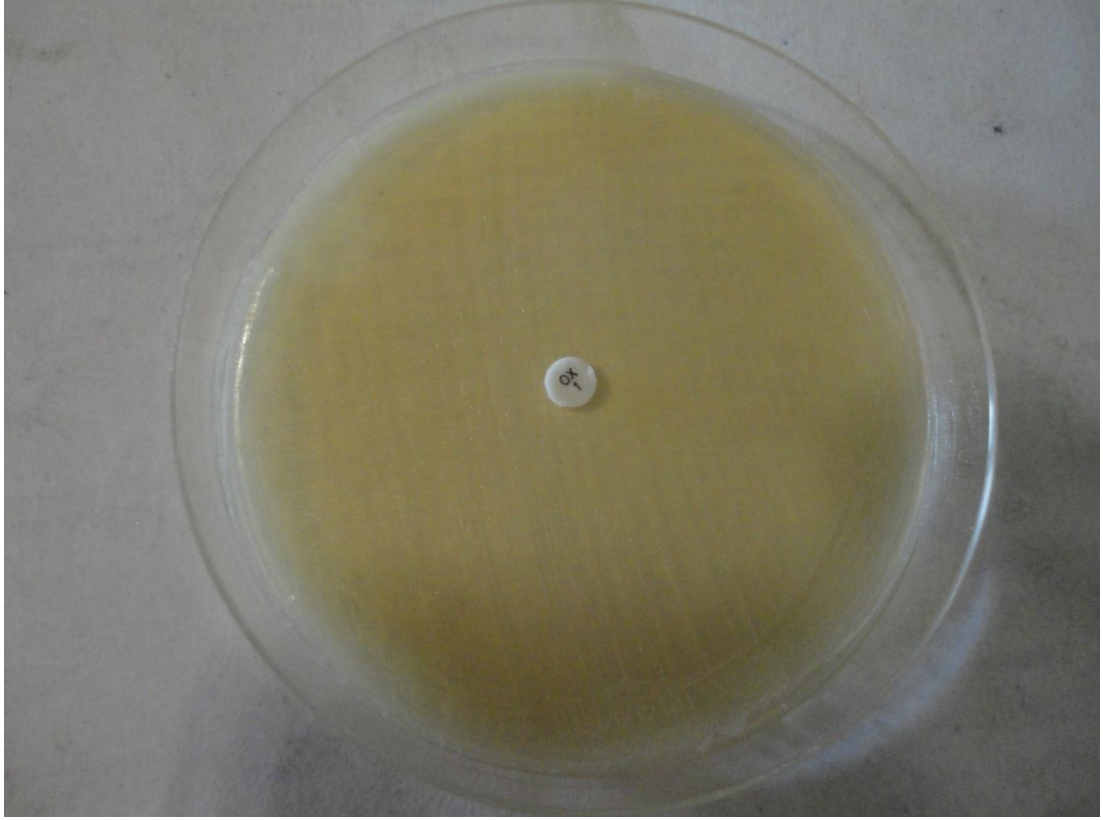
2.3. Suşların Saklanması

MRSA olduğu gösterilen suşlar mikrobanklara (Pro-lab diagnostics /Richmond Hill, Kanada) pasaja alındı. Mikrodilüsyon broth yöntemi çalışılincaya kadar -70 °C de muhafaza edildi.

2.4. Antimikrobiyal duyarlılık testi

Disk Difüzyon testi: Bakterilerin metisiline karşı duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Mueller Hinton agarda (Difco) araştırıldı (106). Metisilin direncini belirlemek için standart 1µg’lık oxacillin diskleri (oxid) kullanıldı. Besi yerlerinde üreyen stafilocok kolonisi öze ile alındı, koloniler 4 ml steril serum fizyolojik içeren steril tüp içine süspansiyon edildi. Mc Farland 0,5 standart derecesi ile aynı bulanıklığı verecek şekilde ayarlandı. Hazırlanan süspansiyondan steril bir eküvyonla fazlası tüp içinde bırakılacak şekilde alınıp Mueller-Hinton agara yayıldı. Besiyeri yüzeyi kuruduktan sonra oxacillin diski ekim yapılan petrinin üzerine yerleştirildi. Etüvde

35°C’de 24 saatlik inkübasyondan sonra inhibisyon zonları ölçülerek CLSI kriterlerine göre değerlendirildi. Oxacillin zon çapı *S. aureus* için ≥ 13 mm olanlar hassas, 11-12 mm olanlar az hassas, $10 \text{ mm} \leq$ olanlar ise dirençli kabul edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Disk difüzyon testi ile oxacilin direnci

Mikrodilüsyon broth yöntemi: Metisilin direnci tespit edilen *S.aureus* suşlarından oluşan saf kolonilerden Mueller-Hinton broth içine manuel yöntemle 0,5 McFarland yoğunlukta bakteri solusyonu elde edildi. Kontrol amacıyla *S. aureus* ATCC 43300 suşu kullanıldı. Mueller-Hinton brotha vankomisin 1024 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'lik solüsyonları hazırlandı. Mikrodilüsyon için U tabanlı plate'ler kullanıldı. Antibiyotik ve mikroorganizma kontrol kuyucukları oluşturuldu. Mikrodilüsyon şu şekilde yapıldı:

