

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**HASTANE PERSONELİNDE VE TOPLUMDA METİLLİNDRENÇLİ S.
AUREUS (MRSA) NAZAL TAAYİCİLİĞİ VE BÜSÜLLERİN PFGE İLE
KLONAL İLK SİNİNİN ARA TIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÇABALAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

ELAZI

2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer L. ERHAN

DEKAN

Bu tez “Uzmanlık Tezi Standartları”na uygun bulunmu tur.

Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı

Tez tarafımızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Tez Danı manı

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Doç. Dr. Kutbettin DEM RDA

Doç. Dr. İhami ÇEL K

Doç. Dr. Ramis ÇOLAK

TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim süresince de erli bilgi ve deneyimlerini bizlerle sürekli payla an de erli hocalarım; Prof. Dr. S. Sırrı Kılıç, Prof. Dr. Süleyman Felek, Prof. Dr. Ayhan Akbulut, Prof. Dr. Ahmet Kalkan , Doç. Dr. Kutbettin Demirda , Doç. Dr. İhami Çelik ve Doç. Dr. Mehmet Özden'e te ekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalış tı ım tüm ara tırma görevlisi arkadaş larıma, bu uzun yolda yardımlarını esirgemeyen servis hem ireleri ve personeline te ekkür ederim.

Ayrıca; tez çalış mam sırasında PFGE a amasında bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan ve kliniklerinde çalış ma olana ı sunan nönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ö retim üyesi Prof. Dr. Rıza Durmaz ve Ara . Gör. Dr. Ahmet Çalış kan'a ve Moleküler Laboratuvarı çalış anlarına te ekkür ederim.

Moleküler mikrobiyoloji deneyimlerini benimle payla an Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ö retim üyesi Prof. Dr. Salih Ho o lu ve Uzman Dr. Cemal Üstün'e te ekkür ederim.

statistik kısmında yardımcı olan Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı ö retim üyesi Doç. Dr. Mustafa Kaplan'a te ekkür ederim.

Tüm e itimim süresince maddi ve manevi desteklerini e sirgemeyen çok de erli aileme, e ime ve biricik kızım Esmâ Nur'a te ekkürlerimi sunarım.

Ç İNDEK İLER

	Sayfa
1. Özet.....	1
2. Abstract.....	3
3. Giriş	5
3.1. Genel bilgiler	7
3.2. <i>S.aureus</i> 'un mikrobiyolojisi.....	10
3.2.1. Antijenik yapısı.....	10
3.2.2. Hücre duvar komponentleri	10
3.2.3. Tanı	11
3.3. Nazal <i>S. aureus</i> taşıyıcılığı	13
3.3.1. <i>S.aureus</i> rezervuarları.....	14
3.3.2. Bulaşma	14
3.3.3. <i>S. aureus</i> kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörleri... ..	15
3.4. <i>S. aureus</i> enfeksiyonlarında patogenez ve patofizyoloji.....	16
3.4.1. Bakteriyel faktörler	16
3.4.1.1.Enzimler	18
3.4.1.2.Toksinler.....	18
3.4.2. Konağına ait faktörler.....	19
3.5. <i>S. aureus</i> 'a bağlı gelişen enfeksiyonlar	21
3.6. <i>S. aureus</i> enfeksiyonlarında antibiyotik direnci	23
3.7. <i>S. aureus</i> enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi.....	25
3.7.1. MSSA enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler	27
3.7.2. MRSA enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler	27
3.8. MRSA enfeksiyonlarının kontrolü	29

4. Gereç ve Yöntem.....	32
4.1. Hastaneler, sa lık personeli ve toplum.....	32
4.2. Yöntemler.....	33
4.2.1. Mikrobiyolojik Örnek.....	33
4.2.2. Kültür ve identifikasyon.....	33
4.2.3. Antibiyotik Duyarlılık testleri ve metisilin dirençinin belirlenmesi.....	34
4.2.4. Su ların Saklanması.....	35
4.2.5. PFGE.....	35
4.2.5.1. zolatların hazırlanması.....	35
4.2.5.2. zolatların agaroz gömülmesi.....	36
4.2.5.3. Agaroz içerisindeki hücrelerin parçalanması	37
4.2.5.4. Hücre lizizinden sonra agaroz kalıpların yıkanması	37
4.2.5.5. Agaroz kalıpları içindeki DNA'nın RE ile kesilmesi	38
4.2.5.6. Elektroforez jelinin hazırlanması ve kalıpların jelle yüklenmesi.....	39
4.2.5.7. Elektroforez	40
4.2.5.8. Sonucun gözlenmesi ve analizi	40
4.3. Gereçler	42
4.3.1. Çalı mada kullanılan besi yerleri	42
4.3.2. Çalı mada kullanılan antibiyotik diskleri.....	43
5. Bulgular.....	45
6. Tartı ma.....	55
7. Kaynaklar.....	62
8. Özgeçmi	77

TABLO L STES

		Sayfa
Tablo I	Stafilokokların ayırımı için kullanılan ba lıca testler	9
Tablo II	nvitro ve invivo peptidoglikan ve teikoik asitin biyolojik aktiviteleri	17
Tablo III	Konak savunma mekanizmasını bozan durumlar	20
Tablo IV	Kullanılan antibiyotik diskleri ve <i>S. aureus</i> için zon çapları	44
Tablo V	Cinsiyete göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık or anları	45
Tablo VI	Meslek gruplarına göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları	45
Tablo VII	Kullanılan antibiyotik grubuna göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları	46
Tablo VIII	Ya grubuna göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları	47
Tablo IX	Hastane personeline göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları	47
Tablo X	Burun kültürü alınan ki ilerde risk faktörü sayısının varlı ına göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları	48
Tablo XI	Yatan hastalarda burun kültürü alınması sırasında hastanedeki yatı sürelerine göre, MRSA ve MSSA da ılımı.	49
Tablo XII	Burun kültürü alınan ki ilerin kliniklere göre da ılımı, MRSA ve MSSA oranları	50
Tablo XIII	zole edilen nazal MRSA su larının antibiyotiklere direnç oranları	51

EK L L STES

	Sayfa
ekil 1. MRSA su larının PFGE ile analiz sonuçları	52
ekil 2. Sma I enzimi kesilerek elde edilmi bazı PFGE bant paternleri	53

KISALTMALAR L STES

AM:	Ampisilin
AYB	Anestezi Yo un Bakım
C:	Kloramfenikol
CDC:	Centers for diseases control and prevention
CLR:	Clarithromicin
CLSI:	Clinical and Laboratory Standards nstitute
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DNAaz	Deoksiribonükleaz
EDTA:	Etilendiamin tetra asetik asit
FTMH:	Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Hastanesi
FTR	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
GKDC	Gö üs Kalp Damar Cerrahisi
GN:	Gentamisin
H2O2:	Hidrojen peroksit
HK-MRSA:	Hastane Kökenli Metisilin Rezistans <i>Staphylococcus aureus</i>
HST:	Hücre süspansiyon tamponu
KBB	Kulak Burun Bo az
KNS:	Koagülaz negatif stafilokok
LEV:	Levofloxacin
LZD:	Linezolid
M K:	Minimum inhibitör konsatrasyon
MRSA:	Metisilin rezistans <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA:	Metisilin sensitif <i>Staphylococcus aureus</i>
OX:	Oxacilin
P:	Penicilin
PCR:	Polimerase Chain Reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
PFGE:	Pulsed-field gel electrophoresis

PK:	Proteinaz K
RE:	Restriksiyon enzimi
R F:	Rifampin
SCCmec:	Stafilokokal kromozom mec
Te:	Tetracycline
TE:	Tris-EDTA
TBE:	Tris-borik asit-EDTA
TEC:	Teicoplanin
TK-MRSA:	Toplum kökenli Metisilin rezistans <i>Staphylococcus aureus</i>
TMP-SMX:	Trimetoprim-sülfametoksazol
VA:	Vancomicin
VRE:	Vankomisin dirençli enterokok
YSP:	Yardımcı sa lık personeli

1. ÖZET

Antimikrobiyal tedavi konusunda yıllar içerisinde hızlı gelişmeler olmasına karşın, stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde halen güçlüklerle karşılaşmaktadır. Ayrıca hastane epidemilerine yol açabilmeleri nedeniyle stafilokok enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaktadır. Burun ön kısmının MRSA ile kolonize olması toplum ve hastane kaynaklı *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür. MRSA enfeksiyonu gelişen hastalarda genellikle taşıyıcılar dan bulaş ile enfeksiyon meydana gelmektedir.

Bu çalışmada Eylül 2007 - Kasım 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ile Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapıldı. Elazığ'daki çeşitli hastanelerde çalışan sağlık personeli, yatan hastalar ve Elazığ il merkezinde yaşayan sağlıklı kişilerden *S. aureus* burun taşıyıcılığı ve taşıyıcılardan soyutlanan izolatlarda metisilin direnci ve pulse field gel elektroforez (PFGE) ile klonal ilişkileri araştırıldı. Klinik izolatların tanımlanması, antibiyotik duyarlılıklarının saptanması ve MRSA'nın belirlenmesi Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre yapıldı. Klonal ilişkileri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Laboratuvarı'nda PFGE yöntemi ile çalışıldı.

Doktorlarda *S. aureus* taşıyıcılığı %22.3 (MRSA %4.1), hemşirelerde %10.1 (MRSA %3.4) ve yardımcı sağlık personelinde (YSP) %28 (MRSA %2.6), olarak tespit edildi. Toplumda ve yatan hastalarda sırasıyla *S. aureus* taşıyıcılığı %16.7, %22.6 (MRSA %1, %5.8) olarak tespit edildi.

S. aureus ve MRSA ta ıyıcılık oranları -laktam ve kombine antibiyotik kullanımı ve hastanede yatı süresi ile ili kili olarak artı gösterdi i saptandı. Nazal kültürlerin alındı ı kliniklere göre kar ıla tırıldı ında en fazla MRSA ta ıyıcılı ının KBB, Anestezi Yo un Bakım ve Plastik Cerrahi kliniklerinde oldu u gözlemlendi. MRSA su larına en yüksek direnç penisilin (%100) ve ampisilin'de (%94.2) görülürken vankomisin, teikoplanin ve linezolid'e direnç saptanmadı.

PFGE incelemesiyle nazal MRSA izolatlarının aynı klinik içerisinde hastalardan hastalara, yardımcı sa lık personelinden hastalara veya hasta transportu ile hastaneler arasında yayılımının oldu u tespit edildi. Aynı zamanda hasta ziyareti ile hastanelerden topluma ve/veya toplumdan hastaneye yayılabilece i tespit edildi.

Bu MRSA'ların yayılımını ve kayna ını tespit etmede PFGE gibi moleküler testler gün geçtikçe daha fazla önem kazanmaktadır.

Anahtar kelime: Nazal ta ıyıcılık, MRSA, PFGE

2. ABSTRACT

The investigation of nasal MRSA carriage and clonal association PFGE in healthcare personnel and healthy individuals

Despite rapid improvements in antimicrobial treatment over the years, the treatment of staphylococcus infections remains challenging. In addition, with their ability to cause hospital epidemics, they constitute an important health problem worldwide. Colonization of the anterior nasal area by MRSA is an important risk factor for nosocomial and community -acquired *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) infections. In patients with MRSA infection, contamination usually occurs via contagion by a carrier.

This study was conducted at the laboratories of Infectious Diseases department of Firat University medical school and Microbiology and Clinical Microbiology Department of Inonu University Medical School between September, 2007 and November, 2007. The isolates collected from the healthcare personnel and in-patients at various hospitals in Elazig and healthy individuals residing at Elazig city center were evaluated for nasal *S. aureus* colonization and its methicilline resistance and clonal association by pulse field electrophoresis (PFGE). Description of clinical isolates, determination of their antibiotic sensitivity, and determination of MRSA were done according to the criteria of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Clonal association was studied by PFGE method at the molecular laboratory of Microbiology and Clinical Microbiology Department of Inonu University Medical School.

The rate of *S. aureus* colonization in the doctors was 22.3% (MRSA 4.1%); in the nurses, 10.1% (MRSA 3.4%), and in the auxiliary healthcare

personnel (AHP), 28% (MRSA 2.6%). The rates of *S. aureus* colonization in the community and in-patients were 16.7% and 22.6% (MRSA 15 and 5.8%).

S. aureus and MRSA carriage were found to increase with increased use of -lactam and combined antibiotics as well as hospitalization time. Comparisons of the clinics from which the nasal cultures were obtained revealed that the individuals from the otolaryngology clinics had the highest rate of MRSA carriage, followed by those at intensive care units of anesthesia departments and plastic surgery clinics. The highest resistance rate of MRSA strains was to penicillin (100%), followed by resistance to ampicillin (94.2%), while no resistance to vancomycin, teicoplanin, and linezolid was detected .

Through PFGE evaluation, MRSA was found to spread between in-patients, auxiliary healthcare personnel and in -patients, and between hospitals due to patient transfers. It was also found to spread from the hospitals to the community through patient visits by the visitors.

Molecular tests such as PFGE have increasingly gained importance in detection of contamination and source of MRSA strains.

Key words: Nasal carriage, MRSA, PFGE

3. G R

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) insanda hastalık etkeni olarak sık rastlanılan, virülansı yüksek bir mikroorganizmadır. Penisilin tedavisi 1945'ten itibaren *S. aureus* su larında -laktamaza ba lı penisilin direnci 5 yıl içinde %50'ye çıkmı tır. Bugün bu direnç %95'in üzerindedir (1).

Stafilokoklar'lar hem immünolojik bakımdan sa lıklı, hem de immün yetmezli i olan hastalarda nozokomiyal ve toplumdaki edinilmi enfeksiyonların önemli etkenlerindedir (2, 3). Deri ve yumu ak doku, santral sinir sistemi, akci er, plevra, kas iskelet sistemi ve üriner sistem enfeksiyonları ile infektif endokardit, bakteriyemi, sepsis, yabancı cisim enfeksiyonları gibi birçok enfeksiyonda stafilokokların etiyolojik önemi bilinmektedir (3, 4).

Bazı *S. aureus* su larının epidemik karakter ta ıdı ı ve nozokomiyal epidemilere neden oldu u bilinmektedir. Bu epidemiler büyük mali yükü de beraberinde getirmektedir (5).

Antimikrobiyal tedavi konusunda yıllar içerisinde hızlı geli meler olmasına kar ın, stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde halen güçlüklerle kar ılılmaktadır. Ayrıca hastane epidemilerine yol açabilmeleri nedeniyle tüm dünyada önemli bir sa lık sorunu olu tur maktadırlar (6).

Metisilin rezistans stafilokokus aureus (MRSA) su ları sıklıkla hastanelerde artmaya ba lamı tır. Bunun sebebi genellikle kolonize veya enfekte hastadan veya sa lık çalı anlarından bula manın olmasıdır (7). Hastanelerde bir veya iki su un yayılmasıyla salgınlar meydana gelmekte ve MRSA'lar nozokomiyal patojen olarak kar ımıza çıkmaktadır. Son zamanlarda salgınların

artı ndaki sıklık, kolonize hastaların büyük oranda artmasına veya farklı MRSA su larıyla enfekte olmaya ya da MRSA bula masının nozokomiyal olarak artmasına ba lıdır (8, 9).

Salgınlarda MRSA ile kolonizasyonun rolü ta m olarak anla ılamamı tır. Nazal MRSA ta ıyıcılı ı salgın sırasında, çalı an ki ilerde %3 ile 7 arasında görülmektedir (10, 11). Burun ta ıyıcılı ı genellikle bula ıcıdır. Fakat ki ilere bula ma haftalar veya aylar boyunca dü ük orandadır (8). Ancak bula ma hakkında çeli kili sonuçlar bildiren çalı malar da mevcuttur (8, 12, 13).

Burun ön kısmının MRSA ile kolonize olması toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı *S. aureus* enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür (14–16). MRSA enfeksiyonu geli en hastalarda genellikle ta ıyıcılardan enfeksiyon meydana gelmektedir (17).

Yakın geçmi te, toplum kökenli (TK) MRSA olarak tanımlanan enfeksiyöz ajana ba lı hastalıkların insidansında bir artı oldu u göze çarpmakta, hatta bazı ÷lkelerde TK-MRSA'ya ba lı salgınlar ya anmaktadır. Ba langıçta TK-MRSA'nın hastane kökenli oldu u ve hastane dı na ta arak topluma yayıldı ı dü ünülmü olsa da, yapılan klinik ve moleküler çalı malar sonucunda, durumun böyle olmadı ı ve bu senaryonun yanlı kurgulanmı oldu u anla ılmı tır. Hastanede kazanılmı (HK) MRSA su ları çoklu ilaca dirençli ve klonal olup bazı risk faktörlerinin varlı ıyla ili kili iken (yakın zaman içinde hastaneye yatma öyküsü, cerrahi öyküsü, bakım evinde kalma, kateter varlı ı ve benzeri), TK -MRSA az sayıda ilaca dirençli ve sıklıkla poliklonaldır. Ayrıca sa lıklı ki ilerde deri ve akci er enfeksiyonlarına neden olma özelli i ta ır. Aslında hem TK -MRSA hem de HK-MRSA su ları mecA geni bulunduran stafilokokal kromzom

mec (SCCmec) gen kaseti taşıyor olsa da, bunların büyüklükleri ve kökenleri çok farklıdır (18).

