

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**ÖĞRENCİLERDE METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS*  
*AUREUS* (MRSA) ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ  
DR. ATALAY ÖZGÜVEN

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. ÖZLEM TÜNGER

MANİSA, 2006

## ÖNSÖZ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ihtisasım boyunca bilimsel bir eğitim ve araştırma ortamının oluşması için her türlü olanağı sağlayan ve her zaman desteğini gördüğüm Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Özlem Tünger'e, iyi birer hekim ve insan olarak yetişmemiz için emek veren, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan anabilim dalımızın saygıdeğer öğretim üyeleri; Doç. Dr. Banu Çetin ve Uzm. Dr. Hakan Borand'a, eğitimimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm başta Prof. Dr. Beril Özbakkaloğlu ve Doç. Dr. Süheyla Sürücüoğlu olmak üzere tüm Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, tez çalışmalarında büyük destek aldığım sayın Doç. Dr. Gönül Dinç ve Yrd. Doç. Dr. Hörü Gazi'ye, ihtisasım sırasında huzurlu bir çalışma ortamında pek çok güzelliği paylaştığım, asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma, isimlerini sayamadığım üniversitemizin tüm çalışanlarına ve her zaman en büyük desteğim olan sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Atalay Özgüven

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Mikrobiyolojik Özellikler	5
2. Epidemiyoloji	7
3. Klinik	9
4. Antibiyotik Direnci	11
5. Toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA)	13
5.1. Prevalans	14
5.2. Risk Faktörleri ve Riskli Gruplar	14
5.3. Kolonizasyon	15
5.4. Tanımlamalar	16
5.5. TK-MRSA ve Hastane Kaynaklı MRSA Karşılaştırması	17
5.6. Genetik	18
5.7. Virülans Faktörleri	20
5.8. Duyarlılık Paterni	22
5.9. Klinik	24
5.10. Tedavi Yaklaşımı	26
5.11. Önleme Yöntemleri	29
III. GEREÇ VE YÖNTEM	32
1. Çalışma grubu	32
2. Gereçler	33
3. Veri toplama ve örnek alımı	33
4. Mikrobiyolojik tanımlama ve duyarlılık testleri	33
5. İstatistiksel analiz	35
IV. BULGULAR	36
V. TARTIŞMA	42
VI. ÖZET	51
VII. İNGİLİZCE ÖZET	52
VIII. KAYNAKLAR	53

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ilk olarak tesbit edildiği 1961 yılından bugüne değin hastane enfeksiyonları etkenleri arasında önemli morbidite ve mortalite nedeni olmuştur (1).

Toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) ilk olarak intravenöz (IV) ilaç kullanıcılarında görülmüş, son yıllarda ise tüm dünyada artan sıklıkta bildirilmeye başlanmıştır (2). Bu değişen epidemiyolojik özelliği nedeni ile sağlıklı bireylerde MRSA taşıyıcılığı ile ilgili yurtdışı araştırmalarda artış söz konusudur. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, özellikle çocuk yaş grubunda nekrotizan pnömoni, daha nadiren bakteriyemi ve sepsis başlıca görülen klinik tablolar olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) için hastanede yatış öyküsü, uzun süre antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalık, intravenöz ilaç bağımlılığı, cerrahi girişim öyküsü, geçirilmiş cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu başlıca risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ancak TK-MRSA için henüz net bir risk tanımlaması bulunmamaktadır (3). Bununla birlikte toplu halde aynı ortamda bulunan gruplarda fazla sayıda olgu rapor edilmektedir. Bu gruplar içinde askerler, mahkumlar, kreş çocukları, yakın temas gerektiren spor dalıyla uğraşan sporcular, gemi çalışanları göze çarpmaktadır.

Son 20 yıldır önemli bir hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olan MRSA günümüzde hastane dışı enfeksiyon etkeni olarak da karşımıza çıkmaya başlamıştır. TK-MRSA'nın nozokomiyal veya epidemik MRSA'dan farklı olarak metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA)'un yerine geçerek hakim duruma gelebilme olasılığı kaygı yaratmaktadır. Çeşitli ülkelerden bildirilen toplum kaynaklı nazal MRSA taşıyıcılık oranları %0.3-10 arasında değişmektedir (4). Sağlıklı toplum bireylerinin cilt ve mukoza bölgelerine kolonize olan *S. aureus* daha sonra doğrudan temas ile yayılarak çeşitli enfeksiyon tablolarına yol açmaktadır. Burun en sık kolonizasyon bölgesi

olup, etkenin yayılımından sorumlu olan bölgedir. Daha önce yapılan bir çok çalışma enfeksiyon kaynağı olarak burun taşıyıcılığının rolünü ortaya koymuştur.

Hastane kaynaklı *S.aureus* kökenlerinin antibiyotik duyarlılığı ile karşılaştırıldığında, toplum kaynaklı kökenler daha duyarlı bulunmuştur. Ancak ilerleyen yıllarda bu durumun değişmesi, dirençli ve artmış oranlarda MRSA görülme tehlikesi söz konusudur (5). Henüz ülkemizde büyük sorun oluşturmamış olmakla birlikte, çoklu ilaca dirençli MRSA kökenlerinin toplumdaki prevalansının saptanması, erken enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, değişik sosyodemografik özellikleri olan toplum kesimlerinden gelen öğrencilerde MRSA taşıyıcılık oranları ve bununla ilişkili risk faktörleri hakkında bilgi sahibi olmak, duyarlılık paternlerini ortaya koyarak hem ampirik tedavi yaklaşımını gözden geçirmek hem de ileride yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara imkan sağlamaktır.

## II. GENEL BİLGİLER

Stafilokoklar *Micrococcaceae* familyasından hareketsiz, sporsuz gram olumlu koklardır. Bazı kökenlerinde belirgin bir kapsül veya mukus tabakası oluşur. Kuruluk, yüksek tuz yoğunluklu ortam, nispeten daha az olsa da ısıya dirençli olması ile sporsuz bakteriler arasında en dayanıklılarından (1). Enfekte örnekler içinde zincir halinde koklar veya diplokoklar olarak, katı besiyerlerinde ise küme yapmış şekilde izlenen 0.5-1.5 µm çaplı mikroorganizmalardır (6). “Staphyle” Yunanca üzüm salkımı anlamına gelmektedir. Ogston tarafından 1881 yılında yürütülen ilk çalışmalarda apse materyalinde üzüm salkımı şeklindeki görünümü nedeniyle bu genus stafilokoklar olarak adlandırılmıştır. Rosenbach ise 1884 yılında saf kültürde sarı-turuncu renkli pigmentli kolonileri üretmeyi başarmış ve türe *Staphylococcus aureus* adı verilmiştir.

Stafilokoklar katalaz olumlu olma özelliği ile streptokoklardan ayırt edilebilirken, glukozdan asit oluşturmaları, furazolidon ve lizostafine duyarlı olmaları, 0.4 µg eritromisin varlığında gliserolden asit üretmeleri ile diğer mikrokoklardan ayrılırlar (6). Fakültatif anaerob olmalarına karşın aerobik şartlarda daha iyi ürerler. Kanlı agarda ve basit besiyerlerinde düz, opak, konveks koloniler şeklinde görünüme sahiptirler. Genusun türleri arasında mikrobiyolojik, epidemiyolojik ve hastalık yapıcı özellikleri açısından farklılıklar bulunmaktadır. Klinik olarak önem arzeden başlıca üç türü mevcuttur. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus*. *S.aureus* insanda bulunan diğer stafilokok türlerinden koagülaz testinin pozitif olması ile ayrılır. Stafilokok türlerinin ayırt edici özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir (1).