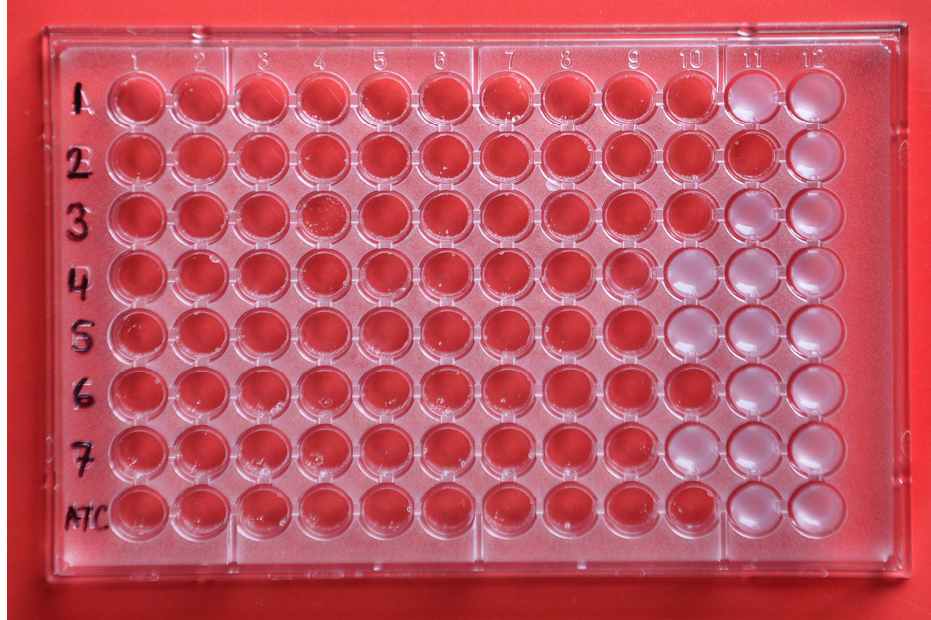
1. Mikroplağın 1'den 12'ye kadar olan yatay kuyucuklarına 50 μl Mueller-Hinton broth eklendi.
2. Vankomisin için hazırlanan 1024 mg/ml 'lik çözeltiden 50 μl alınarak ilk kuyucuklara konuldu. Birinci kuyucuklardan 50 μl alınıp ikincilere, oradan aynı

miktar alınıp üçüncülere ve bu şekilde 12. kuyucuğa kadar seri dilüsyonlar yapıldı. Vankomisin konsantrasyon aralığı 512-0.25 mg/ml arasında elde edildi.

3. Daha önceden hazırlanmış olan 10^7 cfu/ml (Mc Farland 0,5 standart derecesi ile hazırlanan) bakteri süspansiyonlarından 50'şer µl alınıp tüm kuyucuklara ilave edildi. Vankomisin konsantrasyon aralığı 256-0.125 mg/ml arasında elde edildi.

4. Mikroplağın üzeri steril bir plakla kapatıldıktan sonra 35 °C'de 24 saat inkübe edildi.

5. Her bir suşa ait bulanıklığın görülmediği en düşük konsantrasyon MIC olarak değerlendirildi (Şekil 5).



Şekil 5. Mikrodilüsyon broth yöntemiyle vankomisin duyarlılık sonuçları

CLSI M100-S20 standartlarına göre vankomisin MIC değeri *S. aureus* için ≥ 16 µg /mL olanlar dirençli, 4-8 µg /mL olanlar az hassas, ≤ 2 µg /mL olanlar ise hassas kabul edildi (109).

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veriler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi ve hesaplandı. Verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare ve Fischer'in kesin ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çeşitli klinik materyallerden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen toplam 160 *S. aureus* suşunun 104'ü (%65) MRSA suşu olarak tespit edildi. MRSA tespit edilen hastaların 56'sı bayan, 48'si erkek hastaydı. Hastaların yaş ortalaması 54 (54±19) idi. Suşların 33'ü (%31,7) Anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinden, 14'ü (%13,5) Enfeksiyon hastalıkları kliniğinden, 7'si (%6,7) Plastik cerrahi kliniğinden ve geriye kalan suşlar diğer kliniklerden izole edildi (Tablo 2).

Tablo 2. İzole edilen örneklerin kliniklere göre dağılımı

Klinik	Hasta Sayısı (n)	Oran (%)
Anestezi YB Ünitesi	33	31.7
Enfeksiyon Hast. Kliniği	14	13.5
Plastik Cerrahi Kliniği	7	6.7
Nefroloji	7	6.7
Göğüs Hastalıkları	7	6.7
Gastroenteroloji	6	5.8
Genel Cerrahi	5	4.8
Ortopedi	5	4.8
Endokrinoloji	5	4.8,
Beyin Cerrahisi	4	3.8
Onkoloji	3	2.9
Nöroloji	2	1.9
Kadın Hast. Doğum	2	1.9
Dermatoloji	1	1
Romatoloji	1	1
Göğüs Cerrahisi	1	1
Kardiyoloji	1	1
Toplam	104	100

İzole edilen MRSA'ların 32 tanesi (%30,8) kandan, 24'ü (%23,1) endotrakeal aspirat kültüründen, 24'ü (%23,1) yara yerinden, 17'si (16.3) idrardan, 7 tanesi de (%6,7) balgam kültüründen elde edildi (Tablo 3).

Tablo 3. MRSA'nın izole edildiği materyaller

Materyal Cinsi	Sayı (n)	Oran (%)
Kan	32	30.8
ETA	24	23.1
Yara Yeri	24	23.1
İdrar	17	16.3
Balgam	7	6.7
Toplam	104	100

*ETA: Endotrakeal aspirat

Hastaların 89'unda (%85,6) öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcutken 15'inde (%14,4) antibiyotik kullanım öyküsü yoktu ($p<0.05$). Bu hastaların sadece 18'inde vankomisin kullanım öyküsü mevcuttu. Kullanılan antibiyotikler içerisinde %29,1 oranında sefalosporinler, %15,4 oranında kinolonlar ve %13,5 oranında ise beta laktam antibiyotikler en sık kullanılan antibiyotiklerdi. 80 hastanın (%76,9) daha önceden hastanede yatış öyküsü varken, 24 hasta ise (%23,1) ise ilk defa hospitalize ediliyordu ($p<0.05$). Daha önceden yatış öyküsü olan hastaların 51'inde yoğun bakımda yatış hikayesi mevcuttu ($p<0.05$). MRSA izole edilen hastaların 35'inde (%33,7) cerrahi operasyon öyküsü vardı. 69 hasta (%66,3) ise öncesinde herhangi bir cerrahi işleme maruz kalmamıştı.