S. aureus'un burun taşıyıcılığı hastaneden hastaneye de imlekle birlikte topluma göre daha yüksektir.

Centers for Disease Control and Prevention'a (CDC) göre MRSA enfeksiyonunun toplumda kazanıldığı durumlarda dikkatli olmalıdır.

1- Tanının hastane dışında ya ayanlarda konulması veya pozitif kültür sonuçlarının hastaneye yatışının 48 saat içerisinde elde edilmesi.

2- MRSA enfeksiyonu veya kolonizasyon hikâyesi olmaması.

3- Geçmiş yıllarda hastaneye yatış hikâyesinin olmaması (ev hemşiresi bakım hizmeti, deneyimli hastabakıcı hizmeti veya hastane hizmeti; diyaliz, cerrahi gibi.).

4- Kalıcı kateteri olmayan veya vücudunda medikal alet olmayan hastalar (19).

Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) MRSA'lar da dâhil (20,21–24), bakteriyel izolatın tipini belirlemede altın standart tekniktir. Multiple deoksiribonükleik asit (DNA) temelli metotlar *S. aureus* izolatlarının karakterlerini ve MRSA klonlarının atakları sırasında yayılımını belirlemede kullanılmaktadır (20, 21, 25).

Bu çalışmada, hastane çalışanlarında, yatan hastalarda ve toplumda ya ayanlarda burunda *S. aureus* taşıyıcılığını, taşıyıcılardaki MRSA oranlarını ve bu suşların PFGE ile klonal ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

3.1. Genel bilgiler

Doğada yaygın olarak bulunan stafilokoklar, ilk kez 1880 yılında Alexander Ogston tarafından tanımlanmıştır (26–28). Stafilokoklar intestinal

sistem, genito-üriner sistem, a ız ve üst solunum yolları nın normal florasında bulunan etkenlerdir (28). *S. aureus*'un kolonizasyon yeri genelde burundur (27). Di er kolonizasyon yerleri perine, aksilla ve vajendir. Koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) normal deri florasında yaygın olarak bulunurlar. *Staphylococcus epidermis* (*S. epidermis*) deri ve mukozalarda kolonize olan su ların %65 - 90'ını olu turur ve daha çok burun kanatları, deri ve parmak aralarında saptanır (26, 29).

Stafilokoklar mikroskobik olarak gram pozitif, 0,5 – 1,5µm çapında, yuvarlak, ço u zaman düzensiz kümeler, bazen de dörtlü ve kısa zincirler ekinde görülen, hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerop mikroorganizmalardır (27–32). Makroskobik olarak hem aerop hem aneorop ortamda, kanlı agarda ve di er selektif olmayan besi yerlerinde hızla ürerler. Ço u kanlı agarda hemoliz yapar. Yirmi dört saat içinde yuvarlak, düzgün, 1–3 µm çapında, hafif konveks koloniler yaparlar. *S. aureus* kolonileri genellikle daha büyüktür ve ço unlukla parlak, sa rı renkte pigment olu tururlar. *S. epidermis* kolonileri ise daha küçüktür ve genellikle pigment olu turmazlar. 'Slime' olu turan bazı türleri besi yerinin yüzeyine yapı ır (26, 28, 29).

Stafilokoklar Micrococcaceae ailesinin üyesidir. Patojen stafilocokların patojen olmayan di er Micrococcaceae genusundan ayırımı bazı testlerle yapılmaktadır. A a ıda özetlenen üç test insanda patojen olan stafilocoklarda pozitifdir.

1. Glikozdan anaerop ortamda asit olu umu
2. 200 µg/ml lizostafine veya 100 µg/ml furazolindon'a duyarlılık
3. 0,4 µg/ml eritromisin varlı ında gliserolden asit olu umu.

Stafilokoklar birçok türe ayrılmaktadır ve bunlardan insanda patojen olan stafilokok türleri aşağıda görülmektedir. İnsanlar için patojen olan stafilokok türleri *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. pasteurii*, *S. cohnii*, *S. caprae*, *S. haemolyticus*, *S. xylosum*, *S. saccharolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. simulans*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. schleiferi*, *S. hominis*, *S. auricularis*, *S. warneri*'dir. Klinik olarak en önemli etkenler *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus*'tur. (28, 29, 31, 33, 34).

Stafilokoları, insan için patojen olan diğer bir kok grubu olan streptokoklardan ayırmaya yarayan test katalaz testidir.

Stafilokoklardan sadece *S. aureus*, koagülaz enzimi salgılar ve bu özellik tür ayırımında önemli rol oynar. Diğer stafilokoklar koagülaz üretmedikleri için koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) olarak adlandırılır. Koagülaz enzimi plazmada bulunan protrombini aktive ederek trombin ve fibrin oluşmasına yol açar. Bu özellikten faydalanılarak insan ve tavşan plazması ile tüpte veya lam üzerinde yapılan koagülaz testleri geliştirilmiştir. Tüpte uygulanan test halen *S. aureus*'un belirlenmesi için en güvenli testtir (26, 31).

Klinik önemi olan üç ana türün sınıflandırılmasında koagülaz enzimi oluşurma özelliğinin yanında bazı biyokimyasal testlerde yapılmaktadır. Bu testler Tablo I 'de özetlenmiştir.

Tablo I. Stafilokokların ayırımı için kullanılan bazı testler

Test	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>
Koagülaz	+	-	-
Mannitol fermantasyonu ile asit oluşumu	+	-	+
DNAaz	+	-	-
Novobiosine dirençlilik	-	-	+

Aneorop ortamda üreme	+	+	-
Hemoliz	+	-*	-

* Genellikle negatiftir, bazen pozitif olabilir

3.2. *S. aureus*'un Mikrobiyolojisi

Agar plaklarında 1–4 mm çapında, düzgün yüzeyli, bombe sarı renkli koloniler oluşurlar. Koloniler altın sarısı rengi, karotenoid pigmentleri verir. Ancak, bu pigment oluşumu anaerobik ya da sıvı besi yerinde üreme olduğu görülmeyebilir. Pigment oluşumu, oda ısısında ve güneş ışığında ikinci bir 24–48 saat daha fazla inkübasyonda artırılabilir. Çoğu *S. aureus* suyu 24–36 saatlik inkübasyon sonucunda içinde at, koyun ve insan kanı bulunan agar besiyerinde hemoliz oluşur. Kapsül oluştuğlarında, mikroorganizma mukoid yapı kan koloniler ekinde görülür (27, 35–37).

S. aureus, aerobik ve anaerobik ortamlarda selektif olmayan kanlı agar, nutrient agar, tryptic soy agar, brain heart infusion agarda ürer. Primer izolasyonları için koyun kanlı agar önerilmektedir. Optimal olarak 37°C ve pH 7,4'de ürerler (36, 37).

3.2.1. Antijenik yapısı

S. aureus karmaşık bir antijenik yapıya sahiptir, 30'dan fazla antijeni saptanmıştır. Bunlardan en önemli antijenik determinantlar; teikoik asit, protein A, peptidoglikan, kümeleme faktörü ve kapsüller polisakkarittir (35).

3.2.2. Hücre duvarı komponentleri

Hücre duvarı, hücrenin eklini ve stabilitesini sağlayan temel yapıdır. Stafilokokal hücre duvarı ağırlığının %50'sini peptidoglikan oluşturur. Peptidoglikan -1,4 bağlarıyla bağlanmış N-asetil glukozamin ve N-asetil muramik asit subünitelerinden oluşur. Peptidoglikan, endotoksin benzeri aktivite,

makrofajlardan sitokin salınımının uyarılması, kompleman aktivasyonu ve trombosit agregasyonu etkilerine sahiptir.

Stafilokokların peptidoglikan yapılarındaki farklılık, dissemine intravasküler koagülasyona neden olma kapasitelerindeki değişikliklerinden sorumlu olabilir. Peptidoglikana kovalent bağlanmış ribitol teikoik asit, hücre duvarının ana yapısını oluşturur. Gliserol fosfat polimeri olan lipoteikoik asit ise sitoplazmik membrandaki glikolipid uçlarıdır (38).

3.2.3.Tanı:

a. Koagülaz testi: *S. aureus* identifikasyonunda, en sık kullanılan ve kabul edilen ölçüt plazmayı pıhtılaşma yeteneği gösteren koagülaz testidir. Aynı zamanda tek ve gerçek patojenite kriteridir.

iki ayrı koagülaz testi vardır.

1) Slide koagülaz testi: Bağılı koagülazı gösterir.

2) Tüp koagülaz testi: Serbest koagülazı gösterir. Tüp koagülaz için EDTA'lı dehidrate tav an plazması *S. aureus* identifikasyonu için en geçerli ve güvenilir testtir.

b. Mannitole etki: Mannitol salt agar klinik materyallerde *S. aureus*'u izole etmek için yaygın olarak kullanılır. *S. aureus* kolonileri bu besi yerinde sarı renkli hale dönüşür.

c. Deoksiribonükleaz (DNAaz): *S. aureus*'un salgıladığı DNAaz, DNA ve RNA'yı hidrolize eder. *S. aureus* termolabil ve termostabil olmak üzere iki türlü DNAaz üretir. *S. aureus* DNAaz besi yerine ekildiğinde besi yerini eriterek effaf zonu oluşturur.

d. Pigment ve Hemoliz: Ço unlukla altın sarısı koloniler olu turan *S. aureus*'un pigment rengi patojenite kriteri de ildir. Ancak; tanı için çok özel bir özellik ta ır. *S. aureus* 4 çe it hemolizin olu turmaktadır: , , ve hemolizinler. *S. aureus* kolonileri koyun kanlı agarda hemoliz olu tururken, insan kanlı agarda ve hemoliz olu turur (39).

e. Moleküler Tiplendirme Yöntemleri :

Epidemiyolojik çalı malar için MRSA su ları arasında antibiyotip, bakteriyofaj tiplendirilmesi, kapsül tiplendirilmesi gibi fenotipik yöntemler ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), pulsed field jel elektroforez (PFGE), kromozomal DNA restriksiyon analiz gibi genotipik yöntemleri esas alan testler yapılmaktadır (40, 41). MRSA salgınlarının epidemiyolojik incelemesinin yapılabilmesi için su ları birbirinden ayırt edebilecek veya aralarındaki benzerli i kanıtlayabilecek yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Hastane içinde *S. aureus*'un klonal yayılma e ilimi klinik izolatlar arasında özgül tipleme yöntemlerinin geli tirilmesine yol açmı tır, ancak MRSA kökenleri arasında yakın derecedeki genetik bezerlik nedeniyle bu tür bir de erlendirmenin rutin bakteriyolojik yöntemlerle yapılabilmesi mümkün de ildir (42). MRSA kökenlerinin moleküler tiplendirilmesi temel ve epidemiyolojik MRSA çalı malarında büyük ümitler vaat etmektedir. Halen altın standart kabul edilen faj tipleme yerine PFGE tekni i önerilmektedir (43).

Elektroforez, yüklü molekülleri büyüklüklerine göre ayırmak için kullanılan bir yöntemdir. Klasik elektroforezde 50 kilobaz uzunlu undaki DNA parçaları yürütülebilirken, PFGE ile 10 megabazlık DNA parçaları yürütülebilir hale gelmi tir (44). Bu yöntemde jel içerisinde bir sıra katod ve tek nokt alı anod konulmu tur. Böylece birbirine dik iki elektrik akımı olu turulur. Düzenli

aralıklarla akım uygulanır ve sonuçta “rare-cutting endonucleas” ile kesilmi DNA parçaları, büyük parçalar jelin uç kısmında, küçükler uzakta olacak şekilde sıralanır. Boyama sonrası elde edilen bantlar yorumlanarak kökenlerin ne d erece bezer olduğu belirlenir (45).

3.3. Nazal *Staphylococcus aureus* Ta ıyıcılı ı

Nazal *S. aureus* ta ıyıcılı ının prevalansı çalı ılan popölasyona göre de i kenlik gösterir. Ya ı, ırk, antibiyotik kullanımı, hospitalizasyon gibi birçok faktör tarafından etkilenir (46). Normal burun florasında *S. epidermidis*, *S. aureus*, difteroidler, mayalar, *Propionibacterium acnes*, Streptokoklar, gram negatif basiller gibi pek çok bakteri yer alır (47). Yeni do anda %90’a varan nazal ta ıyıcılık oranı ilk iki yıl içinde %20’ye iner, 4–6 ya ından itibaren de eri kin oranına ula ır. Sa ıklı eri kinlerde nazal *S. aureus* ta ıyıcılı ı oranı %10 - 20’dir. Bu oran hastane personelinde %20-35’e kadar çıkar (48). Toplumda üç tip nazal *S. aureus* ta ıyıcısı bulunmaktadır.

- Devamlı nazal *S. aureus* ta ıyıcılı ı (%10 – 20)
- Aralıklı nazal *S. aureus* ta ıyıcılı ı (%10 – 20)
- Hiç ta ımayanlar (konakçı genetik faktörleri ya da bakteriyel interferans nedeniyle)

Hastaneye yatı ı takiben 5 – 10 gün içinde hastaların %20-30’u hastanede hâkim olan su u burunlarında ta ımaya ba lar. Antibiyotik kullanımı, diyalize (hemodiyaliz ya da CAPD = Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) girme, diabetes mellitus, immünyetmezlik (HIV enfeksiyonu dâhil) gibi durumlarda bu oran daha da artar (49).

Burunda *S. aureus* kolonizasyonu olu umunda ilk a ama bakteriyel aderensdir. *In vitro* ko ullarda nazal *S. aureus* ta ıyıcılarında mikroorganizmanın

nazal epitelyum hücrelerine afinitesinin ta ıyıcı olmaya nlara oranla daha fazla oldu u gösterilmi tir (46). Fibronektin vücut sıvılarında ve mukoza yüzeylerinde bulunan yüksek molekül a ırlıklı bir glikoproteindir. *S. aureus*'un spesifik olarak fibronektine ba lanan bir protein komponenti vardır. Bu ba lanma pro tein A ve teikoik asitten ba ımsızdır. Gram negatif mikroorganizmalarda buna benzer bir protein ve fibronektine spesifik bir ba lanma olmadı ı için bu mikroorganizmalar sıklıkla burun florasında yer almazlar. Lektinler, insan hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve spesifik olarak karbonhidratla ra ba lanan glikoproteinlerdir. Lektinlerin bakteri yüzeyindeki polisakkaridlere ba lanarak adrensde rol oynadı ı sanılmaktadır. HLA antijenlerinden DR3'ün nazal *S. aureus* ta ıyıcılı ında predispozisyon olu turdu u, DR 1, DR 2 ve Bw 35'in ise herhangi bir ili kisi olmadı ı bildirilmi tir (46).

3.3.1. *S. aureus* rezervuarları

Kolonize ve enfekte hastalar *S. aureus*'un hastane içinde yayılmasında ba lıca rezervuar olarak görev alırlar. Bakterinin en sık kolonize oldu u bölgele r; burun, bo az, cerrahi yanıklar, dekübit ülserleri, perineum, rektum, trakeostomi ve gastrostomi bölgeleridir.

Kolonize sa lık personeli *S. aureus* için ikinci bir rezervuardır. Nazal ve el ta ıyıcılı ı sıklıkla geçici oldu undan, ço u birey bakteriyi dev amlı ta ımaz.

3.3.2. *S. aureus*'un bula ması

Birçok çalı mada nazal ta ıyıcılı ın bula ma da önemli oldu u gösterilmi tir (8, 27, 49). E zamanlı burun ve el ta ıyıcılı ı saptanan ki ilerde, eldeki *S. aureus* su u hemen her zaman burundaki ile aynıdır (50). Nazal *S. aureus* ta ıyıcılı ı hem otoinfeksiyona predispozisyon olu turur, hem de mikroorganizmanın ortama yayılmasına neden olur (51). Nazal MRSA

ta ıyıcılarındaki enfeksiyon geli me riski di er metisilin sensitif stafilokokus aureus (MSSA) ta ıyıcılarına oranla 4 kat daha fazladır (27, 38). *S. aureus*'un hava yolu ile yayılımı, yanık ünitelerinde önemli bir geçi yoludur. Su ve sabunla yapılan el yıkama, *S. aureus*'u elden uzakla tırma ve yayılımı önlemede büyük önem ta ır (8, 50, 52–54).

Sa lık personeli hastadan aldı ı bakteriyi di eri ne genellikle elleri ile ta ır (52). Hastane personeli ve hastalardaki asemptomatik ta ıyıcılık, epidemilerin ba lamasına neden olan temel rezervuardır. Hastane personelinin elleri aracılı ıyla hastalar arasında yayılım meydana gelir. Kontamine materyal (sonda, aspiratör vb.) ve yüzeyler ellerin kontaminasyonu açısından ve özellikle yanık ünitelerinde enfeksiyon kayna ı olma açısından büyük önem ta ımaktadır (53).

3.3.3. *S. aureus* kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörl eri

S. aureus ta ıyıcılık riski kona a ba lı bazı faktörlerle de i ebilmektedir. Bu faktörler; cilt hastalıkları, neoplaz malar, diyabet, kronik granülo matöz hastalıklar, agamaglobülinemi, karaci er ve böbrek yetmezli i, hemodiyaliz, organ nakli ve steroid kullanımı gibi immün sistemi etkileyen faktö rler olarak de erlendirilebilir (55). Yüksek seviyedeki nazal *S. aureus* ta ıyıcılı ı cerrahi alan enfeksiyonu geli imi için önemli ve ba ımsız risk faktörüdür (56).