**Tablo 1.** İnsanlarda yaygın enfeksiyon etkeni olan stafilokok türlerinin ayırt edici özellikleri.

<b>Test</b>	<b><i>S. aureus</i></b>	<b><i>S. epidermidis</i></b>	<b><i>S. saprophyticus</i></b>
Koagülaz	+	-	-
Mannitolden asit yapımı	+	-	± <sup>*</sup>
Deoksiribonükleaz(DNA'az)	+	-	-
Novobiyosine direnç	-	-	+ <sup>**</sup>
Anaerobik şartlarda üreme	+	+	- <sup>***</sup>
Hemoliz	+	- (+) <sup>****</sup>	-

\* Genelde pozitif, nadir olarak negatif

\*\* 1.6 µm/ml ya da daha az novobiyosin varlığında üreme

\*\*\* *S. saprophyticus*'un anaerobik ortamda üremesi çok yavaş veya hiç yok

\*\*\*\* Genelde negatif, bazen pozitif olabilir.

## 1. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

**1.1. Görünüm:** Yirmidört saat inkübasyon sonrasında agar plaklarında 1-3 mm çaplı, yuvarlak, düzgün, sarı renkli koloni görünümüne sahiptirler. Kapsüllü olan suşlar mukoid koloni yapabilirler. Kanlı agarda makroskopik olarak *S.aureus* kolonileri etrafında beta hemoliz bulunmakta olup karotenoid pigment nedeniyle altın sarısı rengindedir. Altın sarısı renk oda ısısında ve gün ışığında bir 24-48 saat daha inkübe edilirse daha da belirgin hale gelebilir (7).

**1.2. Üreme özellikleri:** Birçok besiyerinde üreyebilirlerse de en tipik üremeleri kanlı agardadır. En uygun olarak pH: 7.4 ve 37<sup>0</sup>C sıcaklıkta ürerler. Çoğu %7.5-10 NaCl'li ortamda üreyebilirler. Kanlı agar dışında beyin kalp infüzyon agar, triptikazlı soya agara da ekim yapılabilir (7, 8).

**1.3. Virülans faktörleri:** *S.aureus* ekstrasellüler kapsül (slime tabakası), katalaz ve koagülaz yapımı enzimleri, ekzotoksinleri ile konakta hastalık yapıcı birçok özellik taşımaktadır. N-asetil glukozamin ve N-asetil muramik asit alt birimlerinden oluşan peptidoglikan yapıdaki hücre duvarı endotoksin benzeri özellik gösterir ve sitokin salınımı, kompleman aktivasyonu, opsonik antikor üretimini indükler. Peptidoglikan tabaka dışındaki "clumping faktör" ile protein A adezyon ve kompleman aktivasyonunda rol oynarlar. Bazı kökenlerde görülen dış yüzeydeki polisakkarit yapıdaki tabaka "slime" özelliğinden sorumlu olup opsonizasyon ve fagositozu önleyerek invaziv hastalık tablosu oluşmasına katkıda bulunur (6).

*S.aureus*'un ürettiği salgıladığı birçok enzim ve toksin patogeneizde önemli rol oynamaktadır.



### **1.3.a. Enzimler**

1-Katalaz: Hidrojen peroksidazı toksik olmayan su ve oksijene indirger, böylece fagositozu engeller, fagositler içinde canlılıklarını devam ettirirler. Nötrofil oksidatif hasarını önlerler.

2-Koagülaz: Fibrinojeni fibrinine çevirir, fibrin fagosit migrasyonunu inhibe eder.

3-Hyalüronidaz: Hücreler arası matris proteini hyalüronik asiti parçalayarak doku derinliklerine ilerlemeden sorumludur.

4-Beta-laktamaz: Beta laktam halkayı parçalayarak antibiyotik direncine neden olur. Plazmid tarafından kodlanır.

5-Lipaz: Lipid yapıyı parçalayan enzimdir.

6-Fibrinolizin: Fibrini parçalar.

### **1.3.b. Toksinler**

1-Alfa toksin: En güçlü membran hasarı yapan toksindir. Hücre membranlarını parçalar. Özellikle eritrosit, lökosit, trombositlere etkilidir. Dermanekrotik ve nörotoksik özelliktedir.

2-Beta-toksin: Sfingomyelinaz özelliğindedir. Sfingomyelin içeren membran hasarlanması yapar.

3-Gama toksin: Çeşitli hücrelerde membran parçalanması yapar.

4-Delta toksin: Gama toksin gibi etki yapar.

5-Lökosidin (Panton-Valentine toksin): Lökosit hücre membranında porlar oluşturur ve degranülasyon ile hücre ölümüne neden olur. Bu toksini bulunduran türlerin enfeksiyonlarında hızlı ilerleme, kanama ve nekrotizan pnömoni tablosu görülmektedir.

6-Enterotoksinler: Yedi farklı immünolojik tipi vardır. Bulantı-kusma ile seyreden besin zehirlenmesi kliniğine yol açarlar.

7-Toksik Şok Sendromu Toksini (TSST-1): Toksik şok sendromu denilen, bir çok sistemi etkileyen ve ölümcül olabilen şok tablosundan sorumludur.

8-Epidermolitik toksin (Eksfoliyatin): Haşlanmış deri sendromunda proteaz aktivitesi ile dermatolojik lezyonlardan sorumludur. İki farklı antijenik şekli vardır; Epidermolitik toksin A (ETA) ve epidermolitik toksin B (ETB) .

Son üç toksin süperantijen özelliğinde olup, çok az miktarlarda salındığında bile tüm T hücrelerini uyararak aşırı miktarda sitokin deşarjına neden olurlar (1, 7, 9).

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

Birçok yenidoğan, çocuk ve erişkin aralıklı olarak *S.aureus* ile kolonize olurlar ve nazofarinks, cilt, rektum, perine bölgesi, nadiren vajende taşınırlar. Bu bölgelerden cilt, mukozal membranlar veya diğer objeler aracılığı ile kişiden kişiye aerosol veya direkt temas ile bulaşılırlar. Cilt ve mukoza etkin bir bariyer görevi görürler. Ancak travma veya cerrahi uygulama gibi faktörler bulaş için uygun zemin hazırlamaktadır. Kolonizasyon için bakterinin dokuya tutunması oldukça önemli olup, bu olayda yüzey glikoproteinlerinden lektin ve fibronektin ile bakteri hücre duvarındaki teikoik asit gibi birçok etmenin rol oynadığı sanılmaktadır (13).

Doğumdan hemen sonra hızlı bir şekilde yenidoğanın umbilikal kalıntı, perineal bölge ve bazen gastrointestinal sistemi *S.aureus* ile kolonize olur. Ayrıca çarşaf ve giysiler de kontamine olur. Çocuklarda başlıca yerleşim yeri boğaz, erişkin dönemde ise burundur (10). Çeşitli mevsimsel ve epidemiyolojik faktörlere bağlı olarak erişkinlerde burun taşıyıcılığının oranının %20-40 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Üç tip nazal taşıyıcılık bulunmaktadır. Toplumun %20'si devamlı, %60'ı aralıklı taşıyıcı durumunda iken %20'si asla kolonize olmaz (11, 13). Aynı kişide birden fazla farklı tipte *S.aureus*'a rastlanılabilir.  $10^3$ - $10^4$  mikroorganizmanın varlığı söz konusudur. Viral üst solunum yolları enfeksiyonları burun taşıyıcılarından etrafa bulaşı 40 kat arttırmaktadır (12). Toksik şok sendromu için risk altında olan doğurganlık çağındaki kadınlarda vajende %10 dolayında taşıyıcılık söz konusudur ve bu durum menstruasyon döneminde hem oran hem de bakteri sayısı açısından artış göstermektedir.