MRSA tespit edilen hastaların altta yatan hastalıklarına bakıldığında 14'ünde (%13,5) malignite, 11'inde (%10,6) diabetes mellitus, 11'inde (%10,6) hipertansiyon ve diyabet birlikteliği, 10'unda (%9,6) sadece hipertansiyon, 9'unda (%8,7) ise kronik böbrek yetmezliği tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. MRSA tespit edilen hastaların altta yatan hastalıkları

Hastalık	Sayı (n)	Oran (%)
Malignite	14	13.5
DM	11	10.6
DM+HT	11	10.6
HT	10	9.6
KBY	9	8.7
Travma	9	8.7
KOAH	6	5.8
SVH	6	5.8
HT+SVH	6	5.8
KBY+HT	5	4.8
DM+HT+SVH	2	1.9
Epilepsi	1	1.0
Nefrolitiazis	1	1.0
Hidrocefali	1	1.0
Muskülerdistrofi	1	1.0
Hastalığı Olmayan	11	10.6
Toplam	104	100

*DM:Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık

Hastaların 72'si (%69,2) taburcu olurken 32 hasta (%30,8) ise kaybedildi.

Hastalık etkeni olarak izole edilen MRSA suşlarının 32'si (% 30,8) kan dolaşımı enfeksiyonu, 31 tanesi (%29,8) pnömoni, 24'ü (%23,1) cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, 17'si (%16,3) ise üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak izole edildi (Tablo 5).

Tablo 5. MRSA tespit edilen hastaların klinik tanıları

Klinik Tanı	Sayı (n)	Oran (%)
Kan Dolaşımı Enf.	32	30.8
Pnömoni	31	29.8
Cilt ve Yumuşak Doku Enf.	24	23.1
Üriner Sisten Enf	17	16.3
Toplam	104	100

İzole edilen MRSA suşlarında vankomisin mikrodilüsyon broth yöntemi ile araştırılan MIC değerlerinde tüm suşlar vankomisine duyarlı bulundu. Suşların 14'ünde (%13,5) vankomisin MIC değeri 0.125 µg /mL, 21 tanesinde (%20,2) 0.25 µg /mL, 52'sinde (%50) 0.5 µg /mL, 11'inde (%10,6) 1 µg /mL ve 6'sında (%5,8) ise

2 µg /mL bulundu. Öncesinde vankomisin kullanım öyküsü olan 18 hastada artmış vankomisin MIC değerleri dikkati çekti. (Tablo 6). Vankomisin MIC aralığı >1 µg/mL olan 6 olgunun 5'inin önceden vankomisin kullandığı görüldü (p<0.05) (Tablo 7).

Tablo 6. Vankomisin kullanımıyla MIC düzeyi arasındaki ilişki

		MIC Düzeyi- µg /ml											
		0.125		0.25		0.5		1		2		Toplam	
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Vankomisin	Evet	0	0	0	0	6	33.3	7	38.9	5	27.8	18	100
	Hayır	14	16.3	21	24.4	46	53.5	4	4.7	1	1.2	86	100
Toplam		14	13.5	21	20.2	52	50.0	11	10.6	6	5.8	104	100

Tablo 7. Vankomisin kullanımıyla MIC düzeyi yükselişi arasındaki ilişki

		Vankomisin kullanımı n (%)		
		Evet	Hayır	Toplam
MIC aralığı (µg/ml)	1≤	13 (13.3)	85 (86.7)	98
	1>	5 (83.3)	1 (16.7)	6
Toplam		18 (17.3)	86 (82.7)	104

4.TARTIŞMA

Son yıllarda *S. aureus*'un etken olduğu enfeksiyonlar, hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde oldukça önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Bu mikroorganizmanın 1944 yılında penisilinaz yapımıyla başlayan antibiyotiklere karşı direnç geliştirme mekanizması, günümüzde birçok antibiyotiğe karşı da gelişmiş olup artık endişe verici boyuta ulaşmıştır. Özellikle metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan glikopeptitlere karşı gelişmiş olan direnç bildirimleri de olayın ciddiyetini açıkça göstermektedir. Bu noktada stafilokoklar çoklu antibiyotik direnci gösteren tedavileri zor olan “sorunlu” mikroorganizmalar konumundadır (110).

Son dönemlerde hastane kaynaklı enfeksiyonlardan Gram negatif mikroorganizmalar daha az sorumlu olmasına karşılık gram pozitif koklar ilk sıralara yükselmiştir. Bu enfeksiyonlar arasında özellikle *S.aureus* ilk sıralarda yer almaktadır. Çoğul dirençli Gram pozitif enfeksiyonların artması ile de hastane ortamında gelişen enfeksiyonların tedavileri zorlaşmaktadır. Stafilokoklar çevre koşullarına oldukça dirençli olmaları, fizyolojik olmayan çeşitli çevresel koşullarda dahi varlıklarını sürdürebilmeleri, kurumuş çeşitli materyallerden aylar sonra bile izole edilebilmeinden dolayı major bir insan patojeni olmaya devam etmekte ve enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen her dönem tıp dünyasında önemini koruması beklenmektedir.

S.aureus enfeksiyonlarında tedavi amacıyla kullanıma giren penisilinlere kısa bir süre içerisinde direnç gelişimi gözlenmiş, XX. yüzyılın 2. yarısından itibaren bu direnç yaygın olarak görülmeye başlanmıştır (111). Ardından klinik kullanıma sunulan antistafilokoksik penisilinlere (metisilin, nafsilin, oksasilin), makrolidlere, tetrasiklinlere ve aminoglikozidlere de direnç gelişmesi ve bu dirençli kökenlerin yayılmasıyla birlikte stafilokoksik enfeksiyonların tedavisi tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiştir. Günümüzde hastane kaynaklı *S.aureus* suşlarının %95'ten fazlası beta laktamaz üretmektedir. Beta laktamaza dayanıklı bir antibiyotik olan metisiline dirençli *S.aureus* ilk olarak 1961 yılında bildirildi (112). Daha sonra özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere MRSA enfeksiyonları giderek artan oranlarda rapor edilmeye başlandı (2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım ünitelerinde MRSA izolasyon oranı %60'ın üzerine çıkmıştır (4,5). Yapılan