Sa lık çalı anlarında, nazal MRSA ta ıyıcılı ı, toplumdaki bireylerden daha yüksektir. Hastane personelinde nazal MRSA ta ıyıcılı ı oranı genelde % 2 – 6 arasında de i mektedir (57–59). Toplumda ise, MRSA nazal ta ıyıcılık oranı nın %0 – 3 arasında bildirilmektedir (58, 60, 61). A.B.D hastanelerindeki nazal MRSA ta ıyıcılık oranı % 0.4 – 8 arasında de i mektedir (62).

MRSA ile kolonize veya enfekte olma riskini artıran faktörlerin başlıcaları şunlardır.

- Uzun süreli hospitalizasyon
- Sık antibiyotik kullanma (özellikle β -laktam antibiyotik)
- Bir yılın bakım veya yanık ünitesinde yatması olmak
- Cerrahi alan enfeksiyonu varlığı
- MRSA kolonizasyonu veya enfeksiyonu olan hastalarla bir arada olmak
- Ailesinde hastane personeli bulunanlar (8, 55).

Hastanede yatan ve MRSA kolonizasyonu bulunan hastaların %30-60'ında postoperatif yara enfeksiyonu, bakteriyemi, pnömöni, üriner sistem enfeksiyonu gibi nozokomiyal MRSA enfeksiyonu gelişir. MRSA prevalansının yüksek olduğu hastanelerde bu patojen tüm hastane kaynaklı enfeksiyonların %10 - 15'ini oluşturur (8).

3.4. *S. aureus* Enfeksiyonlarında Patogenez ve Patofizyoloji

3.4.1 Bakteriyel faktörler

Stafilokokların hücre duvarı peptidoglikan, teikoik asit ve protein A olmak üzere üç ana komponentten oluşur. *S. aureus*'un hücre duvarının esas komponenti, hücre duvarı yapısının %50'sini oluşturan peptidoglikan polisakkarit tabakadır (26, 27, 29, 31, 63). Hücre duvarının diğer önemli komponenti ise, hücre duvarı yapısının %40'ını oluşturan teikoik asittir. Tablo II'de peptidoglikan ve teikoik asitin biyolojik aktiviteleri özetlenmiştir (64). Peptidoglikan yapısının en dışındaki hücre duvar komponenti protein A'dır ve bu yapı sadece *S. aureus*'da bulunur (27, 29). Protein A hücre duvarının yaklaşık %7'sini oluşturur,

organizmayı fagositoza karşı korur ve kompleman aktivasyonunu sağlar (29–31, 65). Bu yapı hipersensitivite reaksiyonlarından da sorumlu tutulmaktadır (29, 31).

Tablo II. in vitro ve in vivo olarak peptidoglikan ve teikoik asitin biyolojik aktiviteleri

Peptidoglikan tabakanın etkileri	Teikoik asitin etkileri
Nötrofil aktivasyonu	Yeterli veri yok
Sitokin üretimi: TNF, IL-1, IL-6	TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12
Nitrik oksit üretimi	Nitrik oksit üretimi: peptidoglikan ile sinerji
Kompleman aktivasyonu	Yeterli veri yok
Kontakt sistem aktivasyonu	Yeterli veri yok

S.aureus' un in vivo ve in vitro olarak konak dokusuna yapışmasında bazı proteinin rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar fibronektin, fibrinojen, vitronektin, laminin ve kollojenlerdir (26, 27, 66–70). Fibronektin hem dokularda hem de kanda bulunan bir glikoproteindir. Bazı stafilokok türlerinin diğer türlere göre fibronektine daha fazla bağlandığı bildirilmektedir (70). Trombositlerden salgılanan trombospondin de *S. aureus*' un yapışmasında rol alır (68). Yapışmadan sonra mikroorganizma mukozal ve epitelyal yüzeye penetrasyon ile konağı invaze olur. Kemotaksis, opsonizasyon ve fagositozun başlamasından sonra intrasellüler stafilokoklar parçalı lökositler tarafından hızla öldürülürler (27). Yabancı cisim enfeksiyonlarında ise yabancı cisim konağın plazma ve matriks proteinleriyle kaplanması ve bakterinin bunlara yapışması enfeksiyonun ortaya çıkmasına yol açar (71).

Stafilokokların klinik olarak önemi henüz tam anlamamış birçok enzim ve toksinolu türde bilinmektedir.

Enzim ve toksinleri

S. aureus enfeksiyonlarının patogeneğinde bu bakterinin salgıladı ı enzimler ve toksinler önemli bir yer tutar.

3.4.1.1. Enzimler

a. Katalaz: *S. aureus* enzimleri içerisinde en önemlisidir. Fagositlerin solunum siklusları için gerekli olan H₂O₂'yi inaktive ederek bakterisidal etkilerini ortadan kaldırır. Böylece, fagosit edilen bakteriler ya amlarını sürdürebilir.

b. Hyalüridinaz: Patojenitede rol oynar. Ba dokusu elemanlarından hyalüronik asidi hidrolize ederek bakterinin doku derinliklerine ilerlemesini sa lar.

c. Koagülaz: Yanlızca *S. aureus*'da bulunan bu enzim protrombine ba lanarak fibrinojenin fibrine çevrimini sa lar ve koagülasyona neden olur.

d. Lipaz: Dokunun lipid komponentinin parçalanmasına neden olur. Enfeksiyonun yayılımında rolü oldu u dü ünülür.

e. - Laktamazlar: - Laktam antibiyotik direncinde rol oynar. Ço u plazmid geçi lidir. Patojenitede direkt bir rolü yoktur.

f. Diğer enzimlerden biri olan, **nükleaz** bir fosfodiesterazdır.

3.4.1.2. Toksinler

Toksinler, konak hücre yapısını ve fonksiyonunu etkileyen ekstrasellüler proteinlerdir.

a. Alfa toksin: Bu toksin, ba ta eritrositler, lökositler, ve trombositler olmak üzere hücre membranları üzerinde litik etkiye sahiptir. Bakteriyel sitoplazmik membranı etkilemez.

b. Beta toksin: Tüm hücrelerde ve ço u dokuda bulunan sfingo miyelini parçalar.

c. Gama ve Delta toksin: Bilinmeyen bir mekanizmayla ba ta eritrositler olmak üzere hücrelerin parçalanmasına neden olur.

d. Lökosidin: Granülositler üzerinde hücre membranında delikler oluşurarak degranülasyona neden olur.

e. Enteretoksinler: Zelenen *S. aureus* türlerinin yaklaşık yarısı enteretoksin üretir. A, B, C, D, E olmak üzere 5 serolojik tipi vardır. Bu toksinler, ısıya dayanıklıdır. Sempatik aktivasyonla intestinal peristaltizmi belirgin olarak artırarak, stafilokoksik besin zehirlenmesine neden olurlar. Besin zehirlenmesinde en sık sorumlu olan toksin enteretoksin A'dır.

f. Toksik şok sendromu toksini (TSST-1): Bakteriyemik toksik şoku taklit edebilen ve ölümcül seyreden multisistem bozukluklarına yol açabilen bir toksindir. Vajinal *S. aureus* taşıyıcılığının toksik şok sendromu gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmektedir.

g. Eksfoliyatin (Epidermolitik toksin): Stafilokokal hücrenin deri sendromunda majör veziküller ve eksfoliyatif dermatolojik lezyonlara neden olan toksindir (27, 49, 72).

3.4.2. Konakla ilgili faktörler

Enfeksiyona karşı konaklı savunma mekanizmasının bozulması, lokal ve sistemik enfeksiyona zemin hazırlar. Konak savunma mekanizması üç kategoride toplanabilir. Anatomik bariyer, hücresel savunma, özgül ve özgül olmayan humoral savunma. Tablo III'te konak savunma mekanizması ve bunları bozan durumlar özetlenmiştir (73).

Tablo III. Konak savunma mekanizmaları ve bozan durumlar

Savunma mekanizmaları	Bozan durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanık Travma Sitotoksik ilaçlar Radyasyon
Fagositik hücreler	Granülositopeni Diabetes mellitus
Kompleman sistemi mmünglobülinler	Konjenital veya akkiz yetmezlik B lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezlik
T lenfositler	AIDS Lenfoma

nvaziv stafilokok enfeksiyonları mikroorganizmanın kolonizasyonu ile ba lar. Deri ve müköz membran gibi bariyer sistemlerinin bozulması invazyona zemin hazırlar. Bazen bakteriyemi geli ebilir ve olguların bir kısmında primer enfeksiyon oda ı belirlenemeyebilir. Bazen de birden fazla metastatik apse odakları geli ir. Venöz odaklardan akci erlere yayılım gerçekleşebilir. Etken arteriyel sisteme girdi i zaman endotel yüzeyine yapı ır (deforme kapak, arteriyel anevrizma) ve majör organ sistemlerine yayılır. Bakte riyeminin seyri sırasında vaskülit ve koagülopati geli ebilir. Metastatik apse olu umu *S. aureus* bakteriyemisinin önemli bir özelli idir (47, 74, 75). *S. aureus* enfekte damar içi katater, fronkül gibi primer enfeksiyon oda ından kalp kapa ına, kemik, eklem , böbrek ve di er retroperitoneal organlara, karaci er, bey in ve meninkslere yayılabilir (75). Vertebral osteomyelit ve endokardit en sık görülen metastatik

komplifikasyondur (74, 76). *S. aureus* bakteriyemisine ba lı komplifikasyon oranı %0–38 arasında de i mektedir (76). *S. aureus* bakteriyemisine ba lı endokardit görölme sıklı ı % 1.7–18 oranında, vertebral osteomyelit sıklı ı % 6–34 arasındadır (74). *S. aureus* enfeksiyonlarındaki patojenik olayların sırası a a ıda özetlenmi tir.

***S. aureus* enfeksiyonlarındaki patojenik olayların sırası**

Kolonizasyon ta ıyıcılık toksin üretimi

Bariyerin kırılması

nvazyon

Sellülit, lenfanjit

Apse formasyonu

Kan dola ımına invazyon

Bakteriyemi veya sepsis

A ır sepsis sendromu

Hücre duvarı komponentleri

Toksik ok sendromu toksin 1

Hedef mediyatörlerin rolü

Komplikasyonlar

Süpüratif: metastatik apseler, endokardit ve di erleri

nflamatuar: septik ok ve multiple organ yetmezli i

Ölüm

3.5. *S. aureus*'a ba lı geli en enfeksiyonlar

Stafilokoklar deri yumu ak doku, akci er, üriner sistem, cerrahi alan, kemik, eklem ve yabancı cisim enfeksiyonları gibi çok sayıda enfeksiyona yol açmaları yanı sıra, bakteriyemi ve sepsisin en önemli et kenlerindedir (26, 33, 40 77, 78). *S. aureus* gerek toksinleri aracılı ı ile gerekse invazyon ve sistemik yayılım ile çe itli enfeksiyonlara yol açar. *S. aureus*'un neden oldu u enfeksiyonlar a a ıda özetlenmi tir (27, 29, 40, 75).

***S. aureus*'un neden oldu u enfeksiyonlar**

1. Toksinlere ba lı ortaya çıkan enfeksiyonlar
 - 1.1. Toksik ok sendromu
 - 1.2. Ha lanmı deri sendromu
 - 1.3. Besin zehirlenmesi
2. nvazyon ve sistemik yayılım sonucu ortaya çıkan enfeksiyonlar
 - 2.1. Deri ve yumu ak doku enfeksiyonları
 - 2.1.1. Follikülit, impetigo
 - 2.1.2. Fronkül, karbonkül
 - 2.1.3. Süpüratif hidradenit
 - 2.1.4. Mastit
 - 2.1.5. Yara enfeksiyonları
 - 2.1.6. Sellülit, lenfanjit
 - 2.2. Bakteriyemi
 - 2.3. Endokardit, perikardit
 - 2.4. Santral sinir sistemi enfeksiyonları
 - 2.4.1. Menenjit, subdural ampiyem
 - 2.4.2. Beyin apsesi, epidural apse
 - 2.4.3. Süpüratif intrakraniyal flebit
 - 2.5. Akci er ve plevra enfeksiyonları
 - 2.5.1. Pnömoni
 - 2.5.2. Akci er apsesi
 - 2.5.3. Plevral ampiyem
 - 2.6. Kas ve iskelet sistemi enfeksiyonları
 - 2.6.1. Septik artrit, septik bursit
 - 2.6.2. Protez eklem enfeksiyonları
 - 2.6.3. Osteomyelit
 - 2.6.4. Piyomiyozit
 - 2.7. Üriner sistem enfeksiyonları
 - 2.8. Yabancı cisim enfeksiyonları

Deri ve mukozaların normal florasında bulunan uzun yıllar fazla ciddiye alınmayan KNS'lar bugün en önemli hastane enfeksiyonları etkenleri arasında yer almaktadır. Özellikle *S. epidermidis* damar içi katater, ant ve protez kapak enfeksiyonlarının en önemli etkenleri arasındadır (2, 29, 31, 33). KNS'lar nozokomiyal bakteriyemilerin, özellikle hematolojik ve di er maligniteleri olan immün yetmezlikli hastalarda sepsisin en önemli nedenlerinden biridir (67, 79). KNS 'lerin neden oldu u enfeksiyonlar a a ıda özetlenmi tir (29, 33, 40, 75).

KNS 'lerin neden oldu u enfeksiyonlar

-Bakteriyemi

-Endokardit

-Osteomyelit

-Üriner sistem enfeksiyonları

-Yabancı cisim enfeksiyonları: ntravasküler kateter

Protez kalp kapak

Ortopedik implantlar

Periton diyaliz kateterleri

Hemodiyaliz, ant, greft ve kateterleri

Damar greftleri

3.6. *S. aureus*'da antibiyotik direnci

Stafilokoklarda metisilin direnci ciddi bir problemdir ve bu direnç üç ekilde olmaktadır.

1. Yeni bir penisilin ba layıcı protein (PBP 2a) sentezi nedeniyle olu an direnç:

En sık rastlanan direnç, stafilokokların yeni bir PBP kazanmaları ile olu an dirençtir. MRSA su larında MSSA 'lardan farklı olarak ek bir PBP vardır ve ‘PBP 2a’ olarak adlandırılmaktadır (80–82). PBA 2a'nın beta laktam antibiyotiklere afinitesi di er PBP'lerden daha dü üktür. Bu nedenle metisilin dirençli bakteri beta laktam antibiyotikle kar ıla ırsa tüm PBP'ler antibiyotik tarafından bloke edilir, ancak PBP 2a'ya dü ük afinite nedeniyle beta laktam antibiyoti e ba lanmaz ve ortamda antibiyotik yoksa fonksi yon göstermez (81, 83). PBP 2a, 2 kb'lık DNA segmentine lokalize bir gen olan ‘mec A’ geni tarafından kodlanmaktadır. Bazen bu gen indüklenebilir ve transdüksiyon ile dirençli su lardan duyarlı su lara aktarılabilir (83). Mec A direncinin ortaya çıkabilmesi için mec A geninin aç ı a çıkması gerekir. Mec A geni ta ıdı ı halde metisilin duyarlı su lar olabilmektedir. Bu nedenle mec A geninin ortaya çıkmasını kontrol eden bazı genlerde (fem A, fem B, mec R) direnç geli iminde etkili olabilmektedir (81–84).

PBP 2a nedeniyle meydana gelen metisilin direnci iki e kilde olabilir:

Homojen direnç: Bakteri kolonisini olu turan tüm bakteriler mec A geni ta ırlar ve hepsinde mec A geni fonksiyoneldir. Yüksek düzeyde dirence sebep olurlar. Direnç ortam pH'sı, ısı, tuz konsantrasyonu, inkübasyon süresi gibi çevresel faktörlerle ili kili de ildir (81, 85).

Heterojen direnç: Klinik uygulamada daha sık görülen, ancak çevre ko ullarından etkilenmesi nedeniyle tespiti güç olan türüdür. Koloniyi olu turan tüm bakteriler mec A geni ta ımlarına ra men, direnç ancak 10^6 ya da 10^8 bakteriden birinde tespit edilebilmektedir. Bunu mec A geninin fonksiyonunu kontrol etti i sanılan fem A, faktör X veya mec I gibi kontrol genlerine ba lı olarak meydana geldi i sanılmaktadır (81).

2. Beta laktamaz salgılanması :

Beta laktamazların a ır ı salgılanması metisilini kısmen parçalayarak metisiline dirence neden olur. Bu tür direnç, beta laktam antibiyotiklerin beta laktamaz inhibitörü ile kombine edilebilmesi ile yenilebilir (81).

3. Mevcut PBP'lerde beta laktam antibiyotik afinitesinde azalma:

Son yıllarda beta laktamaz negatif olup, mec A geni ta ımadıkları halde metisiline dirençli stafilokoklar tespit edilmiştir. Çok az sayıdaki bu izolatlar incelendi inde, bu bakterilerin mevcut PBP'lerinin beta laktam antibiyotiklere dü ük afinite gösterdikleri saptanmıştır.