Kolonizasyon ve taşıyıcılık bazı risk gruplarında daha fazla görülmektedir. Sağlık çalışanları, insülin kullanan diyabetikler, kronik hemodiyaliz hastaları, intravenöz (IV) ilaç alışkanlığı olanlar, ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalar, kronik dermatolojik hastalığı olanlar ve insan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency virus: HIV) pozitif hastalarda taşıyıcılık oranı daha fazladır (1, 11). Hastaneye yatan hastaların yaklaşık %25'i bir hafta içinde kolonize olmaktadır. Taşıyıcı kişiler taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında, travma ve cerrahi sonrasında daha yüksek enfeksiyon riskine sahiptirler. Enfeksiyon olgularının izleminde etkenin genellikle endojen kaynaklı olduğu, diğer durumlarda ise hastane personeli veya aile bireyleri aracılığı ile bulaşın gerçekleştiği anlaşılmıştır. Burun dışında, el, boğaz, aksilla, yüz, göbük, kasıklar ve perine bölgesi diğer kolonizasyon bölgeleridir.

Metisilin direnci gösteren kökenler hastane ve toplumda enfekte hasta veya kolonize sağlık çalışanları aracılığı ile yayılım gösterirler. Sağlık personeli genellikle bakteriyi burunlarından ellerine taşır, sonra elleri aracılığı diğer kişilere mikroorganizmayı bulaştırır ve rezervuar rolü oynar. Aynı anda el ve burun taşıyıcılığı olanlarda elde kolonize olan suşun burundaki ile aynı olduğu gösterilmiştir. *S.aureus* burun taşıyıcılığı ile enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Diyaliz hastaları, HIV pozitif hastalar ve cerrahi yara enfeksiyonu olan olguların taşıyıcısı oldukları suş ile sonrasında enfekte oldukları ve taşıyıcılığın enfeksiyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. MRSA ile kolonizasyon enfeksiyon gelişme açısından duyarlı kökenler ile kolonizasyona göre daha büyük risk taşımaktadır. Hem duyarlı hem de dirençli stafilokoklar ile kolonize bireylerde antibiyotik kullanımı ile duyarlı kökenler ortadan kaldırılıp, yalnızca dirençli olanlar kolonize olarak kalabilir. Yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle hastanelerde dirençli *S.aureus* kolonizasyonları söz konusu olmakta ve bu da diğer yeni suşların buruna yerleşimini engellemektedir (14, 15).

MRSA kolonizasyonu ve enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri;

- a- Hastanede uzun süreli kalma veya tekrarlayan hastane yatışı öyküsü
- b- Uzun süreli ve yoğun antibiyotik kullanma
- c- Yoğun bakımda kalma öyküsü
- d- Yanık ünitesinde tedavi görme
- e- Intravasküler kateter varlığı veya diğer invaziv girişim maruziyeti
- f- Cerrahi girişim geçirme
- g- Eşlik eden ek hastalık varlığı (diabet, kronik böbrek yetmezliği gibi)
- h- MRSA ile kolonize veya enfekte hasta ile temas
- ı- Aynı ailede sağlık alanında çalışan kişi varlığı

Kolonizasyonun önlenmesi açısından en önemli kontrol yöntemi el yıkama uygulamalarının doğru ve düzenli şekilde yapılmasıdır. Diğer bir önlem ise nazal *S.aureus* taşıyıcılığının ortadan kaldırılmasıdır. Lokal ve oral tedavi seçenekleri bulunmaktadır. İntranazal mupirosin hem MSSA hem de MRSA taşıyıcılığını etkin şekilde ortadan kaldırmaktadır. Ancak eradikasyon kısa süreli olmakta ve kişiler tekrar kolonize olmaktadır. Ayrıca direnç gelişme riski söz konusudur. Bu nedenle sadece enfeksiyon riski yüksek hastalara uygulanabilir (16).

### 3. KLİNİK

*S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonları oluş mekanizmalarına göre üç ana başlıkta incelenebilir.

#### 3.1. Doğrudan yayılım ile oluşan enfeksiyonlar :

Travma veya cerrahi girişim sonucu direkt mikroorganizma invazyonu sonucu gelişen lokalize enfeksiyonlardır. Follikülit, fronkül, karbonkül, hidradenit, mastit, sellülit, cerrahi yara yeri enfeksiyonları en sık karşılaşılan tablolardır.

### 3.2. Toksinleri aracılığı ile oluşan enfeksiyonlar :

a- Haşlanmış deri sendromu: Epidermolitik toksin ile sıklıkla yenidoğanlarda görülür. Lokal eritrodermi, büllöz impetigo, krutlanma ile seyreder.

b- Toksik şok sendromu: Yüksek emicilik özelliği olan tampon kullanan ve aynı zamanda TSST-1 üreten *S.aureus* ile vajinal kolonizasyonu olan kadınlarda görülen, ateş, şok, hipotansiyon, deskumatöz döküntülerle seyreden bir klinik tablodur. Menstruasyon ile ilişkisiz olarak cerrahi uygulama ve rahim içi araç kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilir.

c- Stafilokoksik besin zehirlenmesi: Isıya dirençli toksinlerin bulunduğu besinlerin alımı ile ortaya çıkar. Bulantı-kusma, ishale seyreder. Kendiliğinden düzelen bir klinik tablodur.

### 3.3. İnvaziv enfeksiyonlar :

- a- Bakteriyemi ve sepsis
- b- Osteomyelitler ve septik artritler
- c- Pnömoni
- d- Endokardit
- e- Diğer

Laboratuvar tanı yöntemleri :

1-Katalaz testi: Stafilokokların da dahil olduğu *Micrococcaceae* ailesi katalaz olumlu iken streptokoklar olumsuzdur.

2-Glukoz fermentasyonu: *Micrococcaceae* ailesinde *Staphylococcus* genusu besiyerinde fermentatif etki gösterir.

3-Koagülaz testi: *S.aureus*'un diğer stafilokoklardan ayırt edilmesinde en önemli testlerden olup tek patojenite kriteridir. Plazmayı pıhtılaştırma özelliğine dayanmaktadır. İki temel yöntem ile yapılır.

a-Lam koagülaz testi: Bağlı koagülazı tanımlar.

b-Tüp koagülaz testi: Besiyerine salınan bağımsız koagülazı tanımlar.

4-Deoksiribonükleaz (DNA'az): Destekleyici testlerden olup ekildiği besiyerini eriterek şeffaf tabaka oluşturur.

5-Mannitole etki: Klinik materyallerdeki *S.aureus*'un mannitollü tuzlu agarda etrafında sarı renkli hale oluşturarak üremesi esasına dayanır.

6-Diğer: Pigment rengi ve hemoliz görünümü de tanıda yardımcı olabilecek özelliklerdendir.