bazı çalışmalarda, yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının %80'i metisiline dirençli saptanmıştır (3). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de MRSA'lar dirençli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (6). Başta YBÜ olmak üzere hastanelerin bazı bölümleri stafilocok ve özellikle MRSA enfeksiyonları açısından daha yüksek risk altındadır. 65 yaşın üstünde, hastanede uzun süre yatan, operasyon geçiren ya da çok sayıda invaziv girişim uygulanan, açık cilt lezyonları bulunan ve geniş spektrumlu/uzun süre antibiyotik tedavisine maruz kalan hastalar, hem endojen floranın hem de ortam bakterilerinin tehdidi altındadır. Bu koşullar dirençli bakteri suşlarının seçilmesine yol açarken, MRSA enfeksiyon ve kolonizasyonunu da ön plana çıkarmaktadır. Bazı yayınlarda MRSA enfeksiyonlarının artmış maliyet, mortalite ve morbilite ile uzamış antibiyotik tedavi süresi ve hospitalizasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (113-115). Bizim çalışmamızda operasyon öyküsü ve mortalite oranları ile MRSA enfeksiyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, hospitalizasyon ve yoğun bakımda yatış ile MRSA enfeksiyonları arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Mortalite oranlarındaki artışın hastaların altta yatan hastalıklarının ciddiyeti ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Metisiline duyarlı olan stafilocok enfeksiyonların tedavisinde beta laktam antibiyotikler kullanılırken MRSA kökenlerinin çoğunun makrolidler, linkozamidler, kloramfenikol, tetrasiklinler, kinolonlar ve aminoglikozitlere de dirençli olabilmelerinden dolayı MRSA enfeksiyonlarının tedavi seçenekleri azalmaktadır. Buna bağlı olarak metisiline dirençli bir stafilocok enfeksiyonunda kullanılacak antibiyotikler birçok kez sadece glikopeptidler ile sınırlı kalmaktadır. Son yıllarda stafilocok türlerinde giderek artan oranda glikopeptid direncinin bildirilmeye başlanması; stafilocok enfeksiyonlarındaki son seçenek antibiyotik olan vankomisin kullanımının kısıtlanmasının önemine bir kez daha dikkatleri çekmiştir (116).

Bir glikopeptid antibiyotik olan ve sadece Gram pozitif bakterilere karşı etkinliği bulunan vankomisin ilk olarak 1956 yılında klinik kullanıma girmiştir. MRSA izolatlarındaki artışla birlikte kullanımı hızla artmıştır. Özellikle 1980'in ikinci döneminden itibaren artan vankomisin kullanımı ile birlikte bu antibiyotiğe de duyarlılık azalmaya başlamıştır (16). *S. aureus* suşlarında vankomisine direnç sorunu, dünyada ilk kez 1997 yılında Japonya'dan Hiramatsu ve arkadaşları

tarafından bildirilmiştir (12). Bunu takiben Amerika'dan iki ve Fransa'dan bir olgu olmak üzere vankomisine azalmış duyarlılık gösteren ve vankomisin MIC değerleri 8-16 mcg/ml arasında olan diğer *S.aureus* izolatları da bildirilmiştir (13,14). İlk VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*) suşu Temmuz 2002'de ABD, Michigan'dan bildirilmiştir. Diyabetik bir hastanın diyaliz kateterinin ucundan ve kronik ayak ülserinden izole edilmiş olup vankomisin MIC değeri >128 mcg/ml olarak bulunmuştur. Bu suştaki direncin yüksek seviyeli ve Van A orjinli olduğu, suşun enterokokal vankomisin direnç genlerini kazandığı tespit edilmiştir. Nitekim aynı hastanın ayak ülserinden glikopeptid dirençli *E. faecalis* izolasyonu da yapılmıştır (84). VRSA'nın ilk izole edildiği 2002 tarihinden itibaren günümüze kadar 13 VRSA suşu bildirilmiştir (16,17). Bunlardan 11'i ABD'den ikisi ise İran ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Bu olguların hepsinde PCR ile vanA geni gösterilmiştir (18).

Ülkemizde de değişik hastanelerden izole edilen stafilokoklarda vankomisin direncini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında değerlendirilen suşlarda vankomisin MIC değerleri duyarlı aralıkta bulunurken son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda izole edilen MRSA izolatlarında vankomisinin MIC değeri duyarlılık sınırları içerisinde ancak daha yüksek MIC değerleri ve h-VISA suşları oranında artış bulunmuştur. Gülay ve arkadaşları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde klinik örneklerden izole ettikleri 95 MRSA suşunun vankomisin direncini araştırdıkları ve Türkiye'de bu konuda yapılmış ilk çalışmada, mikrodilüsyon yöntemi ile suşların 5'inde (%5.3) vankomisine azalmış duyarlılık (MIC: 8 µg/ml) saptamışlardır (117). Ögünç ve arkadaşları, kan kültürlerinden izole edilen 100 *S. aureus* suşu ile yaptıkları çalışmada suşların hiçbirinde vankomisin direnci saptamamışlardır(118). Sünbül ve arkadaşları, çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 39 *S. aureus* suşunun E-test ve mikrodilüsyon yöntemleriyle vankomisin MIC değerlerini 0.125-4 mcg/ml arasında bulmuşlardır (119). Diler ve arkadaşları; hastane ve toplum kaynaklı değişik örneklerden izole ettikleri 154 MRSA suşuyla yaptıkları çalışmada mikrodilüsyon yöntemiyle vankomisin duyarlılığını araştırmışlar ve vankomisine karşı rezistans saptamadıklarını bildirmişlerdir (120). Baykan ve arkadaşlarının değişik klinik örneklerden izole ettikleri 620 *S. aureus* suşunu incelediği çalışmada izolatların 86'sını(%14) MRSA olarak saptamışlardır ve bu 86 MRSA suşunda disk difüzyon yöntemiyle vankomisine direnç