3.7. Stafilokok enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi

Antimikrobiyal tedavi alanındaki ilerlemelere rağmen a ır stafilokok enfeksiyonları klinikte hala önemli bir sorun olurmaya devam etmektedir. Penisiline direnç yaygındır ve metisilin dirençli stafilokoklar pek çok hastanede güçlük oluşturan birer nosokomial patojen haline gelmiştir (86). *S. aureus*'da metisilin direnci yanı sıra kinolon, makrolid, kloromfenikol, tetrasiklin, k o-trimoksazol, aminoglikozitler, rifampisin gibi pek çok ajana karşı ço ul direnç olması tedavi güçlü üne neden olmaktadır. Metisiline duyarlı ve dirençli *S. epidermidis* izolatlarının ço u klindamisin, eritromisin ve gentamisin gibi antibiyotiklere dirençlidir (40, 78). Vankomisin tedavisi ve profilaksi amacıyla yaygın olarak kullanımı beta-laktam antibiyotiklere dirençli stafilokok enfeksiyonlarında artı a neden olmaktadır.

Bindokuzyüz altmış yılında penisilinaza dayanıklı semisentetik penisilin olan metisilin kullanıma girmesiyle birlikte bir yıl içinde metisilin dirençli *S.*

aureus (MRSA) su ları Avrupa’da saptanmaya ba lanmı tır (82). MRSA 1980’li yıllardan sonra tüm dünyada hastane etkenleri arasında önemli bir sorun olarak ortaya çıkmı tır. MRSA su ları tüm -laktam antibiyotiklere dirençli olup ayrıca -laktam dı ı antibiyotiklerin ço una da dirençli olduklarından bu etkenle olu an a ır enfeksiyonların tedavisinde tek seçenek glikopeptit antibiyotiklerdir. Vankomisine dirençli koagülaz-negatif stafilokokların (KNS) ve hemen ardından vankomisine dirençli enterekokların (VRE) ortaya çıkmasından sonra, *S. aureus* su larında korkulan ve beklenen vankomisin direnci ile ilgili ilk bulgular 1997 yılında Japonya’dan gelmi ve bunu ABD’de izole edilen su lar takip etmi tır (1).

A ır stafilokok enfeksiyonlarının kombine tedavisi ile ilgili az sayıda çalı ma vardır. MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde rifampisin, novobiosin, aminoglikozidler veya fusidik asit gibi antibiyotikler ile kombinasyonu kullanılabilir. Tek ba ma vankomisin kullanılarak yeterli sonuç alınama yan hastalarda rifampisinle kombinasyon tedavisi ba arılı bulunmu tur. Potansiyel in vitro antagonistlik etki nedeniyle bu kombinasyon vankomisine yanıt vermeyen hastaların tedavisi için saklanmalıdır (40). Vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonlarının ise birçok MRSA su una kar ı sinerjistik etk ili oldu u gösterilmi tır (7, 83).

Stafilokoksik bakteriyemili olgularda en uygun tedavi süresi için dikkatli bir klinik de erlendirmeye gereksinim vardır. *S. aureus* bakteriyemisinde komplikasyon yoksa genellikle kısa süreli tedavi (14–17 gün) yeterlidir. Endokardit, osteomyelit gibi komplikasyonların geli ti i durumlarda parenteral antibiyotik tedavi süresi dört ile altı hafta olmalıdır. Cerrahi giri im endikasyonları için hastaların dikkatli bir gözle m altında tutulmaları gerekir (74, 40).

3.7.1. MSSA enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler

Penisilinaza dirençli penisilinler: Antistafilokoksik penisilinler metisiline duyarlı türlerin neden olduğu tüm stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu antibiyotikler bakterisidaldirler ve yan etki insidansı azdır. Penisilinaza dirençli penisilinler metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin 'dir. Bunlar arasında etki bakımından hiçbir fark yoktur, farmokinetik profilleri benzerdir (80, 86).

Sefalosporinler: Sefalosporinlerden özellikle birinci kuşak sefalosporinler antistafilokoksik penisilinlere iyi bir alternatiftir. Sefalotin, sefazolin, sefopiridin, sefradin parenteral; sefalekssin, sefadroksil ve sefradin bu amaçla oral kullanılan birinci kuşak sefalosporinlerdir (80).

Penisilin/beta laktamaz inhibitör kombinasyonları : Stafilokoklar beta laktamaz inhibitörleri tarafından (klavunik asit, sulbaktam, tazobaktam) kolayca inhibe edilirler. Beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının penisiline dirençli ve metisiline duyarlı stafilokok enfeksiyonlarına karşı aktivitesi oldukça iyidir. Günümüzde bu kombinasyonlardan amoksisilin/klavunik asit, ampicilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam bulunmaktadır. Kombine preparatlar penisilinaza dirençli penisilinlere in vitro ve in vivo üstündür, fakat gram negatif ve anaerob mikroorganizmalara karşı geniş spektrum aktivitesine sahip olmaları bir avantajdır (80).

3.7.2. MRSA enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler

Vankomisin: MRSA enfeksiyonunun sebep olduğu ağır enfeksiyonların tedavisinde altın standarttır. Bakterisid aldırler, hızlı veya bolus tarzında verilirse hipotansiyon, makülopapüler döküntü ile karakterize ‘red man’ sendromu olarak adlandırılan tablo ortaya çıkar. Bu nedenle infüzyonun 60 dakikada verilmesi önerilmektedir. İlacın en sık yan etkisi ateş, titreme ve infüzyon yerinde flebittir (87). Diğer önemli yan etkileri nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nörotoksisite kendini iktim kaybu ile gösterir (88). Vankomisin ile tedavi edilen MRSA bakteriyemili hastaların mortalitesi, diğer antibiyotiklerle tedavi edilmiş MSSA bakteriyemilerine göre daha yüksektir (89).

Teikoplanin: Vankomisine benzer aktivite gösteren diğer glikopeptiddir, fakat KNS'lara karşı daha az etkilidir. Yarı ömrü uzundur, günde tek doz verilmesi bir avantajdır. En sık görülen yan etkisi enjeksiyon yerinde ağrı ve makülopapüler döküntüdür. Nefrotoksik ve ototoksik etkileri nadir görülür (88, 89).

Rifampisin: Bindoküzyüzseksenli yıllarda antistafilokokal ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Oral biyoyararlanımı iyidir ve hücre içi penetrasyonu yüksektir. Tedavi esnasında direnç geli ebilmektedir. Bu nedenle klinik deneyimler rifampisinin diğer bir antistafilokokal ajanla kombine kullanılması yönündedir. Ciddi MRSA enfeksiyonlarında tedaviye rifampisin eklenmesi lökositlere, seröz boşluklara ve diğer kapalı boşluklara geçişinin iyi olması nedeniyle etkili bulunmuştur (86).

Fusidik asit: Oral biyoyararlanımı ve doku penetrasyonu yüksektir. Tedavi esnasında direnç geli ebileceğinden beta laktam bir ajan ile kullanılmalıdır (86). *S. aureus* bakteriyemilerinde flukloksasilin ve fusidik asit kombinasyonunun relaps riskini azalttı ı bildirilmiştir (90).

3.8. MRSA enfeksiyonlarının kontrolü

Bazı MRSA su ları hızlı yayılma e ilimindedir ve bunun sonucunda morbidite ve mortalitede artı gözlenir. Olgu sayısının belli bir yo unlu a ula ması halinde, MRSA sıklıkla endemik hale gelir ve kontro lü zorla ır. Ayrıca, MRSA tedavide problemlere de neden olmaktadır. Çünkü su lar çoklu antibiyotik direnci gösterir ve tedavide genellikle tercih edilen antibiyotik vankomisindir (8, 55). Ancak, vankomisin parenteral uygulamayı gerektiren, uygulama zorlukl arı olan, ototoksisite ve nefrotoksisite gibi yan etkileri bulunan, aminoglikozitlerle kombine edildi inde - laktam antibiyotiklerden daha nefrotoksik olan bir antibiyotiktir. Vankomisin tedavisi - laktam antibiyotik tedavisine göre daha pahalı bir tedavi yöntemidir.

Ayrıca, vankomisinin böyle yaygın kullanımı, dirençli enterokok (vankomisin dirençli enterokok= VRE) ve vankomisin duyarlılı ı azalmı stafilokok su larının ortaya çıkmasına neden olur (8, 55, 91, 92).

Enterokoklardaki vankomisin direnci, pl azmid kaynaklı oldu undan di er bakterileri de tehdit etmektedir. Ayrıca, son zamanlarda *S. aureus* için vankomisine artmı minimum inhibitör konsantrasyon (M K) de erlerini bildiren in vitro çalı malar ve vankomisinle tedavi ba arısızlı ı b ildiren vaka örnekleri vardır (55, 91, 93).

Bu nedenle, MRSA enfeksiyonlarının kontrolüne yönelik yöntemlerin uygulanması gereklidir. Kontrol yöntemleri MRSA'ların epidemik ve endemik yayılmasını engeller.

Hastanelerde MRSA kontrolüne yönelik önlemler u ekilde sıralan abilir;

1. Laboratuvar esasına dayalı sürveyans çalı maları: Belli sıklıkla kültür sonuçlarının tekrardan gözden geçirilmesidir. MRSA tespitinde en kolay yöntemlerdendir.
2. Nokta prevalans sürveyans çalı maları: Rutin kültür ile yakalanamayan kolonize hastaların tespitinde anlamlıdır. Bu amaçla; burun, perine, rektum, trakeostomi gibi bölgelerden kültür alınması önerilir.
3. Yüksek MRSA prevalansı gösteren bölgelerde hastaneler arası sevk sırasında yüksek riskli kliniklerden gelen hastaların kolonize olup olmadı ının saptanması (55, 94).
4. El yıkama: MRSA yayılımında en önemli bula ma eller aracılı ı ile oldu undan, el yıkama MRSA kontrolündeki en önemli parametredir. Su ve sabunla el yıkama yeterlidir (27). El dezenfektanlarından, klorheksidin, povidon -iyodin, triklosan deterjan solüsyonları ve heksaklorofen tozu stafilokoklara etkilidir (41).
5. Kolonize veya enfekte hastaların özel odalara yerle tirilmesi: Hastalar ve hastane içinde yayılımı önlemede önemlidir. Ancak bu fiziki olarak mümkün de ilse, MRSA ile enfekte/kolonize hastaların bir araya toplanması da bir çözüm olabilir.
6. "Cohort" hem irelik: Sadece MRSA' lı hastalarla ilgilenen temas önlemlerini iyi bilen ve uygulayan hem ireler, salgınlar sırasında klinik içi yayılımın önlenmesine yardımcı olur.
7. Bariyer önlemleri: Maske, önlük ve eldiven uygulanmasını içerir.

8. Doktor e itimi: MRSA'lı her yeni olguda doktorlara bu mikroorganizma ile ilgili bilgi verilmeli ve el yıkamanın önemi hatırlatılmalıdır.

9. MRSA ta ıyıcılarının tedavisi: MRSA'lı hastalarla teması olan personelin kültürlerinin yapılması ve MRSA nazal ta ıyıcılı ı olan tüm bireylerin tedavisi birçok salgında kullanılmı olan kontrol parametrelerindedir. Ancak ço u salgında nazal ta ıyıcıların bula mada gerçekten rolleri oldu unu saptamak zordur. Bu açıdan genetik iz sürme önem ta ır. Bir ba ka önemli nokta da, aynı gün görevde olan personelin tümünde kültür yapılamaması nedeniyle kolonizasyonunun tespit edilememesidir. Uzun süreli ta ıyıcılıkta nazal ta ıyıcılı ın yanı sıra personelin el derisi üzerindeki yaralarda rol oynar. Bu nedenle, personelin yaralarından da kültür yapılması gerekir. Kolonize personeli tedavi etmek; e er bu ki iler epidemiyolojik olarak riskli ve persistent ta ıyıcılarsa veya ciltlerinde MRSA ile kolonize veya enfekte yaraları varsa anlamlıdır (55). MRSA'nın nazal ta ıyıcılı ını ortadan kaldırmakta en etkili topikal ajan mupirosindir (8, 95, 96). Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve mupirosine direnç geli ebilmesi önemli bir sorundur. MRSA kolonizasyonunun endemik oldu u bir hastanede ta ıyıcıların salgınlarla ili kisi gösterilmedi i sürece tedavi edilmesi tartışılmalıdır (49).

10. MRSA ile kolonize hastaların tedavisi: Bu yöntem genellikle di er kontrol yöntemleri ba arılı olmadı ı durumlarda kullanılabilir. Bu amaçla günümüzde önerilen ajan topikal mupirosindir (95–97). Hastalardaki nazal ta ıyıcılı ın bakteriyemi geli imi ile ili kisini n ara tırıldı ı bir çalı mada, mupirosin ile nazal ta ıyıcılı ın eradike edilmeye çalı ılması önerilmektedir (98).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2007 - Kasım 2007 tarihleri arasında Elazığ'daki çeşitli hastanelerde çalışan sağlık personeli, yatan hastalar ve Elazığ il merkezinde yatan sağlıklı, (herhangi bir şikayeti olmayan ya da enfeksiyon belirtisi ve bulgularından herhangi biri olmayan) kişilerden *S. aureus* burun taşıyıcılığı ve taşıyıcılardan soyutlanan *S. aureus* suşlarında metisilin direnci ve bunların PFGE ile klonal ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

4.1. Hastaneler, sağlık personeli ve toplum

Elazığ il merkezinde bulunan Elazığ Devlet Hastanesi (EDH), Harput Devlet Hastanesi (HDH) ve Fırat üniversitesi Tıp Merkezi Hastanesi (FTMH) olmak üzere toplam 3 hastane çalışma kapsamına alınmıştır.

Bu hastanelerde çalışan 170 doktor, 119 hemşire, 114 yardımcı sağlık personeli (YSP), 744 hasta ve toplumdan 204 kişi olmak üzere toplam 1351 kişiden burun örnekleri alındı.

Elazığ'ın il merkezinde yatan (MRSA kolonizasyonu ve enfeksiyonu hikâyesi olmayan, geçmi yıllarda hastaneye yatışı hikâyesi olmayan, hastabakıcı hizmeti ve hastane hizmeti almayan; diyaliz ve cerrahi gibi, kalıcı kateteri olmayan veya vücudunda medikal aleti olmayan, ailesinde hastane çalışanı olmayan, v.b) kişilerden alındı. Toplumda yatan toplam 204 kişiden burun örneği alındı. Çalışmaya dâhil edilen kişiler çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı.

4.2. Yöntemler

zole edilen *S. aureus*'ların çe itli antibiyotiklere duyarlılıkları disk difüzyon testi kullanılarak belirlendi. Mikrobiyolojik i lemler, Fırat Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarında gerçekte tirildi.

4.2.1. Mikrobiyolojik Örnek

Steril eküvyon kültür transport vasadı ile (culture swab transport system, COPAN innovation, İtalya) burun septumu mukozasından sürüntü örnekleri alındı.

4.2.2. Kültür ve identifikasyon

Burun sürüntü örnekleri Mannitol salt phenol red agara ekim yapılarak (MERCK, Almanya) 35°C'de 72 saat inöküle edildikten sonra *S. aureus* görünümü olan sarı renkli hale olu turan koloniler identifikasyon için seçildi.

Gram boyama: Mannitol salt phenol red agar'da *S. aureus* görünümü olan kolonilerden gram boyama yapıldı; gram olumlu, üzüm salkımı dizili inde, tam yuvarlak kok görünümünde olan su lar *S. aureus* lehine de erlendirildi ve kanlı agar plaklara aktarılarak incelemeler sürdürüldü.

Katalaz Testi: *Staphylococcus* üpheli tüm kolonilere lamda katalaz testi yapıldı. Lama öze ile alınan bir miktar bakteri kolonisinin üzerine bir iki damla %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) damlatılarak karı tırıldı ve ga z kabarcıkları olu umu olumlu ve *Staphylococcus* lehine de erlendirildi.

Tüpte Plazma Koagülaz Testi: Steril bir tüpe 0,5 ml dilüe tav an serumu konu. Agar besi yerinde üreyen kolonilerden bir öze dolusu alınarak tüpteki tav an serumu ile karı tırıldı. 37°C'lik su banyosuna bırakılarak 1., 2., 4., 8. ve 24.cü

saatlerde pıhtının oluşması olumlu, oluşmaması olumsuz sonuç olarak kabul edildi. Kontrol mikroorganizma olarak *S. aureus* ve *S. epidermis* kullanıldı.

DNAaz Testi: DNaz agar plakları üzerine bakterinin bir tek kolonisinden çizgi ekinde ekim yapıldı. 37°C'de 18–24 saat inkübe edildikten sonra, kültür üzerine 1 N HCL döküldü. Üreme bölgesinin etrafında DN Aaz aktivitesini gösteren effaf bir zon oluşumu pozitif sonuç olarak kabul edildi. Deneyde pozitif kontrol suyu olarak *S. aureus*, negatif kontrol suyu olarak *S. saprophyticus* kullanıldı.

Tipik koloni morfolojisi gösteren, gram olumlu, üzüm salkımı dizili inde, tam yuvarlak kok görünümünde olan, mannitol ve DNAaz pozitif, katalaz ve koagülaz olumlu suşlar *S. aureus* olarak tanımlandı (99).