#### 4. ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Penisilin ilk klinik kullanıma girdiği 1940'lı yıllarda *S.aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde büyük başarı sağlanmış olsa da, dört yıl sonra ilk penisilinaz üreten suşun bildirilmesi ile direnç problemi ortaya çıkmıştır (17). Giderek artan bu direnç beta laktamaz Z (bla Z) geni tarafından kodlanan beta laktamaz üretimi ile gerçekleşmektedir ve günümüzde *S.aureus* izolatlarının %95'inde görülmektedir. Beta-laktamaza dirençli semisentetik penisilinler olan metisilin, oksasilin, nafsilinin 1960'lı yıllarda kullanıma girmesi ile mikroorganizma karşısında etkin bir tedavi sağlanabilmiştir. Ancak bir yıl sonra ilk metisilin dirençli suş rapor edilmiş, 1963 yılında da ilk MRSA salgını görülmüştür. Günümüzde de MRSA hastane enfeksiyonları içinde en sık rastlanılan patojen olma özelliğini devam ettirmektedir. Tüm dünya çapında önemli sorun olan MRSA'nın prevalansı ülkeler arası değişiklikler göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Japonya ve Güney Avrupa'da %40 ve üzeri oranlar izlenirken İskandinav ülkeleri, Hollanda ve İsviçre'de %2'den azdır (18). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda %50, hatta daha yüksek oranda metisilin direnci olduğu, yoğun bakım ünitelerinde ise bu oranın %80 gibi yüksek değerlere çıkabildiği bildirilmiştir (19).

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidler ilk ve en güvenilir seçenek olarak görülmektedir. Ancak 1997'de Japonya'da Vankomisin Intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), 2002 yılında ise ABD'den Vankomisin Resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) bildirilmesi ile glikoproteinlerin tedavideki yeri sarsılmıştır.

#### 4.1. Metisilin Direncinin Mekanizması

1-Kromozomal (intrinsik) metisilin direnci: En sık görülen mekanizmadır. Bu dirençten stafilokokkal kromozomal kaset (Staphylococcal chromosomal cassette: SCCmec) olarak bilinen hareketli bir genetik eleman üzerinde taşınan kromozomal mecA geninin kodladığı yeni bir protein sorumludur. Metisiline duyarlı suşlarda bulunmayan yeni penisilin bağlayan protein 2a veya 2'(PBP2a veya PBP2') metisiline ve diğer beta laktam antibiyotiklere zayıf afinite göstermekte ve bu antibiyotiklerin varlığında inhibe olan diğer PBP'lerin fonksiyonunu üstlenerek hücre duvar sentezini sürdürmektedir (20). Yalnız MRSA suşlarında bulunan bu genin ekspresyonuna göre iki tip metisilin direnci ortaya çıkmaktadır.

a-Homojen direnç: Bakteri popülasyonundaki tüm bakterilerde mecA geni mevcuttur ve fonksiyoneldir.

b-Heterojen direnç: Daha sık görülen direnç tipidir. Bakteri popülasyonunun tümünde mecA geni olmasına rağmen  $10^6$ - $10^8$  bakterden birinde direnç görülür. Çevresel faktörlerden (ısı, tuz yoğunluğu, osmolarite gibi) etkilendiği için duyarlılık testinde uygun koşullar sağlanmalıdır.

2-“ Borderline” Metisilin Direnci: Plazmid kontrolünde aşırı beta laktamaz üretimi söz konusudur. Sınırdaki dirençli oldukları için Borderline Rezistan *S.aureus* (BORSA) şeklinde adlandırılırlar. Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri oksasilinde 1-2 µg/ml, metisilinde 2-4 µg/ml'dir.

3-“Intermediate” Metisilin Direnci: Beta laktamaz salgılamalarına karşın PBP'leri beta laktam antibiyotiklere düşük afinite gösterirler. Modifiye Rezistan *S.aureus* (MODSA) olarak bilinirler.

**4.2. Metisilin Direncinin Saptanması:** Metisilin direncini tesbit etmede en ideal ve kesin yöntem mecA geni veya PBP2a'nın doğrudan saptanmasıdır. Ancak bu yöntemler her laboratuvarında bulunmayıp rutin olarak kullanılmamaktadır. Oksasilinin metisiline göre daha stabil bir yapıda olması nedeniyle oksasilin kullanılarak “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI) önerilerine göre disk difüzyon, agar tarama ve broth

mikrodilüsyon yöntemleri ile bu dirençli suşlar tanımlanabilir. Son yıllarda yapılan yayınlarda sefoksitin ve monobaktam antibiyotik diskleri kullanılarak yapılan disk difüzyon testi ile, oldukça düşük düzeyde metisilin direnci gösterenler de dahil olmak üzere tüm MRSA'ların tesbit edilebildiği bildirilmektedir (21). MRSA tesbitinde kullanılan fenotipik test yöntemleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** MRSA tesbitinde kullanılan fenotipik test yöntemleri.

Yöntem	Besiyeri	Antibiyotik	İnokulum	Isı ve inkübasyon	MRSA için kriter
Disk difüzyon	Müller-Hinton agar	1 µg oksasilin veya 5 µg metisilin diski	Swabla $1 \times 10^8$ CFU/ml	35° C 24 saat	Oksasilin zon < 10 mm, metisilin zon <9mm
Agar tarama	%4 NaCl'li Müller-Hinton	Test besiyerinde 6 µg/ml oksasilin	Direkt spot $1 \times 10^8$ CFU/ml	35° C 24 saat	Agar yüzeyinde spot bölümde üreme
Broth mikrodilüsyon	%2 NaCl'li Müller-Hinton Broth	Oksasilin veya metisilin 2 kat dilüsyonları	Direkt süspansiyon $5 \times 10^5$ CFU/ml	35° C 24 saat	Oksasilin MİK > 4 µg/ml

## 5. TOPLUM KAYNAKLI METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (TK-MRSA)

İlk kez ABD'de 1982 yılında IV ilaç bağımlılıklarında bildirilen TK-MRSA enfeksiyonları günümüzde giderek artan sayılarda rapor edilmeye başlanmıştır. Özellikle 1990'lı yıllarda risk faktörleri bulunmayan çocuklarda ve kapalı toplumlarda salgınlar şeklinde görülmüştür. Farklı coğrafik bölgelerden de benzer klinik ve laboratuvar özelliklerine sahip olgular bildirilmiştir. ABD Minnesota'da 1999 yılında ciddi MRSA enfeksiyonlarından dört çocuk ölümünün bildirilmesi sonucu dikkatleri üzerine toplamıştır (22, 23). Özel virülans faktörleri ve farklı antibiyotik duyarlılık paternine sahip TK-MRSA enfeksiyonları, daha çok genç ve sağlıklı bireylerde görülmesi,



morbidite ve mortalite ile ilişkisi nedeniyle günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (24).

Toplum patojenlerinin önemli enfeksiyonlara neden olabilmesi, çevre koşullarına ve konak ile uyumlu bir etkileşim içerisinde olmasına bağlıdır. Bu bakımdan MRSA, insan patojenleri içinde en uyumlu mikroorganizmalardan biridir. Geçmişte yalnızca hastane ile sınırlı kalan MRSA kolonizasyon ve enfeksiyonu, toplum içerisinde belirgin risk faktörü taşımayan, genç sağlıklı bireylerde de görülmektedir.

### **5.1. Prevalans**

Yapılan çalışmalarda TK-MRSA için farklı tanımlamaların kullanılması, topluma dayalı moleküler teknikleri de kullanan araştırmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle toplumdaki TK-MRSA prevalansında farklılıklar söz konusudur (25). Bununla birlikte TK-MRSA prevalansının giderek arttığı bildirilmektedir. Öncesinde sağlık hizmeti alma gibi hastaneyle ilişki risk faktörü taşıyan kişileri de kapsayan çalışmalarda MRSA kolonizasyon oranı yüksek saptanırken, bu risk faktörlerini taşımayan kişilerde kolonizasyon oranları daha düşük bulunmuştur. Çeşitli yayınlarda %0.3-10 arası değişen prevalans söz konusudur (4, 26). TK-MRSA açısından nekrotizan pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi klinik tabloları olan hastalardan antibiyotik öncesi uygun kültürlerin alınması, lokal prevalans oranlarının ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi açısından epidemiyolojik çalışmaların yapılması önemlidir.