saptamadıklarını belirtmişlerdir (121). Arslan ve ark. (122), Kurultay ve ark. (123), Sönmez ve ark. (124) da, *S. aureus* suşlarında vankomisin direnci saptamadıklarını belirtmişlerdir. Güleroğlu ve arkadaşları ise önemli bir kısmını yara-apse, kan ve trakeal aspirat kültürlerinden izole ettikleri 80 MRSA suşuyla yaptıkları çalışmada, suşların vankomisin MIC aralığını 0.5-4 mcg/ml olarak bulmuşlar ve vankomisine dirençli suş saptamamışlardır (125). Aktaş ve arkadaşlarının klinik örneklerden izole ettikleri MRSA suşlarında vankomisin MIC değerleri duyarlı aralıkta bulunmuştur (126). Yine benzer bir sonuç da Limoncu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada görülmüş, suşlarda vankomisin direncine rastlanmamıştır (127). Ülkemizde vankomisin MIC değerinde yükselme olduğunu gösteren bir çalışma ise Güneş ve arkadaşları tarafından 250 MRSA suşu ile yapılmış; suşların 145'inde (%60,4) vankomisin MIC değeri duyarlı sınırdan bulunurken, 95 izolatta (%39,6) MIC değeri orta duyarlı sınırdan bulunmuştur (128). Bizim çalışmamızda da 104 MRSA suşunun hiçbirinde vankomisin direnci görülmemiş, vankomisin MIC değerleri duyarlı aralıkta tespit edilmiştir.

Metisilin rezistans *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisinin MIC değerlerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda vankomisinin MIC değerlerinde zaman içerisinde gelişen yükselmeler dikkati çekmektedir. Wang ve arkadaşlarının yapmış oldukları 5 yıllık bir çalışmada 2000 yılında suşların sadece %19,9'unun vankomisin MIC değerlerini >1 mcg/ml olarak bulmuşken bu oranın 2004 yılında %70,9'a ulaştığını belirtmişlerdir (129). Robert ve arkadaşlarının 1983-2002 yılları arasında 1445 MRSA izolatu ile yaptıkları çalışmalarında vankomisinin MIC değerinin geometrik ortalamasının 1983'te 1,56 iken 2002'de bu ortalamanın 2.41'e yükseldiğini bulmuşlardır (130). Steinkraus ve arkadaşları ise 662 MRSA suşu ile yaptıkları çalışmada vankomisin ortalama geometrik MIC değerlerinde 1,5 kat artış olduğunu belirtmişlerdir (131). MRSA enfeksiyonlarında zamanla vankomisinin MIC değerlerindeki artışı gösteren benzer sonuçlara sahip çalışmalardan biri de Karas ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (132). Ho ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışma da ise vankomisin MIC değeri 1 mcg/ml olan suşların oranı 1997-1999 arasında %10,8 bulunurken bu oranın 2006-2008 yıllarında %38,3'e yükseldiği tespit edilmiştir (133). Bu yayınlardan farklı olarak Holmes ve arkadaşları ise 2002-2006 yılları arasında 240 MRSA ile

yaptıkları çalışmada vankomisin MIC değerinde ve bakterisidal aktivitesinde herhangi bir değişiklik tespit etmemişlerdir (134). Benzer bir çalışma da Alos ve arkadaşları tarafından yapılmış ve vankomisin MIC değerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı sonucuna varmışlardır (135). Bizim çalışmamız da vankomisin kullanım öyküsü olan hastalardan izole edilen MRSA suşlarında vankomisin MIC değerinde anlamlı artış olduğu görüldü.

Sonuç olarak, MRSA'ların etken olduğu toplum ve hastane kökenli infeksiyonların artışı ve MRSA kökenlerinin birçok antibiyotiğe dirençli olmaları nedeniyle, bu bakteriler ile oluşan infeksiyonlarda tek tedavi seçeneği olarak çoğu kez vankomisin kullanılmaktadır. Vankomisin kullanımıyla birlikte duyarlılık sınırları içinde MIC değerlerinde anlamlı artış olup daha önce tedavide vankomisin kullananlarda antibiyotik seçiminde dikkatli olunmalıdır. Vankomisin'in yoğun bir biçimde kullanılması sonucu, *S. aureus* kökenlerinde vankomisine karşı direnç görülmeye başlanmıştır. Dünya çapında giderek artan sıklıkta bildirilmeye başlanan h-VISA, VISA ve VRSA suşları ülkemizde de yakın gelecekte görülecek direnç gelişiminin ilk uyarılarını vermektedir. Bundan dolayı bu seçkin antibiyotiğin kullanımında dikkatli davranılması, endikasyon dışı kullanılmasının kısıtlanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmesi oldukça önemli ve gereklidir.

5. KAYNAKLAR

1. Waldvogel FA. Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000: 2069-2092.
2. Culos KA, Cannon JP, Grim SA. Alternative agents to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. [Epub ahead of print] PubMed PMID 21642833. Am J Ther 2011; 748: 51-67.
3. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the superbug. Int J Infect Dis 2010; 14: 7-11.
4. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1-9.
5. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. Clin Infect Dis 2007; 45: 171-6.
6. Kurutepe S, Sürücüođlu S, Gazi H, Teker A, Özbakkalođlu B, Metisiline dirençli ve duyarlı suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. İnfeksiyon Dergisi 2007; 21: 187-191.
7. Ünal S. Staphyococcus aureus: Direnç mekanizmaları. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram pozitif bakteri infeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.23-38.
8. Chambers HF. Penicillins. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). Principles and Practise of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005: 281-294.
9. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 222-235.
10. Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: related infections and antibiotic resistance. Int J Infect Dis 2010; 14: 19-22.

11. Arman D. Vankomisin ve Diğer Glikopeptid Antibiyotikler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 252-257.
12. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-6.
13. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 493-501.
14. Ploy MC, Grelaud C, Martin C. First clinical isolate of vancomycin- intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351: 1212.
15. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States: *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 565–67.
16. Abhay Dhand and George Sakoulas. Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates ('the MIC Creep'): implications for therapy. *F1000 Medicine Reports* 2012; 4: 4.
17. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin intermediate and heterogeneous vancomycin- intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 99-139.
18. Gould IM. Clinical activity of anti-Gram-positive agents against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 17-21.
19. Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. *Postgrad Med J* 2002; 78: 385-392.
20. Merrer J, Santoli F, Appere de Vecchi C, Tran B, De Jonghe B, Outin H. "Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 2: 718-723.