4.2.3. Antibiyotik duyarlılık testleri ve metisilin direncinin araştırılması

Metisilin direnci ve antibiyotik duyarlılığı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile belirlendi (100).

Disk Difüzyon Testi (Kirby-Bauer): Kanlı agar besiyeri üzerinde üreyen stafilokok kolonisi özeye alındı. Koloniler 4 ml steril serum fizyolojik içeren steril eküvyon içine süspansiyon edildi. Mc Farland 0,5 standart ile aynı bulanıklık derecesini verecek şekilde ayarlandı. Süspansiyon steril bir eküvyonla fazlası tüp içinde bırakılarak Müeller - Hinton agara yayıldı. Antibiyotik diskleri belirli aralıklarla agar üzerine yerleştirildi. Etüvde 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Zon çapları CLSI standart önerileri doğrultusunda değerlendirildi (100).

Oksasilin için zon çapı 11 mm'den küçük suşlar dirençli, 11 – 12 mm arasında orta duyarlı, 13 mm'den büyük zon çapları ise duyarlı olarak değerlendirildi (100).

Deneyde 1mg'lık oksasilin diski kullanıldı. Kalite kontrol su u olarak oksasilin duyarlı *S. aureus* ATCC 29213 su u kullanıldı.

4.2.4. Su ların Saklanması:

S. aureus oldu u gösterilen su lar mikrobanklara (Pro -lab diagnostics/Richmond Hill, Kanada) pasaj'a alındı. PFGE yöntemi ile klonal ili ki çalı ılıncaya kadar -70°C de muhafaza edildi.

4.2.5. PFGE

PFGE ile su ların klonal ili kisi nönü Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarında çalı ıldı.

4.2.5.1. zolatlardan hazırlanması

1. Biyokimyasal yöntemlerle (mannitol, DNAaz, katalaz ve koagülaz pozitif) tür düzeyinde tanımlaması yapılmı bakterilerden kanlı triptikaz soy agar (OXOID, ngiltere) besiyerine tek koloni ekimi yapıldı
2. Bir gecelik inkübasyondan sonra kült ürün saflı ı kontrol edildi.
3. Buradaki tek koloniden tekrar triptikaz soy agar besiyerine, tek koloni ekimine uygun olacak ekilde, pasaj yapılarak bir gece inkübasyona bırakıldı.
4. Saf kültür halinde üreyen koloniler plastik öze ile toplanarak, 1 ml hücre süspansiyon tamponu (HST) (10 mM Tris -HCl, 50 mM EDTA, 20 mM NaCl, pH 7,2) içinde süspanse edildi.
5. Hücre süspansiyonu, 13 000 x g 4°C'de 2 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında üstteki HST atıldı.
6. Pelletin üzerine tekrar 1 ml so uk HST eklenerek, k ısa süreli vorteks yapıldı.

7. Bakteri yoğunluğunu, spektrofotometre (UV/Vis. Spectrophotometer, Boeco, Almanya) yardımıyla 590 nm'de 1 absorbans (yaklaşık McFarland 4 bulanıklığı) olacak şekilde ayarlandı. Bakteri süspansiyonu kısa süre içinde (5 dakika) agar oza gömülecek ise oda ısısında, gecikecek ise kırık buz içinde bekletildi (101).

4.2.5.2. zotların agarozda gömülmesi

1. HST içerisinde %2'lik düşük erime ısılı agaroz (Gibco BRL, Paisley, UK) hazırlandı.

- 0,20 g agaroz, 100 ml'lik balona konuldu.
- Üzerine 10 ml HST eklendi, yavaşça karıştırılarak agarın erimesi sağlandı.
- Balonun ağzına alüminyum folyo kapatılarak mikrodalga fırında 10 saniye tutuldu, çıkarılarak hafifçe karıştırıldı. Tekrar 2–3 saniye mikrodalga fırınında tutuldu.
- Agaroz iyice çözülünceye kadar kısa süreli mikrodalgada tutma işlemi tekrarlandı.
- Agaroz iyice çözüldükten sonra, balon 45-50°C'lik su banyosuna konuldu.
- Ependorf tüplere, 150 µl dağıtıldı ve 45–50°C'deki su banyosunda bekletildi.

2. Her su için bir agaroz kalıbı hazırlanıp buz kabına oturtuldu.

3. HST içinde hazırlanmış bakteri süspansiyonundan 150 µl alınarak, 50°C'de tutulan ve içerisinde 150 µl düşük erime ısılı agaroz bulunan tüpe eklendi. Üzerine 2 µl lizostafin (1 mg/ml distile) eklendi. Birkaç defa pipetaj yapılarak hücrelerin agaroz içinde homojen dağılması sağlandı.

4. Bekletilmeden, hücre-agaroz karışımından 100 µl hava kabarcığı olmayacak şekilde agaroz kalıbına (10 mm x 5 mm x 1.5 mm, Bio Rad Laboratories) dağıtıldı.
5. Kalıplar, agaroz katılaşmaya kadar +4°C'de, 10 dakika bekletildi. Bu amaçta agaroz kalıplarının soğukta tutulması kaliteli DNA hazırlanması için önemlidir. Böylece erken hücre parçalanması ve endonükleaz aktivitesi azalırken, agarozun homojen katılaşması sağlandı (101).

4.2.5.3. Agaroz içindeki hücrelerin parçalanması

1. 5 ml'lik steril kapaklı tüplere, 0.5 ml hücre lizis solüsyonu [10 mM Tris -HCl (pH 7.2)–50 mM NaCl–50 mM EDTA–0.2% sodyum deoksikolat–0.5% sarkozil) konuldu.
2. Çerisinde bakteri bulunan agaroz, kalıptan çıkarılarak lizis solüsyonuna yerleştirildi.
3. 37°C'de 1 saat çalkalamalı su banyosunda bekletildi.
4. Lizis solüsyon dökülerek, yerine 0,5 ml proteinaz K (PK) solüsyonu [250 mM EDTA (pH 9,0)– %1 sarkozin- 50 µg/ml proteinaz K) konuldu.
5. 50°C'de yarım saat çalkalamalı su banyosunda bekletildi (101).

4.2.5.4. Hücre lizisinden sonra agaroz kalıplarının yıkanması

1. Lizis aşamasından sonra agaroz kalıbının katılaşması için tüpler buz içerisinde en az 15 dakika bekletildi.
2. Dikkatlice PK solüsyonu aspire edildi.

3. Daha sonra agaroz kalıpları üç defa (her biri 50°C’de 30 dakika olmak üzere), 4 ml Tris-EDTA (TE) [10 mM Tris-HCl (pH 7.6)-0.1 mM EDTA] tamponuyla yıkandı.
4. Böylece içinde saf DNA bulunan agaroz, restriksiyon enzimi (RE) ile kesime hazır hale getirildi (101).

4.2.5.5. Agaroz kalıpları içindeki DNA’nın RE ile kesilmesi:

1. DNA içeren agaroz kalıbı bir lam üzerine alınarak bir bistürü yardımıyla ¼ oranında kesildi. Parçalardan biri, 100 µl 1x *Sma*I tamponu içine konularak çalkalamalı su banyosunda 30°C’de 10 dakika bekletildi. (Diğer parçalar sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere TE tamponu içinde +4 derece saklandı). Sonra sıvı aspire edildi.
2. Her agaroz kalıbı için aşağıdaki karışım hazırlandı.
 - 10 µl 10x *Sma*I tamponu,
 - 2.5 µl *Sma*I enzimi (10 U / µl) (Promega Corporation, WI, USA)
 - 1 µl BSA (10 mg/ ml)
 - 86.5 µl steril ultra saf su (Reagent Grade Type 1)
 - Toplam hacim 100 µl
3. Bu karışımın içerisine, enzimin tamponu ile yıkanmış agaroz kalıbı konulup, çalkalamalı su banyosunda 30°C’de 2 saat inkübe edildi
4. inkübasyon sonunda tüpler buzdolabında 15 dakika bekletildi.
5. Kalıplar elektroforez için hazırlanmış oldu (101).

4.2.5.6. Elektroforez jelinin hazırlaması ve kalıpların jele yüklenmesi

1. 0.5x TBE (44.5 mM Trisma base, 44.5 mM Borik asit, 1 mM EDTA, pH 8.4) içinde 100 ml olacak şekilde %1'lik agaroz (pulsed-field certified agarose, Bio-Rad Laboratories) hazırlandı.
 - 1 g “pulsed-field certified agarose” 200 ml'lik balona kondu.
 - Üzerine 100 ml 0.5 x TBE eklendi, yavaşça karıştırılarak agarozun dağılması sağlandı.
 - Balonun ağzına alüminyum folyo kapatılarak mikrodalga fırında 60 saniye tutuldu, çıkarılarak hafifçe karıştırıldı, tekrar 15 saniye mikrodalga fırınında tutuldu.
 - Agaroz iyice çözüldükten sonra, balon 45-50°C'lik su banyosuna konuldu.
2. Agaroz dökülecek kaset hazırlandı, sızdırmaması için etrafı bantlandı. Su terazisi ile tamamen düzgün olduğuna kontrol edilmiş bir zemine konuldu.
3. RE ile kesilmiş olan agaroz kalıplarının her biri, 15 cm'lik taraflarının uç kısmına (tarafın uç çizgisine tam paralel olacak şekilde) yerleştirildi. Tarafların iki kenar ve ortasındaki deliklerine kontrol suuna ait kalıplar yüklendi.
4. Kurutma kağıdı veya havlu ile agaroz kalıplarının etrafındaki sıvının fazlası alındı. Maksimum 5 dakika oda ısısında bekletildikten sonra, örnek konulan kısım DNA'nın yürüyeceği yöne gelmek kaydıyla, tarak agaroz dökülecek kaset içine yerleştirildi.
5. Su banyosundan çıkarılmış ve sıcaklığı yaklaşık 45-50°C (çok önemli) olan agaroz dikkatli bir şekilde hava kabarcığı oluşmadan kaset içine döküldü.
6. Oda ısısında 20-30 dakika katılaşmaya bırakıldı. Tarak dikkatlice çıkarıldı.

7. Sonra, agaroz kasetinin çerçeveleri çıkarıldı, tabla üzerindeki agaroz, içerisinde 1900–2000 mililitre 0.5x TBE tamponu bulunan PFGE tankına yerleştirildi (101).

4.2.5.7. Elektroforez:

CHEF-DR II sisteminde (Bio-Rad Laboratories, Nazareth, Belçika) uygulanan elektroforez koşulları: Başlangıç vuru süresi 5,3 sn, bitiş vuru süresi 34,9 sn, vuru açısı 120°, akım 6 V/cm², sıcaklık 14°C, süre 20 saat (101).

4.2.5.8. Sonucun gözlenmesi ve analizi:

1. Elektroforezden sonra jel, 5 µg/ml etidyum bromür içeren 400 ml ultra saf su içine alındı. 20 dakika boyandı.
2. UV ışık altında görüntü alındı.
3. *Gel logic 2200 imaging system* (ayrım gücü: 1708x1280 pixel, Kodak Company, NY, ABD) kullanılarak DNA bant görüntülerinin foto rafı çekildi. Resimler TIFF formatında kayıt edildi.
4. GelCompar II yazılım sistemi (version 3.0; Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgium) kullanılarak bant profilleri analiz edildi. Öncelikle her resimde bulunan üç adet standart (1, 7, 15. kuyucuklarda yürütülen) yardımı ile resimler arası normalizasyon yapıldı. “Unweighted pair group method with mathematical averaging (UPGMA)” kullanılarak PFGE profillerinin dendrogramı oluşturuldu ve kümeleme analizi yapıldı. Bantlara bağlı “Dice” benzerlik katsayısına göre bantlar arasındaki ilişki belirlendi. Benzerlik katsayısının hesaplanmasında bant ve profil toleransı, %1-1.5 olarak alındı.

5. Tenover ve ark. tarafından geli tirilmi kriterler kullanılarak izolatlar aynı, yakın ili kili, muhtemel ili kili ve ili kisiz olarak de erlendirildi (101).

- *Aynı izolatlar:* Aynı sayı ve boyutlarda bant içeren izolatlar için kullanılır. Bu izolatlar, genetik olarak farksız kabul edilir. Epidemiyolojik olarak ili kilidir.
- *Yakın ili kili izolatlar:* Salgın su u ile aralarında 2–3 bant farkı vardır. Büyük bir olasılıkla salgınla ili kili su lardır.
- *Muhtemel ili kili izolatlar:* Salgın su ları ile aralarında 4–6 bant farkı vardır. Muhtemelen salgınla ili kilidirler.
- *li kisiz izolatlar:* Aralarında 7 bant farkı olan su lardır. Salgınla ili kileri bulunmayan su lardır.

4.3.GEREÇLER

4.3.1.Çalı mamızda Kullanılan Besiyerleri

4.3.1.1. Mannitol Salt Phenol-Red Agar (MERCK)

Mannitol salt phenol-red agar base	108 gr
Distile su	1000 ml

108 gr toz mannitol salt phenol-red agar 1000 ml distile suda karı tırıldı. Tamamen eriyinceye kadar su banyosunda ısıtıldı. Otoklavda 121°C’de 15 dk sterilize edildi. 50°C’ye kadar so utulup, petri kaplarına 15–20 ml miktarında döküldü.

4.3.1.2. %5 Koyun Kanlı Agar

Blood agar base	40 gr (OXOID)
Distile su	1000 ml

Besi yeri içeri i distile suda çözüldü, kaynayana kadar ısıtıldı, otoklavda 121°C’de 15 dk süreyle sterilize edildi, 50°C kadar so utuldu. Üzerine % 5 sitratlı koyun kanı eklendi. Steril petri kutularına ortalama 20 ml olacak ekilde döküldü.

4.3.1.3. %4 NaCl’lü Mueller – Hinton Besi yeri

Müeller-Hinton Agar base	38 gr (OXOID)
Sodyum Cholorid	40 gr (MERCK)
Distile su	1000 ml

Besi yeri içeri i distile su içinde çözüldü, kaynayan a kadar ısıtıldı, Otoklavda 121°C’de sterilize edildi. 50°C’ye kadar so utulup, 20–25 ml miktarında petri kutularına da ıtıldı.

4.3.1.4. DNAaz Agar Besiyeri (OXOID)

Triptoz	20 gr
DNA	2 gr
Agar	12 gr
Sodyum chlorid	5 gr
Distile su	1000 ml

39 gr DNAaz besi yeri içeri i distile su içinde çözüldü, kaynayan a kadar ısıtıldı, Otoklavda 121°C’de 15 dk sterilize edildi. 50°C’ye kadar so utulup, 15–20 ml miktarında petri kutularına da ıtıldı.

4.3.2. Antibiyotik Diskleri

Kullanılan antibiyotik diskleri, içerdi i etkin madde miktarı, üretici firma adı ve *S. aureus* için CLSI önerdi i duyarlılık zon çapları Tablo IV’de gösterilmi tir.

statistik; Verilerin istatiksel de erlendirilmesinde SPSS 15.00 paket pro ram kullanıldı. Risk faktörlerinin kar ıla tırılmasında ki -kare ve pearson ki-kare analizi kullanıldı. $P < 0,05$ olan de erler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo IV: Kullanılan antibiyotik diskleri ve *S. aureus* için zon çapları

Antibiyotik	Madde/disk	Üretici firma	Dirençli	Orta duyarlı	Duyarlı
Oxacilin	OX /1µg	OXO D	10	11–12	13
Penicilin	P /10IU	BD	28	-	29
Ampisilin	AM /10 µg	BD	28	-	29
Gentamisin	GN /10µg	BD	12	13–14	15
Clarithromicin	CLR /15µg	OXO D	13	14–17	18
Levofloxacin	LEV /5µg	OXO D	15	16–18	19
Tetracycline	Te /30µg	BD	14	15–18	19
Vancomicin	VA /30µg	Bioanalyse	-	-	15
Teicoplanin	TEC /30µg	OXO D	10	11–13	14
Linezolid	LZD /30µg	OXO D	-	-	21
Rifampin	RA /5µg	BD	16	17–19	20
TMP-SMX*	1.25/23,75µg	BD	10	11–15	16
Kloramfenikol	C /30µg	BD	12	13–17	18

* TMP-SMX; Trimetoprim-sülfametoksazol

5. BULGULAR

Çalı maya 1–102 ya ları arasında de i en ve ya ortalaması 44 ± 20 olan 1351 ki i dâhil edildi. Kadın (K)/erkek (E) oranı ve cinsiyete göre elde edilen mikroorganizma da ılımı Tablo V’de gösterildi.

Tablo V. Cinsiyete göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları (%) .

Cinsiyet	n	MRSA		MSSA	
		n	%	n	%
Kadın	628	31	4.9	103	16.4
Erkek	723	38	5.3	124	17.2

Kadınların %21.3’ünde *S. aureus* ta ıyıcılı ı tespit edildi ve bunların %4.9’u MRSA idi. Erkeklerin ise %22.5’inde *S. aureus* ta ıyıcılı ı tespit edildi. Bunların %5.3 MRSA idi ($p>0.05$) (Tablo V).