### **5.2. Risk faktörleri ve riskli gruplar**

Yapılan çalışmalarda herhangi bir risk faktörü bulunmadan kolonizasyon ve enfeksiyonun olabildiği bildirilmekle birlikte, farklı yayınlarda değişik risk faktörlerinden bahsedilmektedir. Afrika asıllı Amerikalılar, Kızılderili yerlileri, Avustralya aborjinleri, Pasifik ada halkları gibi kapalı yaşayan toplumlarda MRSA salgınları bildirilmiştir. Olguların daha çok düşük sosyoekonomik düzeyde olan ve kısıtlı sağlık bakımı alabilen gruplardan olduğu görülmüştür. Çocuk yaş grubu ve genç popülasyonda prevalans daha

yüksek bulunmuştur (27). Risk faktörü bulunmayan kreş çocukları, askeri personel, mahkumlar, sporcular gibi yakın fiziki teması olan topluluklarda hızlı yayılım söz konusudur (28). Bunun yanısıra IV ilaç kullanıcıları, homoseksüeller ve evsizler daha fazla riskli bulunmuştur (29, 30). Sporcular arasında daha fazla fiziki yakın temasın olması, cilt yaralanmalarının yüksek oranda görülmesi ve ortak malzeme kullanımı gibi nedenlerle rugby, güreş, atletizm, eskrim gibi spor dalları ile uğraşanlarda yüksek prevalans ve salgınlar söz konusudur (31, 32). Acemi askerler, hapisyanede kalanlar ve erkek homoseksüellerde de salgınlar bildirilmektedir. Kişisel hijyene dikkat etmeme ve temel enfeksiyon kontrol önlemlerine uymama salgınların oluşmasında rol oynayan diğer faktörlerdir. Altta yatan hastalıklar incelendiğinde çocuklarda dermatolojik hastalıkların, erişkinlerde ise diyabetin önemli olduğu görülmüştür (33). Aşırı kalabalık ortamda yaşama, deri enfeksiyonu geçirme, hastaneye yatış veya yatanlarla temas, sigara kullanımı, sık ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi etkenlerin riski arttırdığına dair yayınlar söz konusudur (30, 34). Çocuklarda hastane veya sağlık sektöründe çalışan kişi ile aynı ortamda yaşamanın bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (35).

TK-MRSA risk faktörlerinin klinisyen tarafından bilinmesi, hızlı tanı ve doğru tedavi açısından oldukça önemlidir.

### **5.3. Kolonizasyon**

*S.aureus* için insanlar doğal rezervuarlardır. Nazofarinks kültürleri ile kolonizasyon taraması yapılabilir. Solunum sekresyonları ile temasın fazla olduğu çocuk ve gençlerde oranlar daha fazladır (36). MRSA için risk faktörü taşımayan çocuklarda taşıyıcılık oranı %0.8-3 arasında değişmektedir (37, 38, 39). Bu oran erişkinlerde genellikle daha düşüktür. Aynı özellikleri taşıyan gruplarda farklı yıllarda yapılan kesitsel çalışmalarda prevalansın giderek arttığı görülmüştür (37, 40).

Diğer bir önemli konu da taşıyıcılık tesbit edilen kişilerde enfeksiyon gelişiminin taşıyıcı olmayanlara göre daha fazla olmasıdır (30). TK-MRSA asemptomatik taşıyıcıların enfeksiyon gelişiminde rol oynayan faktörler

henüz tam olarak belirlenememiştir. Bununla birlikte MSSA ile kıyaslandığında çeşitli virulans faktörlerinin de katkısı ile kolonizasyon ve enfeksiyon oluşturma yeteneği daha üstün görünmektedir.

Sağlık bakımı alan hastalar HK-MRSA ile kolonize olabilirler ve bu durum uzun sürebilir. Yapılan çalışmalarda aynı suşla 18 ay sonrasında enfeksiyon gelişebildiği, kolonizasyonun 40 aydan uzun bir süre devam edebildiği gösterilmiştir (41, 42). Bu kişilerin toplum içinde taşıyıcı veya enfekte olarak tesbiti mümkündür ve ancak moleküler yöntemler ile TK-MRSA ve HK-MRSA ayrımı yapılabilir.

#### **5.4. Tanımlama**

“Centers of Disease Control and Prevention” (CDC) oluşturduğu tanımlama kullanılmadan önce erken dönem çalışmalarda TK-MRSA için değişik tanımlamalar yapılmıştır. Salgado ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede sekiz farklı tanımlama olduğu bildirilmiştir (4). Genellikle epidemiyolojik kökenli çalışmalarda, hastaneye başvurudan sonraki ilk 48-72 saat içerisinde gelişen MRSA enfeksiyonları toplum kökenli olarak tanımlanmıştır. Ancak MRSA kolonizasyonu yıllar boyunca kalabileceği için böyle bir ayrımın yapılması tartışmalıdır (42). Sağlık bakımı ile ilişkili risklere maruz kalan bu olgular kolonize olarak uzun süre belirtisiz kalabilmektedir. Bu nedenle MRSA'nın gerçek kaynağı anlaşılamamaktadır. Bu tanımlama ile yürütülen çalışmalarda sağlık bakımı ilişkili risk faktörlerinin de etkisi ile gerçek prevalansın çok üzerinde sayılar bulunmuştur. Risk faktörleri dikkate alınmadan yapılan dokuz çalışmanın incelendiği bir metaanalizde %2.1 MRSA saptanmışken, risk faktörleri dışlandığında oranın %0.2'ye düştüğü görülmüştür (4). Bu durumda risk faktörleri nedeniyle toplum kaynaklı olmayan olgular yanlışlıkla toplum kaynaklı olarak değerlendirilebilmektedir. Bazı araştırmacılar mevcut terminolojide bu nedenle toplum kaynaklı yerine toplumda başlamış MRSA tanımının teknik olarak daha doğru olacağı görüşündedirler. Bunun yanı sıra risk faktörlerinin de değerlendirilerek risk faktörü olan ve olmayan toplum başlangıçlı MRSA şeklinde alt sınıflamaların yapıldığı çalışmalar da vardır. Ancak son yapılan yayınlarda bu TK-MRSA

suşlarının hastanelere yayılarak nozokomiyal enfeksiyonlara da yol açtığı gösterilmiştir (43, 44). CDC'nin önerdiği risk faktörlerinin dışlanması durumunda hastanede saptanan, ancak toplum kaynaklı olan enfeksiyonlar atlanacağı için gerçek prevalans saptanamayacaktır. Bu durumda tanımlamaların tekrar gözden geçirilmesi gerekmekte epidemiyolojik veriler, antibiyotik duyarlılıkları ve moleküler analizler ışığında toplum - hastane kökenli suşlar ayırt edilmelidir.

CDC kriterlerine göre TK-MRSA tanımı

1- Ayaktan ya da hastaneye kabulün ilk 48 saati içinde kültür pozitifliğinin olması.

2- Enfeksiyondan önceki bir yıl içinde hastaneye yatış, bakımevi huzurevine kabul, diyaliz, cerrahi gibi risk faktörlerinin bulunmaması.

3- MRSA enfeksiyonu veya kolonizasyon öyküsü olmaması.

4- Kalıcı bir internal kateter ya da deriyi geçerek vücuda yerleştirilmiş tıbbi cihaz olmaması.