21. Cordova SP, Heath CH, McGeachie DB, Keil AD, Beers MY, Riley TV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Western Australian teaching hospitals, 1997-1999: risk factors, outcomes and implications for management. *J Hosp Infect* 2004; 56: 22-28.
22. Hardy KJ, Hawkey PM, Gao F, Oppenheim BA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. *Br J Anaesth* 2004; 92: 121-30.
23. Corea E, Silva T, Perera J. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence, incidence and risk factors associated with colonization in Sri Lanka *J Hosp Infect* 2003; 55: 145-148.
24. Cengiz AT. *Staphylococcus*. Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabından*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 339-346.
25. Bulger RJ, Sherris JC: Decreased incidence of antibiotic resistance among *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1968; 69: 1099–1108.
26. Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 74–79.
27. Duckworth GJ, Lothian JL, Willams JD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of an outbreak in a London teaching hospital. *J Hosp Infect* 1988; 11: 1-15
28. Öksüz L, Gürler N. Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Son Yıllarda Kullanıma Giren Antibiyotiklere İnvitro Duyarlılık Sonuçları. *ANKEM Dergisi* 2009; 23: 71-77.
29. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E. W, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Gram-Positive Cocci. İçinde: Washington C. Winn Jr. (ed). *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6. baskı. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 623-671.
30. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. The *Staphylococci*. Brooks GF, Butel JS, Morse SA (ed). *Medical Microbiology*. 12. Baskı New York: Javets, Melnick & Adelberg's 2004: 223-230.
31. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 4. Baskı. İzmir: Barış Yayınları 2004; 495-96.

32. Tevfik CA. Stafilocoklar. Ustaçelebi Ő. (ed) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003 : 339-348.
33. Ulusoy S, Usluer G, nal S. Staphylococcus aureus: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji. İçinde: Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp, 2004: 9-71.
34. Hajek V, Meugnier H, Bes M. Staphylococcus saprophyticus subs. Bovis subs. nov. isolated from bovine nostrils. Int J Syst Bacteriol 1996; 46: 792–796.
35. nal S. Akhan S. Stafilocok infeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G. Doğanay M (ed). İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı. Birinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1996: 773-781.
36. Koneman EW. The gram-positive cocci Part I: Staphylococci and related organisms. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). Color Atlas and Textbook of Diagnostoc Microbiology. Fifth edition, Lippincott Company, Phidelphia 1997: 539-576.
37. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. New England J Med 1998; 339: 520–531.
38. Shulman ST. Sthaphylococci, Staphylococcal disease, and toxic shock syndrome. In: Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR (eds). The Biologic and Clinical Basis of Infectious Disease 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 505–14.
39. Joklik WK, Willet HP, Amos DB, Wilfet C. Zinsser Microbiology. Twentieth Edition, Appleton and Lange, 1992: 401-416,
40. Megan Simmer. Prescription Antibiotics–How Exactly Do These Drugs Work [Online], ScienceCreativeQuarterly.2003. <http://www.scq.ubc.ca/prescription-antibiotics-how-exactly-do-these-drugs-work/>
41. Que A, M Philippe Staphylococcus aureus (including staphylococcal toxic shock). In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010; 2543–2579.

42. Tünger A. Staphylococcus aureus: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 9-68.
43. Batıkutlu S. Çeşitli klinik materyallerden izole edilen S. aureus suşlarında metisilin direnci ve E-test ile Vankomisin MIC değerlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi.S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006: 12.
44. Bilgehan, H. Klinik mikrobiyoloji özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları Bornova: Barış Yayınları 1994; 188–211.
45. Bouvet A, Fournier JM, Audurier A, Branger C, Orsoni A, Girerd C. Epidemiological markers for epidemic strain and isolates in an outbreak of nosocomial oxacillin-resistant S. Aureus. J Clin Microbiol 1990; 28: 1338.
46. Kaneko J, Kamio Y. Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. Biosci Biotechnol Biochem 2004; 68: 981-1003.
47. Noda M, Kato I. Purification and crystallization of staphylococcal leukocidin. Methods Enzymol 1998; 165: 22–32.
48. König B, Prevost G, König W. Composition of staphylococcal bi-component toxins determines pathophysiological reactions. J Med Microbiol 1997; 46: 479–485.
49. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Pantone-Valentine leukocidin. Lab Invest 2007; 87: 3-9.
50. Adem PV, Montgomery CP, Husain AN. Staphylococcus aureus sepsis and the Waterhouse–Friderichsen syndrome in children. New Engl J Med 2005; 353: 1245–1251.
51. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM Exotoxins of Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 16-34.

52. Balaban N, Rasooly A. Staphylococcal enterotoxins. *Int J Food Microbiol* 2000; 61: 1-10.
53. Gram Olumlu Koklar. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. İzmir: Fakülteler Kitabevi, 2000: 239-268.
54. Lindsay JA, Ruzin A, Ross HF, Kurepina N, Novick RP. The gene for toxic shock toxin is carried by a family of mobile pathogenicity islands in *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol* 1998; 29: 527-543.
55. Jevons MP. 'Celbenin'-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961; 1: 124-125.
56. Cohen ML. *Staphylococcus aureus*: Biology mechanisms of virulence, epidemiology. *J Pediatr* 1986; 108: 796-799.
57. Kayser FH, Bienz KH, Eckert J, Zinkernagel RM. *Medizine Mikrobiologie verstehen, lernen, nahschlagen*. Georg Thieme Verlag 1998; 12: 56.
58. Parras FM, del Carmen Guerrero E, Bouza M, Jose' Bla'azquez S, Moreno M. Cruz Menarguez, Cercenado E. Comparative study of mupirocin and oral cotrimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1995; 39: 175-179.
59. Garrity G, Holt JG. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: an Overview of the Roadmap to the Manual*. New York: Bergey's Manual Trust, 2000.
60. Dündar V, Öztürk Dündar D. Stafilokok İnfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1507-1516.
61. Martínez E, Mensa J, Rovira M, Martínez JA, Marcos A, Almela M, Carreras E. Central venous catheter exchange by guidewire for treatment of catheter-related bacteraemia in patients undergoing BMT or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 41-44.
62. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 32-37.