Tablo VI. Meslek gruplarına göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları (%)

Meslek	n	MRSA		MSSA	
		n	%	n	%
Doktor	170	7	4.1	31	18.2
Hem ire	119	4	3.4	8	6.7
YSP	114	3	2.6	29	25.4

Çalı mamızda en yüksek *S. aureus* ta ıyıcılı ı %28 (MRSA % 2.6) ile yardımcı sa lık personelinde (YSP) tespit edildi. Doktorlarda *S. aureus* ta ıyıcılı ı %22.3 (MRSA %4.1) ve hem irelerde ise %10.1 (MRSA %3.4) olarak tespit edildi. MRSA oranları yönünden doktor, hem ire ve YSP arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo VI).

Tablo VII. Kullanılan antibiyotik grubuna göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları (%)

Kullanılan antibiyotik grubu	n	MRSA		MSSA	
		n	%	n	%
Kullanmayan	981	31	3.2	186	19
-laktam	242	26	10.7	33	13.6
Kinolon	81	5	6.2	5	6.2
Glikopeptid	11	1	9.1	-	-
Çoklu antibiyotik kullanımı	20	6	30	-	-
Di er	16	-	-	3	18.8

Burun kültürü alınırken çalı maya alınan ki ilerin yakın zaman içerisinde (son 3 ay) antibiyotik kullanımını incelendi inde, -laktam antibiyotik kullananların ve çoklu antibiyotik kullananların MRSA ta ıyıcılık oranları daha yüksek tespit edildi ve bu artı istatistiksel olarak anlamlı oldu u saptandı ($p=0,000<0.05$) (Tablo VII).

Ya gruplarına göre en çok 80 ve üzeri ya grubunda MRSA oranları tespit edildi. Tüm ya grupları içerisinde en fazla *S. aureus* ta ıyıcılı ı 70–79 ya grubunda tespit edildi. Ya grubunun artması ile *S. aureus* ta ıyıcılı ı ve MRSA oranlarında artı oldu u, ancak bu artı ın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$)(Tablo VIII).

Tablo VIII. Ya grubuna göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları (%)

Ya grubu	MRSA			MSSA	
	n	n	%	n	%
0-9	25	2	8	2	16
10-19	69	-	-	13	18.8
20-29	293	16	5.5	54	18.4
30-39	308	10	3.2	47	15.3
40-49	159	10	6.3	19	11.9
50-59	138	11	8	18	13
60-69	169	6	3.6	35	20.7
70-79	147	10	6.8	30	20.4
80-89	36	3	8.3	6	16.7
90 ve üzeri	7	1	14.3	1	14.3

Tablo IX. Hastane göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları (%)

Hastane	MRSA			MSSA	
	n	n	%	n	%
FTMH	740	50	6.8	119	16.1
EDH	197	9	4.6	33	16.8
HDH	210	8	3.8	43	20.5

Fırat üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi hastanesinden (FTMH) elde edilen nazal kültürlerde *S. aureus* ta ıyıcılı ı %22.9 ve MRSA %6.8 olarak tespit edildi. Elazı Devlet Hastanesinden (EDH) elde edilen nazal kültürlerde *S. aureus* ta ıyıcılı ı %20.8 ve MRSA %4.6 olarak tespit edildi. Harput Devlet Hastanesinden (HDH) elde edilen nazal kültürlerde *S. aureus* ta ıyıcılı ı %23.8 ve MRSA %3.8 olarak tespit edildi. Hastaneler arasında *S. aureus* ta ıyıcılı ı ve MRSA oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadı ı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo IX).

Yatan hastalardan alınan nazal kültürlerde *S. aureus* ta ıyıcılı ı (%22.6) ve MRSA (%5.8) olarak tespit edildi. Hastane personeli ile kar ıla tırıldı ında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadı ı tespit edildi ($p>0.05$). Fakat toplum kökenlilerle kar ıla tırıldı ında yatan hastalarda ta ıyıcılık oranlarının anlamlı düzeyde yüksek oldu u tespit edildi ($p=0.011<0.05$).

CDC kriterlerine uygun olarak, toplumdan alınan nazal kültürlerde *S. aureus* ta ıyıcılı ı % 16.7 ve MRSA % 1 olarak tespit edildi.

Tablo X. Burun kültürü alınan ki ilerde risk faktörü sayısının varlı ına göre MRSA ve MSSA ta ıyıcılık oranları (%)

Risk faktörü sayısı	n	MRSA		MSSA	
		n	%	n	%
Yok	599	21	3.5	89	14.9
1	421	26	6.2	77	18.3
2	212	12	5.7	35	16.5
3	89	7	7.9	18	20.2
4 ve üzeri	30	3	10	8	26.7

Çe itli çalı malar sırasında MRSA için tespit edilmi (DM, HT, sigara içimi, nazal hastalık, KOAH, KY v.b.) risk faktörleri ara tırıldı. Risk faktörü sayısının artması ile *S. aureus* ta ıyıcılı ı ve MRSA oranlarında artı oldu u tespit edildi. ki risk faktörüne sahip ki ilerde *S. aureus* ta ıyıcılı ı %22.2 ve MRSA %5.7 iken üç risk faktörüne sahip ki ilerde *S. aureus* ta ıyıcılı ı %28.1 MRSA ise %7.9 olarak tespit edildi. Dört ve daha fazla risk faktörüne sahip ki ilerde *S. aureus* ta ıyıcılı ı %36.7 MRSA ise % 10 olarak tespit edildi fakat bunun artı ın istatistiksel olarak anlamlı olmadı ı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo X).

Tablo XI. Yatan hastalarda burun kültürü alınması sırasında hastane deki yatı sürelerine göre, MSSA ve MRSA da ılımı.

Yatı süresi	n	MRSA		MSSA	
		n	%	n	%
3–9 gün	587	25	4.3	99	16.9
10–19 gün	89	19	21.3	18	20.2
20 gün ve üzeri	61	9	14.8	8	13.1

Hastanede yatan hastalarda elde edilen nazal *S. aureus* taşıyıcılığında değerlendirildiğinde, yatı süresinin uzaması ile MRSA ve MSSA oranlarının artışı gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,000<0.05$) (Tablo XI).

Nazal kültürlerin alındığı kliniklere göre karıştırıldığında en fazla MRSA taşıyıcılığı KBB, Anestezi yoğun bakım ve Plastik cerrahi kliniklerinde tespit edildi ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,000<0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII. Burun kültürü alınan kliniklerin kliniklere göre dağılımı ve MRSA ve MSSA oranları.

Klinik	n	MRSA		MSSA	
		n	%	n	%
Enfeksiyon hastalıkları	76	5	6.6	12	15.8
Gastroenteroloji	38	1	2.6	6	15.8
Onkoloji	30	2	6.7	8	26.7
Endokrin	21	2	9.5	1	4.8
Romatoloji	20	-	-	4	20
Nefroloji	21	1	4.8	5	23.8
Göz	24	-	-	4	16.7
KBB	18	5	27.8	3	16.7
Nöroloji	40	-	-	4	10
Beyin cerrahisi	39	2	5.1	6	15.4
Çocuk hastalıkları	53	4	7.5	10	18.9
Genel cerrahi	89	4	4.5	20	22.5
GKDC	43	-	-	1	2.3
AYB	26	6	23.1	2	7.7
Kadın doğum hastalıkları	67	4	6	8	11.9
FTR	39	1	2.6	11	28.2
Dermatoloji	19	-	-	4	21.1
Ortopedi	73	7	9.6	10	13.7
Üroloji	78	4	5.1	9	11.5
Kardiyoloji	51	4	7.8	13	25.5
Göğüs hastalıkları	96	6	6.3	15	15.6
Plastik cerrahi	19	3	17.6	2	11.8
Algoloji	9	1	11.1	1	11.1
Genel dahiliye	106	4	3.8	22	20.8
Çocuk cerrahisi	11	-	-	-	-
Acil	23	1	4.3	6	26.1
Ameliyathane	20	-	-	8	40
Toplam	1149	69	5.1	227	16.8

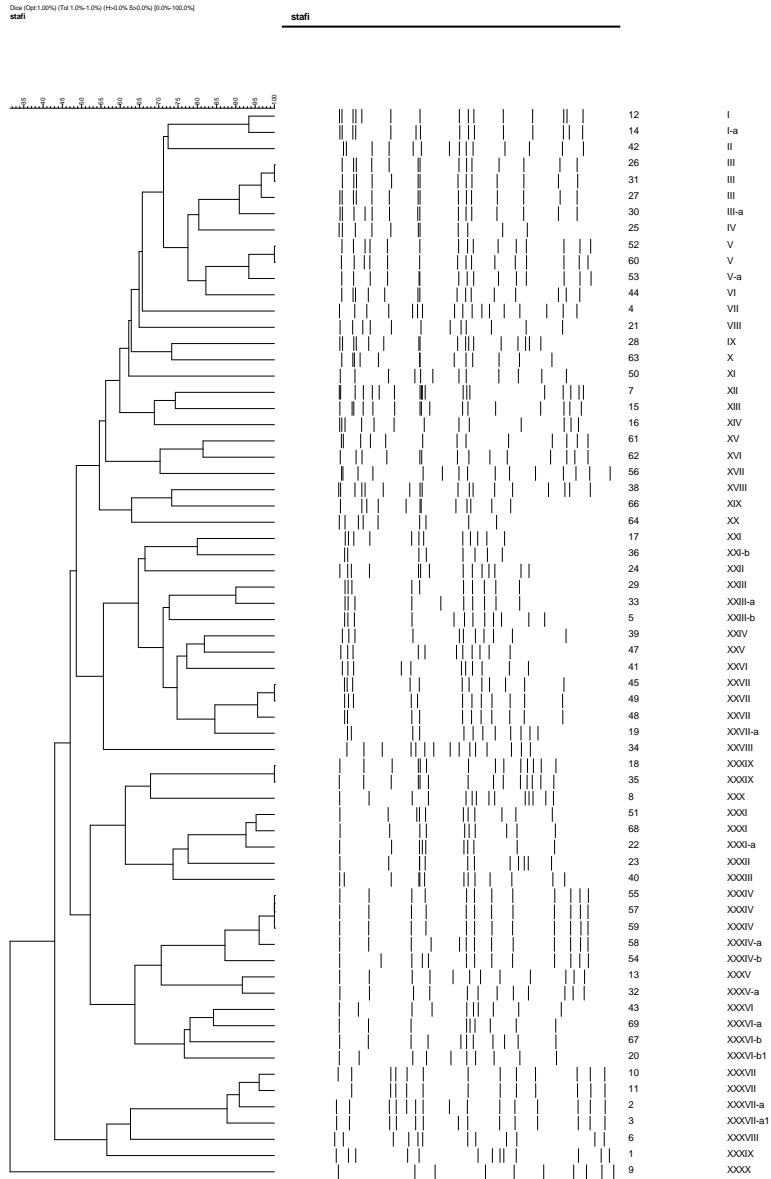
Hastane personeli ve toplumdan izole edilen nazal MRSA su larının antibiyotik duyarlılıkları %4 NaCl'li Müeller-Hinton agarda, disk-difüzyon testiyle CLSI kriterlerine göre belirlendi.

Tablo XIII. zole edilen nazal MRSA su larının antibiyotiklere direnç oranı (%)

Antibiyotikler	n	%
Penicilin (P)	69	100
Ampisilin (AM)	65	94.2
Gentamisin (GN)	62	82.9
Clarithromicin (CLR)	48	69.6
Levofloxacin (LEV)	42	60.9
Tetracycline (Te)	42	60.9
Vancomicin (VA)	0	0
Teicoplanin (TEC)	0	0
Linezolid (LZD)	0	0
Rifampin (RA)	29	42.0
Trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SMX)	29	42.0
Kloramfenikol (C)	12	17.4

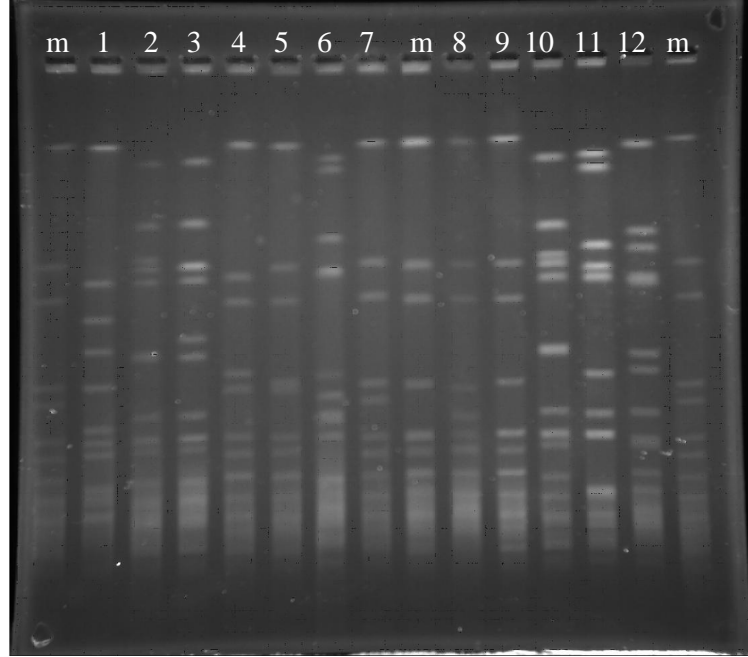
Çalı mamızda MRSA su larına en dirençli antibiyotik penisilin ve ampisilin olarak tespit edilirken vankomisin, teikoplanin ve linezolid'e ise direnç saptanmadı. Kloromfenikol direnci ise % 17.4 olarak tespit edildi (Tablo XIII).

Çalı ma süresi boyunca izole edilen MRSA su larından 66 tanesi PFGE ile analiz edildi. Buna göre XXXX farklı klon belirlendi.



ekil 1. MRSA su larının PFGE ile analiz sonuçları

Çalı mamızda PFGE ile elde edilen bazı MRSA su larının agaroz jel üzerinde Sma I enzimi ile kesilerek elde edilen bant paternleri ekil 2’de gösterilmi tir.



ekil 2. “Sma I” enzimi kesilerek elde edilmi bazı PFGE bant paternleri

FTM hastanesinde **XXXVII.** klona ait 4 MRSA izolatu tespit edildi ve iki tane subtipi belirlendi. Bu izolatların iki tanesi enfeksiyon hastalıkları klini inde, bir tanesi KBB di eri ise nefroloji klini inde yatan hastaydı. Bu klona ait izolatların hepsinin ortak özelli i 4 hastanın da FTM AYB ünitesinde aynı dönemde ve uzun süre hastanede yatı hikâyesinin olmasıydı.

FTM hastanesi KBB klini inde tespit edilen i ki MRSA su unun **I.** klona ait oldu u tespit edildi.

FTM hastanesi AYB klini inde elde edilen 4 MRSA izolatının aynı klona ait oldu u ve bu **III.** klonun bir tane subtipi oldu u tespit edildi.

XXVII. klona ait 3 MRSA su u tespit edildi. Bu su ların hepsi FTM hastanesinde elde edildi. Su ların 2 tanesi plastik cerrahi bir tanesi ise nefroloji klini inden yatan hastada tespit edildi. Bu iki klinikte aynı katta bulunuyordu.

V. klona ait 3 su tespit edildi. 3 hastada KOAH hastasıydı. Su ların iki tanesi FTM hastanesinden bir tanesinde Harput devlet hastanesinden (HDH) elde edildi. HDH'den elde edilen izolat incelendi inde , bu hastanın FTM hastanesinde gö üs hastalıkları klini inde daha öncesinden yatmı oldu u tespit edildi.

XXXIV. klona ait 5 su ve bu su larında 2 tane subtip tespit edildi. Bu izolatların hepside EDH'ne ait idi. 4 su aynı katta yatan hastalar dan bir su ise YSP'den elde edildi.

Toplumdan kökenli 2 MRSA izolatı farklı klonlara aitti. **XXXI.** klona ait su aynı zamanda HDH'deki yatan hasta ile aynı olarak tespit edildi.

6. TARTI MA

S. aureus enfeksiyonları, hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Aynı zamanda, toplumdan kazanılan enfeksiyonlara da neden olmaktadır. *S. aureus*'lar hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında genel olarak üçüncü sırayı alırken, hastane kaynaklı cerrahi alan enfeksiyonlarında ilk sırada yer almaktadır (102). *S. aureus*, hastane ortamında yoğun olarak bulunabilmekte ve hastane personelinde kolonize olarak vücudun çeşitli bölgelerinde taşınabilmektedir. Bu ise, mikroorganizmanın hem vücudun baskın bölgelerine, hem de hastalar arasında yayılmasına ve nosokomial enfeksiyonlara neden olmaktadır (27, 49, 102, 103).

Tarıyıcı sağlık personelinin *S. aureus*'un hastane içi yayılımdaki rolü pek çok çalışmada ortaya konmuştur (57, 102).

Son yıllarda MRSA özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Bunun yanı sıra dünyada MRSA suşlarının etken olduğu toplum kaynaklı enfeksiyonlarda bildirilmektedir (61, 104).

MRSA enfeksiyonları ve tedavisi tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (49, 102, 105, 106).

Yine, son yıllarda; bu enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotik olan vankomisine duyarlılığı azalmış suşlar bildirilmektedir (91, 93).

MRSA kolonizasyon ve enfeksiyon riskinin yüksek olduğu klinikler yoğun bakım üniteleri, cerrahi bakım üniteleri ve uzun süreli bakım üniteleridir (49, 52, 53).