### **5.5. TK-MRSA ve HK-MRSA karşılaştırması**

TK-MRSA ile HK-MRSA arasında epidemiyolojik, klinik, antibiyotik duyarlılık, virülans faktörleri ve moleküler özellikler bakımından farklılıklar söz konusudur. Hastane kaynaklı enfeksiyonların aksine TK-MRSA'da tipik risk faktörleri bulunmamakta, ancak sporcular, yerli halklar, çocuklar, IV ilaç kullanıcıları gibi bazı gruplarda daha sık olarak görülmektedir (45). TK-MRSA sıklıkla sporadik enfeksiyon kümeleri olarak izlenirken, yukarıda belirtilen topluluklarda salgınlar yapabilir (5, 46, 47).

Toplum kökenli suşlarda mecA genini taşıyan kromozomal bölge SCCmec TipIV olup, hastane kökenli suşlarda yer alan SCCmec Tip II ve III'e göre daha küçük ve daha hareketlidir (48, 49). Bu özelliği ile hızlı yayılımdan sorumlu tutulmaktadır.

Hastane kökenlerine göre daha duyarlı bir antibiyotik duyarlılık paternine sahiptir. Yine hastane kökenlerinde %5 civarında bildirilen Panton Valentine Lökosidin (PVL) geni toplum suşlarının büyük bölümünde bulunmaktadır ve önemli bir virülans faktörüdür (50). TK-MRSA kökenleri HK-

MRSA'ya göre daha hızlı kolonizasyon ve daha fazla enfeksiyon oranlarına neden olmaktadır. Moleküler incelemeler ile hastane ve toplum kaynaklı izolatların moleküler açıdan da farklı klonlar oldukları gösterilmiştir.

TK-MRSA daha sık deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile nekrotizan pnömoniye neden olurken, hastane kaynaklı suşlar kan dolaşım yolu enfeksiyonları, hastane kökenli pnömoni, kateter enfeksiyonu, cerrahi yara enfeksiyonu gibi klinik tablolara yol açmaktadır.

TK-MRSA ile HK-MRSA arasındaki mikrobiyolojik ve klinik farklılıklar Tablo 3'te görülmektedir.

**Tablo 3.** TK-MRSA ve HK-MRSA arasındaki mikrobiyolojik ve klinik farklılıklar

<b>TK-MRSA</b>	<b>HK-MRSA</b>
SCCmec Tip IV	SCCmec Tip II-III
Klasik risk faktörleri yok	Klasik risk faktörleri var
Sıklıkla deri-YDE (Yumuşak doku enfeksiyonu), nadiren pnömoni	Bakteriyemi, nozokomiyal pnömoni
Beta-laktam dışı antibiyotiklere duyarlı	Multipl antibiyotik direnç profiline sahip
PVL sıklıkla pozitif	PVL ile ilişkisiz

### **5.6. Genetik**

Moleküler teknolojik ilerlemeler TK-MRSA enfeksiyon epidemiyolosinin belirlenmesinde büyük avantaj sağlamıştır. Birçok moleküler teknik ile MRSA tiplendirilmesi mümkün olsa da en sık kullanılan “Pulsed-field gel electrophoresis” (PFGE)'dir. Genetik değerlendirme analizlerinde bazı izolatların tipik hastane kaynaklı kökenlerin klonal yayılım ile topluma geçtiğini ve toplum başlangıçlı enfeksiyonlara neden olduğunu göstermiştir (51). Ancak bazı izolatların ise “multi lokus sekans tiplendirme” (MLST)

sonuçlarının hastane kökenlerinde bulunmayan özellikte olduğu ve farklı bir genetik özelliğe sahip oldukları anlaşılmıştır (52).

Metisilin direncinden sorumlu olan *mecA* genini taşıyan SCCmec denilen mobil elementin beş tipi tanımlanmıştır (I, II, III, IV ve V). HK-MRSA kökenlerinde SCCmec Tip II ve III vardır. Bunlar nispeten büyük moleküller olup, beta-laktam dışı birçok antibiyotiğe direnç genlerini de içermektedir. TipIV SCCmec en küçük olan tiptir ve üzerinde beta laktam dışı antibiyotik direnç genlerini taşımamaktadır (27). Yapılan çalışmalarda TK-MRSA suşlarında SCCmec TipIV geninin varlığı gösterilmiş ve son çalışmalarda TipV'in de bu suşlarda varlığı saptanmıştır. TipIV geni bir genetik belirleyici olarak görülmektedir. Hastane kaynaklı kökenlere kıyasla daha hızlı replike olduğu anlaşılmıştır (52). Küçük yapısı ile daha hareketli olup, plazmid veya bakteriyofaj ile diğer klonlara transfer olabilme özelliğine sahiptir (53). Bazı genetik çalışmalarda ise SCCmec TipIV geninin MSSA'ya horizontal transferi gösterilmiştir (49). HK-MRSA'daki TipII ve III SCCmec taşıyan suşlar antibiyotik maruziyetinin uzaması ile seleksiyona uğramakta, MRSA kökenleri arasında vertikal yayılım göstermektedir. Bunun yanısıra *mec* geninin hareketi ve transferi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Hiramatsu ve arkadaşları kaset kromozom rekombinaz gen A / B (*ccrAB*) adı verilen iki gen tanımlamışlar ve bu genlerin *mec*'i mobilize ettiğini göstermişlerdir. Bu direnç genlerinin türler arası transferinin yanı sıra, floradaki stafilokok türlerine direnç adacıkları şeklinde geçişi ile de yayılımın mümkün olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde SCCmec TipIV L-C bölge dizilerinin *S.epidermidis* kökenlerinde bulunması da bunu desteklemektedir (24).

MRSA aynı zamanda evcil hayvanlar için de bir patojendir. Weese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atlar ve at bakıcıları arasında kolonizasyon araştırmasında geçişler tesbit etmişler, ancak kökenlerin toplum veya hastane kaynaklı olduğunu net açıklayamamışlardır. Toplum için hayvan rezervuarlığının rolünün daha iyi anlaşılması için yeni araştırmalara gereksinim vardır (25).

## 5.7. Virülans faktörleri

*S.aureus* birçok farklı virülans faktörüne sahiptir ve bunların büyük kısmı farklı klinik sendromlara neden olmaktadır. Muhtemelen birçok faktörün kombinasyonu sonucu enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. Virülans faktörlerinin daha iyi anlaşılması hastalığın oluşturduğu tablonun anlaşılmasına ve yeni tedavi yaklaşımlarının bulunmasına olanak tanıyacaktır.

TK-MRSA'nın en iyi bilinen virülans faktörü bir sitotoksin olan PVL'dir. İlk olarak 1932 yılında tanımlanan bu toksin *S.aureus* içerisinde yaklaşık %5 oranında bulunmasına karşın, TK-MRSA'larda yaygın olarak bulunmaktadır. Doku nekrozu yapma özelliğine sahiptir. Nekrotizan deri-yumuşak doku enfeksiyonu ve nekrotizan pnömoni kliniğine yol açmaktadır (54). PVL geni MSSA'da da bulunmakta ve fajlar aracılığı ile geçiş yapmaktadır.  $\delta$ -hemolizin ve  $\alpha$ -hemolizin denilen iki komponentten oluşan bir lökotoksin kodlamaktadır. Luk-S proteinine göre altı, Luk-F proteinine göre beş farklı lökotoksin tanımlanmıştır. İnsan nötrofilleri ile temas ettiğinde hedef hücrede hızlı kalsiyum kanallarının açılmasını sağlar, takiben granül deşarjı ve interlökin-1 üretimi ile lokal vazodilatasyon, kemotaksis, yeni nötrofil infiltrasyonu sonucu süperoksit iyonlar ve sindirici enzimler ortaya çıkar. Sonuçta por oluşumu ve hücre parçalanması görülmektedir.