63. Willcox PA, Rayner BL, Whitelaw DA. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients who do not abuse intravenous drugs. *Q J Med* 1998; 91: 41-47.
64. Köksal F. Bakteriyel Patojenite Adaları/Genomik Adalar. IV. Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji Kursu. Durmaz R. (ed). Malatya: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, 2007: 144-152.
65. Maranan MC, Moreira B, Vavra SB, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 813-849.
66. Reynolds PE, Brown DFJ. Penicillin-binding proteins of betalactam-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *FEBS Lett* 1985;192: 28-32.
67. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with betalactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1984; 158: 513-16.
68. Chambers HF: Ceftobiprole: vivo profile of a bactericidal cephalosporins. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 17-22.
69. Vaudaux P, Gjinovci A, Bento M et al: Intensive therapy with ceftobiprole medocaril of experimental foreign-body infection by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrobial Agents Chmother* 2005; 49: 3789-93
70. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, *Staphylococcus* Cassette Chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1549-55.
71. Chambers HF. Methicillin Resistance in Staphylococci: Molecular and Biochemical Basis and Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:781-91.
72. Öztürk R. Antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişme mekanizmaları ve günümüzde direnç durumu. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sempozyum Dizisi No:31 2002; 83-100.
73. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; 31-41.

74. Moreillon P, Que YA, Glauser MP, Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock). Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Pennsylvania, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2321-2351.
75. Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları. Clinical and Laboratory Standards Institute 2006; M100-S16.
76. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10.baskı. Ankara: Hacettepe-Taş 2002; 182-327.
77. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. Science 1994; 264: 382-8.
78. Yıldız O, Aygen B. Stafilokokların Antibiyotik Duyarlılığı ve Direnç Sorunu. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi 2002; 5(3): 128-36.
79. Krut O, Sommer H, Kronke M. Antibiotic-induced persistence of cytotoxic Staphylococcus aureus in non-phagocytic cells. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 167-73.
80. Schmitz FJ, Fluit AC, Hafner D. Development of resistance to ciprofloxacin, rifampin and mupirocin in methicillin-susceptible and -resistant Staphylococcus aureus isolates. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3229-3231.
81. Jolly L, Wu S, van Heijenoort J, de Lencastre H, Mengin- Lecreulx D, Tomasz A. The *femR315* gene from *Staphylococcus aureus*, the interruption of which results in reduced methicillin resistance, encodes a phosphoglucosamine mutase. J Bacteriol 1997; 179: 5321-5325.
82. Proctor RA, Van Langevelde P, Kristjansson M, Maslow JN, Arbeit RD. Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1995; 20: 95-102
83. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007; 45: 165-170.
84. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 2001; 9: 486-93.

85. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Standiford HC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94: 313-28.
86. Kuwahara-Arai K, Kondo N, Hori S, Tateda-suzuki E, Hiramatsu K. Suppression of methicillin resistance in a *mecA* containing pre-methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* strain is caused by the *mecI* mediated repression of PBP 2' production. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2680-5.
87. Kobayashi N, Taniguchi K, Urasawa S. Analysis of diversity of mutations in the *mecI* gene and *mecA* promoter/operator region of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 717-20.
88. Gregory PD, Lewis RA, Curnock SP, Dyke KG. Studies of the repressor (BlaI) of β -lactamase synthesis in *Staphylococcus aureus*. *Mol. Microbiol* 1997; 24: 1025–1037.
89. McDougal L, Thornsberry C, 1986, The role of β -lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase resistant penicillins and cephalosporins. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 832-839.
90. Zhang HZ, Hackbarth CJ, Chansky KM, Chambers HF. A proteolytic transmembrane signalling pathway and resistance to β -lactams in staphylococci *Science* 2001; 291: 1962–1965.
91. Salmenlinna S. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Finland. Academic dissertation. Faculty of Medicine, University of Helsinki, Haartman Institute, 2002.
92. Tomasz A, Drugeon HB, De Lencastre HM, Jabes D, McDougal L, Bille J. New mechanism for methicillin resistance in *S. aureus*: clinical isolates that lack the PBP 2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding proteins with modified penicillinbinding capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1867-9.
93. Dumlupınar B. Antibiyotiklere Dirençte Yeni Eğitimler. *Klimik dergisi*, 2001; 14: 47-56.

94. Rohrer S, Ehlert K, Tschierske M, Labischinski H, Berger-Bächli B. The essential *Staphylococcus aureus* gene *fmbB* is involved in the first step of peptidoglycan pentaglycine interpeptide formation. Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 9351-9355.
95. Berger-Bächli B, Rohrer S. Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. Arch Microbiol 2002; 178: 165-171.
96. Hackbarth CJ, Miick C, Chambers HF. Altered production of penicillin-binding protein 2a can affect phenotypic expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2568-71.
97. Henze U, Sidow T, Wecke J, Labischinski H, Berger-Bächli B. Influence of *femB* on methicillin resistance and peptidoglycan metabolism in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1993; 175: 1612-20.
98. Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gerard A. Antibiyotik Duyarlılık Testinden Reçeteye. Çev: Söyletir G, Bal Ç, Gür D, Wilke Topçu A. 2. Baskı İstanbul: Bio Merieux Yayınları 2003: 78-83.
99. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Asya Mikrobiyoloji. 4. Baskı. İzmir: Asya Tıp Kitabevi 2005; 54.
100. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. N Eng J Med 2003; 348: 1342-1347.
101. Centers for disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-USA 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 565-7.
102. Brown DFJ, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL, Towner KJ et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). J Antimicrob Chemother 2005; 56: 1000-1018.
103. Küçükbayrak A, Özdemir D. Two new protein synthesis inhibitors: Linezolid and streptogramins (quinupristin/dalfopristin). Turkish Journal of Infection 2006; 20: 145-151.