Hastane personeli özellikle de doktor ve hemşirelerde, toplumdan daha yüksek oranda *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığı mevcuttur (41, 102).

Kalmeijer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yüksek düzeyde nazal *S. aureus* taşıyıcılığının cerrahi alan enfeksiyonu gelişimi için en önemli ve bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (56).

Taşıyıcılığının en sık olduğu bölge burundur (27, 49, 51, 107). Bizim çalışmamızda hastanemiz personelinin *S. aureus* (MSSA ve MRSA) nazal taşıyıcılık oranları doktor, hemşire ve YSP arasında farklılık göstermemektedir.

Po-Liang Lu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, toplumdan 1838 kişi ve 393 hastane çalışanından burun sürüntüsü kültürü alınarak nazal *S. aureus*, MRSA taşıyıcılığı ve risk faktörleri araştırılmıştır. *S. aureus* taşıyıcılığının toplumda (%25.2) hastane çalışanlarından (%19.1) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir fakat hastane çalışanlarında MRSA oranının (%7.63) toplumda ise (%3.5) olarak bulunmuştur. *S. aureus* taşıyıcılığı için yaşın önemli bir risk faktörü olduğu, 20 yaş altı ve 71 – 80 yaş arasında yüksek oranda *S. aureus* taşıyıcılığı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yakın zamanda gastrointestinal rahatsızlığı olanların ve hastanede uzun süre yatan hastaların MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (108).

Bizim çalışmamızda ise hastanede ve toplumdan elde edilen izolatlarda *S. aureus* taşıyıcılığı açısından önemli bir fark tespit edilmemekle birlikte hastane personelinde MRSA oranının yüksek olduğu, ileri yaşa sahip olanların ve çok sayıda risk faktörüne sahip kişilerin MRSA taşıyıcılığının daha fazla görüldüğünü tespit ettik.

İtalya'da yapılan bir çalışmada, toplumdan kazanılmış nazal MRSA taşıyıcılığı çok nadirken, hastane veya polikliniklere müracaat (özellikle tekrarlayan), 6 ay içinde hastanede yatışı öyküsünün, MRSA taşıyıcılığı ve kuruluşları arasında yayılımı açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır (60).

Bizim yapımı oldu umuz çalı mada ise toplumdan kazanılmı nazal MRSA ta ıyıcılı ı nadirken, toplumdan izole edilen bir su un hastane kökenli bir su ile aynı olması; hastane kökenli MRSA su larının, hastanelerden topluma veya tam tersi olarak toplumdan hastaneye yayılabilece ini dü ündürmektedir. Aynı zamanda bizim çalı mamızda PFGE ile MRSA ta ıyıcılı ının hastaneler arasında hasta transportu ile yayılabilece i görülmü tür.

Sa lıklı popülâsyonda MRSA'nın nazal ta ıyıcılık sıklı ı, MSSA ta ıyıcılı na göre daha dü üktür (107).

Bizim çalı mamızda da sa lıklı populasyonda MSSA ta ıyıcılı ı (%16.7), MRSA ta ıyıcılı ından (%2) litaratür bilgisini destekler ekinde daha yüksek bulunmu tur.

Toplumdan kazanılmı MRSA enfeksiyonları, risk faktörleri olmaksızın çok nadirdir. MRSA için risk faktörleri, yakın zamanda hastanede yatı , cerrahi giri im, i.v ilaç kullanımı, altta yatan hastalık, hastane personeli ile yakın temas, son 1 yıl içinde antibiyotik kullanımı vb. risk fak törleridir (104, 107, 109). Nadiren risk faktörleri olmaksızın çocuklarda MRSA enfeksiyonla rı geli ti i bildirilmi tir (104, 109).

Ülkemizde, çe itli hastanelerde yapılan çalı malarda sa lık personelinde nazal MRSA ta ıyıcılık oranının % 3.7–10.6 arasında de i ti i bildirilmi tir (52, 110, 111).

Caner ve arkadaş larının çalı masında; nazal *S. aureus* ta ıyıcılı ı hem ireler, doktorlar ve yardımcı sa lık personelinde sırası ile %19.6, %28.8 ve %31.8 olarak bulunmu tur. Hastane personelinde nazal MRSA ta ıyıcılı ı klinikte

görevli personelde % 10.6, klinik dışı görevli personelde ise % 7.1 olarak bildirilmiştir (52).

Kutluay ve arkadaşlarının çalışmasında; *S. aureus* taşıyıcılığı 202 hastane personeline burun, boğaz, aksilla, perine ve el kültürleri alınarak araştırılmıştır. Kültürler çeşitli vücut bölgelerinden alındığı için oranlar yüksek görünmektedir. Genel *S. aureus* taşıyıcılığı % 54.9 bulunurken, MRSA taşıyıcılığı % 20.3 olarak bulunmuştur. Toplumdaki 100 kişide yapılan aynı tarama sonucunda MRSA taşıyıcılığı %5 olarak belirlenmiştir. MRSA taşıyıcılığı hastane personeline, toplumdakinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (110). Farklı bölgelerden kültür alınması halinde sağlık personelineki taşıyıcılık oranlarının daha yüksek bulunacağı bu çalışmada görülmektedir.

Durmaz ve arkadaşlarının çalışmasında sağlık personeline toplam nazal *S. aureus* taşıyıcılığı %32, MRSA taşıyıcılığı ise % 11 olarak bildirilmiştir. Toplumda 61 kişide yapılan araştırmada ise nazal *S. aureus* taşıyıcılığı %33 olarak bulunmuş, bu grupta MRSA taşıyıcılığına rastlanmamıştır. Araştırmacılar sağlık personeli ve toplumda nazal *S. aureus* taşıyıcılığının benzer bulunduğunu (%32 ve %33) ve sağlık personeli olmanın, *S. aureus* taşıyıcılığında etkili olmadığını belirtmiştir. Toplumda MRSA taşıyıcısına rastlanılmazken, hastane personeline bu oran %11 olarak bildirilmiştir (112).

Çaylan ve arkadaşlarının çalışmasında; 278 hastane personeline alınan burun sürüntüsünde genel *S. aureus* taşıyıcılığı 42/278 (%15.1), MRSA taşıyıcılığı ise 11/278 (~%4) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada toplumdaki 104 kişide yapılan taramada nazal *S. aureus* taşıyıcılığı 10/104 (% 10.4), MRSA taşıyıcılığı ise 4/104 (%3.8) olarak bulunmuştur. Buna göre hastane ve toplumda

MRSA ta ıyıcılık oranları birbirine yakın de erlerde bulunmu ve toplumdaki bu orana dikkat çekilmi tir (111).

Mert ve arkada ları Cerrahpa a Tıp Fakültesi yo un bakım ve ameliyathane personeline nazal *S. aureus* ta ıyıcılı nı %33.1, MRSA ta ıyıcılı nı ise %9.2 oranında bulmu lardır (113).

Kazaz ve arkada larının çalı masında sadece toplumdaki ki ilerde burun ve bo azda *S. aureus* ve MRSA ta ıyıcılı ı ara tırılmı tır. 250 gönüllü ki iden alınan 500 örnekte *S. aureus* ta ıyıcılı ı 84/500 (%16.8) olarak bulunmu tur. Bu 500 örne in 13'ünden MRSA (% 2.6) izole edilmi tir (114).

Kaleli ve arkada ları, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde yaptıkları çalı mada hastane personeline nazal *S. aureus* ta ıyıcılı nı %29.2, MRSA ta ıyıcılı nı ise %16 olarak bulmu lardır (115).

Mutlu ve arkada ları, Kocaeli Tıp Fakülte sinde yaptıkları çalı mada nazal *S. aureus* ta ıyıcılı nı %14.4, MRSA ta ıyıcılı nı ise %3.7 olarak bulmu lardır (116).

Saçılık ve arkada ları yaptıkları çalı mada, 206 biyoloji bölümü ö rencisinden alınan burun sürüntüsünde genel *S. aureus* ta ıyıcılı nı 30/206 (%14.6), MRSA ta ıyıcılı ı ise 4/206 (% 1.9) olarak bulmu lardır (117).

Bizim çalı mamızda, nazal *S. aureus* ta ıyıcılı ı, doktorlar, hem ireler ve YSP'de sırasıyla; %22.3, %10.1 ve %28 oranında bulunmu tur. MRSA nazal ta ıyıcılı ı ise, doktorlarda %4.1, hem irelerde %3.4, YSP' de ise %2.6 olarak saptanmı tır.

Her 3 meslek grubu arasında *S. aureus* ve MRSA nazal ta ıyıcılı ı yönünden istatistikî olarak anlamlı fark bulunmamı tır ($p>0,05$). Hastane

personeli ve toplumda nazal *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığı karşılaştırıldığında, hastane personelinde; nazal *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığının daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Elde ettiğimiz sonuçlar, literatürlerdeki sonuçlarla karşılaştırıldığında, nazal *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığı için hastane personeli ve yatan hasta olmanın bir risk oluşturduğunu göstermektedir.

Aynı zamanda, hastanede yatan kolonize hastaların kolonizasyonları ortadan kalkmaksızın, taburcu edilmeleri ile toplumdaki MRSA nazal taşıyıcılığının görülmesinde rol oynayabileceği düşünülebilir. Bir diğer deyişle toplumdaki nazal MRSA suşlarının hastaneden topluma taşınması da düşünülebilir. Fakat son zamanlardaki yapılan moleküler çalışmalar bunun doğrulanmadığını vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, hem hastane kaynaklı, hem de toplum kaynaklı MRSA izolatlarında beta penisilinler olmak üzere aminoglikozitler, tetrasiklinler, makrolitler, kinolonlar gibi antibiyotik gruplarına direnç saptadık.

Alghaithy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastanede bulunan MRSA suşlarında çoğul antibiyotik direnci % 8 iken, hastane personelinde bu oran %44 olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Bu çalışmada, toplumdaki multipl dirençli MRSA oranı ve endemik MRSA sıklığı (% 11) literatürde bildirilenlerden daha yüksek bulunmuş ve bölgesel antibiyotik kullanımında kısıtlamalara gidilmesinin önemi vurgulanmıştır (58).

Von Eiff ve arkadaşlarının (98) *S. aureus* bakteriyemisi olan hastalarda kandan izole edilen suşların % 82.2 oranında burundan izole edilen suşlarla aynı olduğunu bildiren çalışması dikkate alındığında, riskli ünitelerde yatan ve taşıyıcı olan hastaların nazal eradikasyon için tedavisi gündeme gelmektedir. Bugün *S.*

aureus'un metisilin dirençli su ları dâhil eradikasyonunda en etkili oldu u bildirilen mupirosinin nazal preparatının ül kemizde bulunmayı ı nedeniyle, böyle bir uygulamanın bizdeki sonuçlarını tartı mak mümkün olmamı tır.

Ancak yaygın uygulama halinde hızlı geli ebilecek direnç önemli bir problemdir. Ancak riskli ünitelerde çalı an ve bu ünitelerdeki MRSA izolatları ile epidemiyolojik ba ı gösterilen veya oldu u dü ünülen personel ile *S. aureus* bakteriyemisi olup, nazal ta ıyıcılı ı belirlenen hastalar için tedavinin yararlı olabilece i söylenebilir. Bizim ülkemiz için fusidik asit, basitrasin pomad veya özellikle MRSA su ları için - laktam dı ı oral ajanlar (TMP/SMZ, rifampin gibi) gerekli hallerde denenebilir. Ancak yaygın bir uygulama, direnç geli imini artıraca ından uygun olmayacaktır.

Sonuç olarak; sa lık personeli, riskli hasta grubu ve toplumun *S. aureus* (özellikle MRSA) ta ıyıcılı ı açısından ara tırılması epidemiyolojik öneme sahiptir. Ko ullar elverdi i durumlarda genetik inceleme yapılarak bu su ların izinin sürülmesi, nasıl yayıldıklarını göstermek açısından önemlidir.

Sa lık personelinin ve riskli hasta grubunun nazal MRSA ta ıyıcılı ı yönünden taranması ve gerekli durumlarda ta ıyıcılı ın tedavisi hastane enfeksiyonlarıyla mücadele programlarının önemli bir parçasıdır ve periyodik aralıklarla bu tür taramalar yapılması yararlı olacaktır. PFGE özellikle riskli kliniklerde meydana gelen salgınların kayna ını tespit etmekte ve hangi yolla bula manın gerçekleş ti ini tespit etmekte altın standart bir yöntem oldu u görülmektedir. Elde etti imiz sonuçlar, yakın bir gelecekte toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonu sıklı ında artı la kar ıla abilece imizin i üretçisi olabilir ve toplum kökenli ve hastane kökenli su ların tespit edilmesinde moleküler yöntemlerin daha fazla kullanım alanı bulaca ı a ikâr görünmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Metisilin dirençli stafilokok enfeksiyonları. Klimik Dergisi cilt 13, özel sayı 2000; 26–27.
2. Peters G, Waldvogel F. Update in stahlococcal infections, introduction. Curr Opin Infect Dis 1995; 8 (Suppl 1): S1-S2.
3. Schito GC, Auckenthaler R, Marchese A, Banernfeind A. European survey of glycopeptide susceptibility in Staplococcus spp. Clin Microbiol Infect 1999; 5: 547–553.
4. Weinsten MP, Towns ML, Quartey SM, Mirret S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997; 24: 584 –602.
5. Çetinkaya Y, Ünal S. Metisilin dirençli staphylococcus aureus enfeksiyonları. Flora 1996; 1 (ek 3): 3–16.
6. Vankomisin ile rifampisin, amikasin, siprofloksasin ve imipenem kombinasyonlarının *staphylococcus aureus* su larına in vitro sinerjik etkisi Klimik Dergisi cilt 11, sayı3. 1988;109–111.
7. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, StandifordnHC, John JF, Korvick JA, Kaufman CA, Yu VL. Metisilin resistant *staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, patogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 1993; 94: 313 –328.
8. Boyce JM. Metisilin resistant staphylococcus aureus in hospitals and long-term care facilities: Microbiology, epidemiology and preventive measures. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13: 725 –737.

9. Corcoran GD. Carriage of Metisilin resistant staphylococcus aureus and the home environment J Hosp Infect 1997; 37: 74–5.
10. Boyce JM. Should we vigorously try to contain and control Metisilin resistant staphylococcus aureus? Infect Control Hosp Epidemiol 1991; 12: 46–52.
11. Dawson SJ, Barnet J, Perry C, Jones EM, Mac Gowan AP, Reeves DS. Screening for EMRSA–16 in heathcare workers. J Hosp Infect 1997; 37: 75–7.
12. Allen KD, Anson JJ, Persons LA, Forst NG. Staff carriage of Metisilin resistant *staphylococcus aureus* (EMRSA 15) and the home environment: a case report J Hosp Infect 1997; 35: 307–311.
13. Sheppard MJ. Control of Metisilin resistant *staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 1997; 37: 73–75.
14. Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of *staphylococcus aureus*? Trends microbiol 2001; 9: 605–610.
15. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of s. aures bacteremia. N Engl J Med 2001; 334: 11–16.
16. Cole A.M, S.Thank, A.Oren, D.Yoshioka, Y.H.Kim, A.Park, and T.Ganz 2001. Determinants of *staphylococcus aureus* nasal carriage. Clin Diagn. Lab. Immunol. 8: 1064–1069.
17. Kluytmans J, A. Van Belkum, and H. Verburg. 1997. Nasal carriage of *staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin. Microbiol Rev. 10: 505–520.
18. Hiramatsu K, Katayama Y, Yuzawa H, Ito T: Molecular genetics of methicilin-resistant *staphylococcus aureus*. Int J Med Microbiol 2002; 292: 67–74.

19. Community-acquired MRSA infection: An update JAAPA Vol.19, No.4 April 2006.
20. Santos Sanches I, Mato R, de Lencastre H, Tomasz A; CEM/NE T Collaborators and the International Collaborators. Patterns of Multidrug resistance among methicillin resistant hospital isolates of Coagulase -positive and coagulase-negative staphylococci collected in the international multicenter study resist in 1997 and 1998 *Microb Drug Resist* 2001; 6: 199–211.
21. Mulvey MR, Chui L, Ismail J, Louie L, Murphy C, Chang N, Alfa M. Development of a Canadian standardized protocol for subtyping methicillin -resistant staphylococcus aureus using pulsed field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 341–345.
22. Murchan S, Kaufmann ME, Deplano A, de Ryck R, Struelens M, Zinn CE, et al. Harmonization of pulsed field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin -resistant staphylococcus aureus: a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1574–1585.
23. Aires de Sausa M, Miragaia M, Sanches IS, Avila S, Adamson I, Casagrande ST, et al. Three-year assessment of methicillin resistant staphylococcus aureus clones in Latin America from 1996 to 1998. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2197 –2205.
24. Aires de Sausa M, de Lencastre H, Santos Sanches I, Kikuchi K, Totsuka K, Tomasz A. Similarity of antibiotic resistance patterns and molecular typing properties of methicillin resistant staphylococcus aureus widely spread in hospitals in New York City and in a hospital in Tokyo, Japan. *Microb Drug Resist* 2000; 6: 221–226.