TK-MRSA suşlarında bulunan SCCmec tip IV hızlı sentez avantajı ile hızlı yayılım ve daha fazla enfeksiyon tablosu oluşturma yeteneğindedir.

"Bacteriocin of *S.aureus*" (bsa) doğal sentezlenen antibiyotiklerdir ve kolonizasyonda komensal flora bakterilerinin eliminasyonunda rol oynarlar, ayrıca bakteriler arası iletişimi sağlarlar.

*S.aureus*'un kolonizasyon ve patogeneze için önemli bir adımı dokulara yapışmasıdır. Kollajen-adhezin protein cna geni tarafından kodlanmakta ve mikrobiyal yüzey bileşeni olarak matriks molekülünü tanımaktadır. Endotele bağlanmada, akciğer ve kemik-eklem içine invaze olmada önemli rol oynamaktadır. Tüm MSSA ve MRSA'larda bulunabilen bu protein yapışmada önemlidir.

Yeni Zelanda'dan bildirilen TK-MRSA kökenlerinde HK-MRSA'ya göre tuza karşı yüksek tolerans görülmüştür. Bu da deri florasında bakterinin yaşamını sürdürmesinde bir avantaj sağlamaktadır.

Eksfoliyatif toksin A ve B üreten klonal gruplar tipik deri ve yumuşak doku enfeksiyonu kliniğine neden olmaktadır (55) .

PVL dışında diğer bir por oluşturan toksin  $\alpha$ -hemolizin'dir. Birçok farklı hücreyi etkileyebilir. Dermonekrotik özelliği de vardır. Akciğerlerde vasküler kaçak ve pulmoner ödeme yol açtığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

Lökosidin Luk E ve Luk D'nin hayvan deneyinde mikrovillus harabiyeti ile diyareye yol açtığı ve antibiyotik sonrası diyarelerde rol oynadığı anlaşılmıştır.

Stafilokokal enterotoksinler süperantijen özellikte olup TK-MRSA enfeksiyonlarında toksik şok benzeri tablolardan sorumlu başlıca virulans faktörleridir. Stafilokokal enterotoksin B ve C (SEB-SEC) başta olmak üzere birçok tipi klinik tablolardan sorumlu tutulmaktadır. TK-MRSA'da hiçbir kökende TSST-1 toksini bulunmamıştır (56).



**Tablo 4.** TK-MRSA'da virülans faktörleri.

Virülans faktörü	Özellik	Klinik tablo
Genetik determinant		
SCCmec tiplV	Metisilin direnci	
Adherens		
cna	Dokulara yapışma	Epidemik fronküloz , nekrotizan pnömoni
Kolonizasyon		
bsa	Türler arası iletişim	Epidemik fronküloz
Bilinmeyen	Tuz toleransı	Epidemik fronküloz
Süperantijenler		
Enterotoksinler (SEA,SEB,SEC,SEG, SEH,SEK,SEL,SEO)	T hücre aktivasyonu	Epidemik fronküloz, nekrotizan pnömoni, toksik şok benzeri tablo
Por oluşturuvcu toksinler		
PVL(LukSPV+LukFPV)	Nekroz,ödem	
LukE+LukD	Mikrovillus yıkımı	Antibiyotik sonrası diyare
LukE+LukD	Nekroz	Epidemik fronküloz
$\alpha$ -hemolizin	Nekroz, vasküler kaçak, şok	Epidemik fronküloz, nekrotizan pnömoni
Eksfoliyatif toksinler		
Eksfoliyatif toksin A		
Eksfoliyatif toksin B		

### 5.8. Duyarlılık paterni

TK-MRSA kökenleri beta-laktamaz salgılamaları nedeniyle tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençlidirler. Hastane kaynaklı kökenlerin aksine potansiyel antistafilokokal antibiyotiklere oldukça duyarlıdırlar (5, 57). TK-MRSA kökenlerinin tipik özelliği SCCmec Tip IV genetik elemanın bir özelliği olarak beta-laktam dışı antibiyotik direnç genlerinin bulunmamasıdır.

Geniş serilerde eritromisin duyarlılığı %50'den fazla bulunmuştur (58). Stafilokoklarda makrolid direnci, erm geni tarafından kodlanan ribozomal metilasyon ve msr geni tarafından kodlanan pompa ile dışa atılım olmak üzere iki şekilde görülmektedir. Klindamisin birçok MRSA izolatında invitro etkili bulunsa da, tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir (59). İndüklenebilir Makrolid Linkozamid Streptogramin B (MLS<sub>B</sub>) direnci söz konusu ise klindamisin tedavisi sırasında direnç gelişebilir. Eritromisin dirençli klindamisin duyarlı kökenler bu direnci taşıyabilmektedir. Bunu araştırmak için D-test disk difüzyon metodu kullanılabilir. Agar yüzeyinde eritromisin ve klindamisin diskleri yan yana konularak inkübasyon sonrası değerlendirilir. Eritromisine bakan klindamisin zonunda düzleşme görülmesi indüklenebilir direnç fenotipini gösterir. Bu durumda klindamisin kullanılmamalıdır. Yine çalışmalarda kinolon etkinliği yüksek saptanmıştır, ancak direnç gelişmesi ve dirençli kökenlerin seçilme riski düşünülerek bu olgularda kinolon kullanımı kısıtlı olmalıdır. San Francisco'lu evsizlerdeki TK-MRSA olgularında kinolon direncinin yüksek olduğu bildirilmiştir (60). TK-MRSA kökenlerinde olgularda ko-trimaksazolun (TMP-SMZ) invitro aktivitesi oldukça yüksektir. Klinik çalışmalarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında etkili bir seçenek olabileceği vurgulanmaktadır. Glikopeptidler, linezolid, kinupristin-dalfopristin, daptomisin TK-MRSA kökenlerine karşı etkin antibiyotiklerdir.

Bazı araştırmacılar TK-MRSA'daki direnç paterninin 1940-1950'li yıllardaki penisilin dirençli *S.aureus* kökenlerindeki direnç paterni ile benzerlikler taşıdığını ileri sürmektedirler. MRSA'ya benzer şekilde penisilinaz üreten suşlar ilk kez hastanelerde bildirilmiş ardından topluma yayılım göstermişlerdir. Başta toplumda penisilin direnci nadirken, hızlıca artış izlenmiş ve neredeyse tümü penisiline dirençli hale gelmiştir. Kolonize hastane personeli de penisilin dirençli suşların yayılmasında etkin rol oynamıştır. Bu benzerlikler ışığında MRSA kökenlerinin ileride toplum için ne derecede önemli bir tehdit olduğu daha iyi anlaşılmaktadır (16).

TK-MRSA'nın hastanelerde görüldüğüne dair yayınların mevcut olduğu düşünülürse, hastane ortamında çoklu direnç özelliği kazanarak kolonize

kişiler aracılığı ile tekrar topluma dönmesi durumunun ciddiyeti halen tartışılmaktadır (61).