104. Usluer G, Ünal S. Linezolid. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2005; 10 ek 4: 1-15.
105. Murray BE, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinopristin-dalfopristin) and lipopeptides (daptomycin). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 417-35.
106. Torres-Viera C, Dembry LM. Approaches to vancomycin-resistant enterococci. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 541-7.
107. Cha R, Grucz RG Jr, Rybak MJ; Daptomycin dose-effect relationship against resistant Gram-positive organisms, *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1598-603.
108. Tabak F. 2010'da Daptomisin. *Ankem Dergisi* 2010; 24: 110-113.
109. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th Informational Supplement, Document CLSI Wayne PA 2010;100: 20.
110. Ehlert K. Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* molecular basis, novel targets and antibiotic therapy. *Curr Pharm Des* 1999; 5: 45.
111. Spink WW, Ferris V. Quantitative action of penicillin inhibitor from penicillin-resistant strains of staphylococci. *Science* 1945; 102: 221.
112. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961; 14: 385.
113. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
114. Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 368-73.
115. Gedik H. Does antimicrobial use increase the rate of antimicrobial resistance? A one year experience. *Indian J Med Microbiol* 2012; 30: 198-202

116. Yakupoğulları Y, Gündüz A, Özcan M, Doğukan M, Seyrek A, Yılmaz M. *Staphylococcus aureus* suşlarının siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin duyarlılıkları. *Fırat Tıp Dergisi*. 2006; 1: 45–47.
117. Gülay Z, Atay T, Yuluğ N. *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 1998; 12: 101.
118. Ögünç D, Çolak D, Saygan MB, Gökay S, Öngüt G, Vural T, Gültekin M. Kandan İzole Edilen *S. aureus* Suşlarında Vankomisin ve Teikoplanin Etkinliği. *ANKEM Derg* 1999; 13: 479-484.
119. Sünbül M, Eroğlu C, Çınar T, Hökelek M, Leblebicioğlu H. Stafilocok suşlarında vankomisin ve teikoplanin duyarlılığını belirlemede buyyonda mikrodilüsyon ve E-test yöntemlerinin karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 1998; 12: 483.
120. Diler M, Kocabeyoğlu Ö, Birinci İ, Erdemoğlu A, Özbek A: Vankomisin ve teikoplaninin metisiline dirençli 252 stafilocok suşuna etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *ANKEM Derg* 1998; 12: 437.
121. Baykan M, Sütçü A, Altındış M, Baysal B: Teikoplanin ve vankomisinin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına in-vitro etkinliklerinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 1997; 11: 93.
122. Arslan H, Tunçbilek S, Nazlıer S. Nosokomial infeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilocoklarda glikopeptid antibiyotiklerin etkinliği, 8. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya: Program ve Özet Kitabı 1997: 784.
123. Kurultay N, Özer P, Türker M. Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocok suşlarında vankomisin için makrodilüsyon, mikrodilüsyon ve E test yöntemlerinin karşılaştırılması, 8. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya: Program ve Özet Kitabı 1997: 479,
124. Sönmez E, Durmaz B, Çınar V, Taştekin N, Köroğlu M. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında teikoplanin ve vankomisin in vitro aktivitelerinin karşılaştırılması, İzmir: 3. Antimikrobik Kemoterapi Günleri kitabı 1997: 313.
125. Güleroğlu S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş:Metisiline dirençli stafilocoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *ANKEM Derg* 2002; 16: 457-462.

126. Aktaş E, Mengeloğlu FZ, Külah C, Cömert FB. Evaluation of reduced susceptibility to vancomycin among MRSA strains isolated from clinical specimens. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 339-41
127. Limoncu MH, Ermertcan Ş, Taşlı H, Kurutepe S. Investigation of glyco-peptid resistance in methicillin resistant staphylococcal isolates. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 511-6.
128. Güneş H, Çetin ES, Kaya S, Arıdoğan BC. Investigation of reduced glycopeptid susceptibility among methicillin resistant staphylococci. *Afr J Microbiol Res* 2012; 6: 453-459.
129. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3883-3886.
130. Robert J, Bismuth R, Jarlier V. Decreased susceptibility to glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 20 year study in a large French teaching hospital, 1983-2002. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 506-10.
131. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007, 60: 788-794.
132. Karas JA, Enoch DA, Fish D, Foweraker JE. Vancomycin susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia isolates from two UK hospitals over a decade. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 189-190.
133. Ho PL, Lo PY, Chow KH, Lau EH, Lai EL, Cheng VC, Kao RY. Vancomycin MIC creep in MRSA isolates from 1997 to 2008 in a healthcare region in Hong Kong. *J Infect* 2010, 60:140-5.
134. Holmes RL, Jorgensen JH. Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from 1999 through 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52: 757-760.

135. Alos JJ, Garcia-Canas A, Garcia-Hierro P, Rodriguez-Salvanes F. Vancomycin MICs did not creep in *Staphylococcus aureus* isolates from 2002 to 2006 in a setting with low vancomycin usage. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 773-5.

EK-A

HASTA FORMU

Hasta Adı-Soyadı:

Tarih:

Yaşı:

Protokol No:

Cinsiyeti:

Örnek No:

Klinik/poliklinik:

Yatış Süresi:

Örnek yeri:

Altta Yatan Hastalıklar:

Yakın zamanda Antibiyotik kullanım Hikayesi:

Yakın zamanda Hastahane de Yatış Hikayesi:

Yakın zamandaki cerrahi:

Daha önceki enfeksiyon hikayesi:

Şikayetler:

6. ÖZGEÇMİŞ

1 Temmuz 1978 yılında Tunceli’de doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Elazığ’da tamamladıktan sonra 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ‘nde tıp eğitimime başladım. 2002 yılında Tıp fakültesinden mezun oldum. 2002-2007 yıllarında Tunceli’de pratisyen hekimlik yaptım. 2007 Nisan ayında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 17 Ağustos 2007’de Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistanlığına başladım. Halen bu görevimi devam ettirmekteyim. Evli, bir çocuk annesiyim.