25. Kreiswirth B, Kornblum J, Arbeit RD, Eisner W, Maslow JN, McGeer A, Low DE, Novick RP. Evidence for a clonal origin of methicilin resistance in staphylococcus aureus. *Science* 1993; 259: 227–230.
26. Ünal S. Akhan S. Stafilokok Enfeksiyonları. In: Topçu AW, Söyletir G. Do anay M (ed'ler). *Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı*. Birinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri stanbul.1996; 773–781.
27. Waldvogel FA. Staphlococcus aureus (including toxic shock sendrome). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth edition. Churchill Livingstone, New York 2000: pp 2069–2091.
28. Kloos WE, Bonnerman TL. Staphlococcus and micrococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manuel of Clinical Microbiology*, American Society of Microbiology. Washington DC 1999, pp 264–282.
29. Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM. Staphlococcus. In: Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM (eds). *Zinsser Microbiology*. Twentieth edition, Appleton and Lange, Newyork 1992, pp 401–416.
30. Boyd RF, Hoerl BG. The gram-possitive cocci. *Basic medical microbiology*. Second edition Little, Brown and Company, Boston 1981, pp 317–329.
31. Koneman EW. The gram–possitive cocci Part 1: Staphlococci and related organisms. In: Koneman EW, Aleen SD, Janda WM, Schreckenb erger PC, Winn WC (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Fifth edition, Lippincott Company, Phidelphia 1997, pp 539–576.
32. Kloss WE, Schleifer KH. Staphlococcus. In: Sneath PH, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG (eds). *Bergery's Manuel of Systematic Bacteriology volume 2*. Williams - Wilkins Baltimore 1986, pp 1013–1035.

33. Archer GL. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. In: Mandel G, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practise of Infectious Disaeses. Fifth Edition, Curchill Livingstone, New York 2000, pp 2092–2099.
34. Peters G, Von Eiff C, Herrmann M. Update in staphylococcal infections, the changing pattern of coagulase -negative staphylococci as infectious pathogens. *Curr Opin Infect Dis* 1995; 8 (suppl 1): 12-19.
35. Bilgehan H. Stafilokoklar. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri enfeksiyonları Barı Yayınları, Fakülteler Kitabevi, zmir 1990; 184 –204.
36. Baron EJ, Finegold SM. Micrococcaceae In: Baron EJ, Finegold SM. Balily and Scott’s Dianostic Microbiology. The C.V. Mosby Company St Luis. 1990 ; 323–333.
37. Sheren JN, Schoberg DR. Staphylococci In: Orbach SL, Barlett J, Blacklow NR. Infectious disease W.B. Saunders Company, Pheledelphia 1990: 1395 –1401.
38. Lowy DF. *Staphylococcus aureus* . *N. Engl J Med* 1998; 339: 520–532.
39. Kloos WE, Lambe DW. *Staphylococcus*. In: Balows A, Hausler WJ, Hermann K, Isenberg HD, Shadamy HJ. Manual of Clinical Microbiology 5 th edition. American Society for Microbiology, Washington DC. 1991; 222 –238.
40. Aygen B. Stafilokok enfeksiyonlarında klinik tanı. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 6–10 Ekim 1997, Kongre Kitabı, Antalya, 331–338.
41. Çetinkaya Y. Metisilin dirençli *Staphlococcus aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2000; 4: 205 –217.
42. Fang FC, McClelland M, Guiney DG, Jackson MM, Hartstein AJ, Morthland VH, Davis CE, McPherson DC, Welsh J. Value of molecular epidemiologic

analysis in a nosocomial methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* outbreak. JAMA 1993; 270: 1323–1328.

43. Saulnier P, Bourneix C, Prevost G, Andremont A. Random amplified polymorphic DNA assay is less discriminant than pulsed -field gel electrophoresis for typing strains of methicillin-resisatant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1993; 31: 982–985.

44. Maslow JN, Mulligan ME, Arbeit RD. Molecular epidemiology: application of contemporary techniques to typing of microorganisms. Clin Infect Dis 1993;17: 153–164.

45. Pfaller MA. Chromosal restriction fragment analysis by pulsed-field gel electrophoresis ampplication to molecular epidemiology. In: section 10: molecular biology. In: Isenberg HD (ed). Essential prosedures for clinical microbiology, ASM Pres, Washington 1998, pp 651 –657.

46. Casewell MW, Hill RLR. The carrier state: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1986;18 (suppl A):1 –12.

47. Söyletir G, Eskitürk A. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı. Wilke A, Söyletir G, Do anay M (eds) . Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı Nob el Tıp Kitabevi, stanbul. 1996; 61–85.

48. Tulloch LG. Nasal carriage in staphylococcal skin infections. BMJ 1954; 2;12–13.

49. Çetinkaya Y, Ünal S. Stafilokok Nazal Ta ıyıcılık: Önemi Ve Tedavisi Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1999; 3: 22 –32.

50. Reagen DR, Doebbeling BN, Pfaller MA , Sheetz CT, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand

carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment . Ann Intern Med 1991; 114: 101–106.

51. Casewell MW, Hill RLR. The carrier state: Metisilin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Antimicrob Chemother 1986;18, suppl A: 1 –12.

52. Caner H. Ankara Hastanesi personelinde nazal *Stafilokok aureus* taşıyıcılığı. Ankara Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi 1998:1–38.

53. Boyce JM, White RL, Causey WA, Lockwood WR. Burns units as a source of metisilin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. JAMA 1983; 249: 2803 – 2807.

54. Goldmann DA. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* and Group A *Streptococci*. In: Jhon V. Bennett (eds). Hospital Infections. 3 rd edition Little Brown and Company; 1992: 767–783.

55. Arslan H. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Staphylococcus aureus*'larda metisilin direncinin saptanması ve epidemiyolojik tiplendirme. Ankara Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji A.B.D, Uzmanlık Tezi, 1995; 1–54.

56. Kalmeijer MD, Van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baera GA. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 319 – 323.

57. Reboli AC, Jhon JF, Platt CG, Cantey JR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak at a Veterans Affairs Medical Center: importance of carriage of the organism by hospital personnel. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11 : 291–296.

- 58.** Alghaithy AA, Bilal NE, Gedebo M, Weily AH. Nasal carriage and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates from hospital and non-hospital personnel in Abha, Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 : 504–507.
- 59.** Gupta N, Prakash SK, Malik VK, Mehndiratta PL, Mathur MD. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new threat for hospital outbreaks? *Indian J Pathol Microbiol* 1999; 42: 421–6.
- 60.** Scudeller L, Leoncini O, Boni S, Navara A, Rezzani A, Verdirosi S, Maserati S. MRSA carriage: the relationship between community and healthcare setting. A study in an Italian hospital *J Hosp Infect* 2000; 46: 222 –229.
- 61.** Hsu CC. Serial survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among resident in a nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12: 416–421.
- 62.** Brumfitt W, Miller HJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1989; 320: 1188–1196.
- 63.** Mattsson E, Rollof J, Verhoef J, Van Dijk H, Fleer A. Serum-induced potentiation of tumor necrosis factor alpha production by human monocytes in response to staphylococcal peptidoglycan: Involvement of different serum factors. *Infect Immun* 1994; 62; 3837–3843.
- 64.** Sriskandan S, Cohen J. Gram-positive sepsis: Mechanisms and differences from Gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13: 397 –412.
- 65.** Greenberg DP, Bayer AS, Turner D, Ward JI. Antibody responses to protein A with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 458–462.
- 66.** Cheung AL, Fischetti VA. The role of fibrinogen in staphylococcal adherence to catheters in vitro. *J Infect Dis* 1990; 161: 1177 –1186.

- 67.** Quie PG, Belani KK. Coagulase-negative staphylococcal adherence and persistence. *J Infect Dis* 1987; 156: 543–547.
- 68.** Hermann M, Suchard S, Boer LA, Waldvogel FA, Lew PD. Thrombospondin binds to *Staphylococcus aureus* and promotes staphylococcal adherence to surfaces. *Infect Immun* 1991; 59: 279–288.
- 69.** Herrmann M, Vaudaux PE, Piëttet D, Auckenthaler R, Lew PD, Schumacher-Perdreau F, Peters G, Waldvogel FA. Fibronectin, fibrinogen and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J Infect Dis* 1988; 158: 693–701.
- 70.** Vaudaux PE, Lew DP, Waldvogel FA. Host factors predisposing to and influencing therapy of foreign body infections. In: Bisno AL, Waldvogel FA (eds). *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. Second edition, American Society for Microbiology, Washington 1994, pp 1–23.
- 71.** Waldvogel F. Update in staphylococcal infections, new insights into septic and toxic diseases produced by *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Infect Dis* 1995; 8 (suppl 1):3-S6.
- 72.** Ünal S, Akhan AS. Stafilokok Enfeksiyonları. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi*, İstanbul 1996 ; 773–781.
- 73.** Doğanay M. Sepsis patogenezi. Kanra G, Akalın HE (ed'ler). *Empirik Antibiyotik Tedavi Kitabı*. Güneş Kitabevi Ankara 1994;131–144.
- 74.** Pittet D. Nosocomial Bloodstream Infections. In: Wenzel RP (ed). *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Third edition. Williams and Wilkins, Baltimore 1997, pp 711–769.

- 75.** Sheagren JN, Schaberg DR. Staphylococci. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, (eds). Infectious Diseases, Saunders Company, Philadelphia 1998, pp 1697–1703.
- 76.** Mylotte JM, McDermott C, Spooner JD, Prospective study of 114 consecutive episodes of Staphylococcus aureus bacteremia. Rev Infect Dis 1987; 9: 891–907.
- 77.** Embill J, Ramotar K, Romance L, Alfa M, Conly J, Cronk S, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in tertiary care institutions on the Canadian prairies 1990–1992. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15: 646–651.
- 78.** Peters G, Becker K. Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Drugs 1996; 52 (suppl 2): 50–54.
- 79.** Aygen B, Sehmen E, Sümerkan B, Doğanay M. Koagülaz negatif stafilokoklarda slime yapımı ve aderans. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 1996; 26: 67–70.
- 80.** Turnidge J, Grayson ML. Optimum treatment of staphylococcal infections. Drugs 1993; 45 (supple 3): 353–366.
- 81.** Ünal S. Stafilokoklarda metisilin direnç mekanizması ve metisilin direnç tespit yöntemleri. Flora enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 1996; 1: 13–17.
- 82.** Champers HF. Methicillin resistance in staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Mikrobiol Rew 1997: 781–791.
- 83.** Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 813–849.
- 84.** Georgopadakou NH. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to β -lactams. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 2045–2053.

- 85.** Francioli M, Bille J, Glauser MP, Moreillon P. β -lactam resistance mechanisms of methicillin-resistance in staphylococcus aureus. *J Infect Dis* 1991; 163: 514–523.
- 86.** Graninger W, Wenish C, Hasenhüdl M. Update in staphylococcal infections, treatment of staphylococcal infections. *Curr Opin Infect Dis* 1995; (suppl 1): 20–28.
- 87.** Feketty R. Vancomycin, teicoplanin, and the streptogramins: Quinopristin and dalfopristin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles And Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition, Churchill Livingstone, New York 2000, pp 382–392.
- 88.** Çetinkaya Y, Ünal S. Glikopeptid antibiyotikler: Vankomisin ve teikoplanin. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 1997 ; (ek 3): 1–14.
- 89.** Ductworth G, Cookson B, Humphrey H, Heathcock R. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Infect* 1998; 39: 253–290.
- 90.** Gosden PE, Reeves BC, Osborne JR, Turner A, Millar MR. Retrospective study of outcome in patients treated for *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Mikrobiol Infect* 1997; 3: 32–40.
- 91.** Sieradzki K, Roberts BR, Haber WS, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* infection. *New Engl J Med* 1999; 34: 517–523.
- 92.** Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 318–323.

- 93.** Nicos TI. Activity of glycopeptides against vancomycin resist ant gram positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 33: 1477 –1481.
- 94.** Papia G, Louie M, Tralla A, Johns C, Collins V, Simor AE. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: Is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 473–474.
- 95.** Boelert RJ. *Staphylococcus aureus* infection in haemodialysis patients. Mupiricin as a topical strategy against nasal carriage. *Journal of Chemotherapy* 1994; Vol VI-Suppl n.2: 19–24.
- 96.** Casewell MW. The nose: an under estimated source of *Staphylococcus aureus* causing wound infection *J Hosp Infect* 1998; suppl B: 3 –11.
- 97.** Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, Aly R, Yongco BG, Holley HP Jr, Marsh RJ, et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. *Clinical infectious diseases* 1993; 17: 466 –474.
- 98.** Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 11 –6.
- 99.** Bilgehan H. Gram olumlu koklar. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Barın Yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir 2004; 184–204.
- 100.** CLSI, Antimikrobik disk duyarlılık testleri için uygulama standartları; onaylanmış standart-dokuzuncu baskı. M2-A9 cilt 26, sayı 1, Ocak 2006.
- 101.** Durmaz R, Otlı B, Çalıkan A, Gürsoy N. *Staphylococcus aureus* suşlarının moleküler tiplendirilmesinde kullanılacak kısa süreli “pulsed field” jel elektroforez protokolü. *IV uygulamalı moleküler mikrobiyoloji kursu kitabı*, Eylül 2007; 201–207.

- 102.** Thornsberry C. Epidemiology of staphylococcal infections: A USA perspective. *J Chemother* 1994; 6 (suppl 2): 61–65.
- 103.** Ruben FL, Norden CW. Staphylococcal infections. In: Evans AS, Brachmans PS (eds). *Bacterial infections of Humans*. 2nd edition New York and London: Plenum Medical Book Company, 1991; 621–637.
- 104.** Herold BC, Immergluck LC, Maranon MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Beylo-Vavra S, Leitch CD, Daum RS. Community acquired methicillin resistant *staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk *JAMA*, 1998; 279: 593–598.
- 105.** Ünal S. Sorun gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde yenilikler. *Antibiyotik bülteni* 1993; 3: 71–76.
- 106.** Maple PC, Hamilton- Millor JM, Brumfitt W. World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. *Lancet* 1989; 33: 424–8.
- 107.** Shopsin B, Mathema B, Martinez J, Ha E, Campo ML, Fierman A, Krasinski K, et al. Prevalance of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *staphylococcus aureus* in the community. *J Infect Dis* 2000;182 : 359–362.
- 108.** Po-Liang Lu, Lien-Chun Chin, Chien-Fang Peng, Yi-Hsing Chiang, Tyen-Po Chen, Ling Ma, and L. K Siu. Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *staphylococcus aureus* carriage. *Journal Of Clinical Microbiology*, 2005;132–139.
- 109.** Shahin R, Johnson IL, Jamieson F, McGeer A, Tolkin J, Ford-Jones E.L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease, Toronto Child Care Center Study Grup. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 864–868.

- 111.** Çaylan R, Aydın K, Köksal , Kostako lu U. Hastanemizde nozokomiyal stafilokoklarda metisilin direncinin saptanması ve personelde MRSA ta ıyıcılı ı. Mikrobiyol Bült 1999; 33: 163–169.
- 110.** Kutlay EL. Hastane personeline ve normal populasyonda S. aureus ta ıyıcılı ı. Gazi Üniversitesi Mikrobiyoloji A.B.D, Uzmanlık tezi, 1993; 1 –80
- 112.** Durmaz B, Tekereko lu M, Otlu B, Ta tekin N. Turgut Özal Tıp Merkezi personeline burunda S. aureus ve metisilin dirençli S. aureus ta ıyıcılık oranları. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1999; 6 : 1150–1153.
- 113.** Mert A, Köksal F, Ero lu C, G. Aygün, M. A. Büyükbe er ve R. Öztürk. Cerrahpa a Tıp Fakültesi Yo un bakım ve ameliyathane perso nelinde S. aureus ta ıyıcılı ı ve metisilin direnci. Ulusal nfeksiyon Kongresi 4 –6 Eylül 1995; 23.
- 114.** Kazaz S, Kalkan A, Pekmezci DU, Kılıç S. Sa lıklı ki ilerin burun ve bo az kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus su larında metisilin direnci. nfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of nfection) 2000; 14: 81–88.
- 115.** Kaleli A, Özen N, Yalçın AN, Ak it F. Hastane personeline burunda S. aureus ta ıyıcılı ının saptanması. nfeksiyo n Dergisi (Turkish Journal of nfection) 1997; 11: 243–245.
- 116.** Mutlu B, Günde S, Kolaylı F, Karadenizli A, Tansel Ö, Ço kunkan F, Vahapo lu H. Hastane personelinin burun kültürlerinden izole edilen stafilokok türlerinin metisilin duyarlılı ı VII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve nfeksiyon Hastalıkları Kongresi 6–10 Ekim 1997; 0–26.

117. Saçılık SC, Osmanolu Ö, Çökmü C. Nazal taşıyıcılardan izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının toplam hücre ve filtrat protein profillerine göre elektroforetik ayrımı, antibiyotik duyarlılıkları ve plazmid içeriklerinin analizi. *Mikrobiyol Bül* 1999; 33: 171–178.

8. ÖZGEÇM

1976 yılında Hatay'ın Yaylada ı ilçesi Toprak tutan Köyü'nde do dum. İlkokul ve ortaokul e itimimi skenderun'da, lise e itimimi Antakya'da tamamladım. 1994 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp e itimime ba ladım. 2001 yılında mezun oldum. Temmuz 2003 tarihinde Fırat Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisas e itimime ba ladı m. Evli ve bir çocuk babasıyım.