### 5.9. Klinik

HK-MRSA daha çok üriner sistem enfeksiyonları, kan dolaşım yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurken, TK-MRSA sahip olduğu virülans faktörlerinin etkisi ile bir çok farklı klinik tabloya yol açabilse de en çok deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (%75-77) ve nadiren nekrotizan pnömoni (%2-6) kliniğine neden olmaktadır (62). Enfeksiyon tablosu genellikle hafif seyirlidir. Ancak hastaneye yatırılmayı gerektirecek, hatta ölüme neden olabilecek kadar ciddi de olabilmektedir. PVL toksini bu tablolardan sorumlu olan başlıca virülans faktörüdür. Özellikle epidemik fronkülozis ve nekrotizan pnömonide patogeneizde önemli rol oynamaktadır. Bu kökenin nozokomiyal suşlara yayılması ile hızlı yayılım yapabilen, invaziv klinik sendromlara neden olabilen hastane kökenlerinin ortaya çıkabilme ihtimali oldukça önemli ve rahatsız edicidir. PVL geni taşıyan diğer *S.aureus* suşları da benzer klinik tablolara yol açabildiğinden gelecekte belki de bu hastaların tanımlanması için en uygun terim PVL sendromu olacaktır.

Deri enfeksiyonları: Genellikle cilt ve burunda kolonize olduktan sonra deri enfeksiyonlarının geliştiği ileri sürülmektedir. Fronkülozis en sık bildirilen klinik tablodur (54, 63). Primer nekrotik lezyon gelişimi ve ardından direkt invazyon ile doku harabiyeti olmaktadır. Kabuklanmış lezyonlar ve plaklar %70-90 oranında apseye veya %50-70 olguda sellülite ilerlemektedir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları yakın kişisel temas ile özellikle kapalı toplumlarda hızla yayılıma hatta salgınlara yol açmaktadır. Daha az olarak impetigo, nodül, püstül gelişebilir. Genellikle lokalize kalmakla birlikte bazı olgularda bakteriyemi, septik şok, toksik şok benzeri tablo ve diğer sistemik komplikasyonlara neden olabilmektedir (64). Eksfoliyatif toksin içeren suşlar ile büllöz impetigo, haşlanmış deri sendromu gibi değişik klinik tablolar izlenebilmektedir (24).

Cilt enfeksiyonlarında ağrı, büllöz lezyon, kutanöz hemoraji, ciltte soyulma, ciltte duyu bozukluğu, hızlı progresyon, dokuda gaz oluşumu

görülebilmektedir (58). Sistemik toksisite belirtileri ateş / hipotermi, hipotansiyon, taşikardi, mental durum değişikliği olup iki veya daha fazlasının varlığı kötü prognoz ve tedavi başarısızlığı ile ilişkilidir. TK-MRSA'nın etken olduğu nekrotizan fasiit olguları bildirilmiştir. Olguların büyük kısmını IV ilaç kullanıcısı kişiler oluşturmaktadır (65). Nekrotizan fasiit gelişen olgularda uzun süre hastane yatışı ve ciddi rekonstrüktif cerrahi gereksinimi gerekmiştir.

Günümüze dek yapılan çalışmalarda PVL toksin üretimi ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonları arasında korelasyon bulunmuş, bazen bu oranın %100'e kadar ulaştığı saptanmıştır (66, 67).

Beta-laktam antibiyotik tedavisine yavaş veya hiç yanıt vermeyen deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında TK-MRSA akla getirilmelidir. Dermonekrotik lezyonlar örümcek ısırığı şeklinde yanlış tanı alabilirler. Bu tip lezyonlar TK-MRSA enfeksiyonlarını düşündürmelidir (68).

TK-MRSA ile tartışılan önemli bir durum da toplumda yaygın bir deri ve yumuşak doku enfeksiyonu etkeni olan MSSA'nın yerine geçmesi olasılığıdır.

Nekrotizan pnömoni: Özellikle çocuk ve gençlerde, sağlıklı erişkinlerde görülse de yaşlılarda da saptanabilmektedir. Trakea, alveol ve kan damarlarında otopsi ve bronkoskopi incelemelerinde nekroz ve hemoraji izlenmektedir. Akciğerdeki nekrotik bulgulardan PVL sorumlu tutulmaktadır. Bu sendromda ateş, hemoptizi, hipotansiyon, lökopeni, multilobuler alveoler infiltratlar mevcuttur. Çoğunlukla apseye doğru ilerler. Diffüz alveoler hemoraji görülebilmekte ve hızla ARDS'ye gidiş ile kan kültür pozitifliği dikkat çekmektedir (54, 69). Bazı olgularda purpura fulminans ve solunum yetmezliği kliniği bildirilmiştir (70, 71). Genç ve sağlıklı kişileri etkilemesine rağmen %20-25 mortalite oranları söz konusudur. Diğer *S.aureus* pnömonilerinde de görülen hastalık öncesi influenza veya influenza benzeri hastalık TK-MRSA enfeksiyonlarında da sıklıkla tanımlanmaktadır. 2003-2004 influenza sezonunda CDC 17 tane TK-MRSA pnömonisi rapor etmiştir. Bunlar yaş ortalaması 21 olan, büyük kısmı PVL ve SCCmec tip IV içeren, TMP-SMZ ve rifampisin duyarlılığına sahip olgulardır.

Septik şok: Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının bir kısmında, nekrotizan pnömoni olgularının çoğunda hızla gelişen septik şok bildirilmiştir. Yüksek mortalite, antibiyotiklere rağmen hızlı ilerleme izlenmektedir. Stafilokokal enterotoksinlerin etkisi sonucu toksik şok benzeri klinik tablo görülebilmektedir. Minnesota'dan bildirilen dört pediyatrik ölüm olgusundaki tüm izolatlarda SEB ve SEC üretimi bulunmuştur (23).

Diğer klinik tablolar: Nadir olarak endokardit, beyin apsesi, sinüzit, kas-iskelet sistemi enfeksiyonları gelişebilmektedir. Son yayınlarda myozit, osteomyelit, prostetik eklem enfeksiyonları ve komplike parapnömonik effüzyon gibi farklı klinik tablolar bildirilmiştir (72). TK-MRSA kökenleri ile postpartum dönemde mastit olguları bildirilmiştir (73).

### **5.10. Tedavi yaklaşımı**

TK-MRSA'nın neden olduğu enfeksiyonlarda kesin tanı öncesi başlanılan ampirik antibiyotik seçimleri değerlendirildiğinde büyük bölümünde etkisiz olan beta laktam ajanların seçildiği görülmüştür (35). Ampirik olarak beta-laktam antibiyotik başlanılan ancak tedavi başarısızlığı ile kaybedilen dört pediyatrik olgu bildirilmiştir (23). Artık TK-MRSA enfeksiyonlarının prevalansının artması nedeniyle, karşılaşılan olgularda etken olma ihtimali düşünülmeli ve tedavi başlamadan kültür alınmalıdır. Böylece hem kesin tanıya gidilebilir hem de lokal prevalans verileri oluşturularak bu enfeksiyonlar ile mücadelede başarı sağlanabilir.

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisi: Bu enfeksiyonların ampirik antibiyotik seçiminde etkenin MRSA olma ihtimali, risk faktörlerinin varlığı, enfeksiyonun şiddeti, klinik tablonun tipi, eşlik eden hastalık varlığı gibi faktörler etkili olmaktadır. 2005 yılında IDSA toplumda artan TK-MRSA olgularını da dikkate alarak yeni bir rehber hazırlamıştır (74).

Günümüzde beta-laktam antibiyotikler birçok deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik gruplarından birisidir. Beta-laktam antibiyotikler MRSA'daki  $\beta$ -toksinlerin üretimini arttırmakta ve teorik olarak hastalığı alevlendirmektedir. Eğer lokal prevalans

verileri, epidemiyolojik veya klinik tablo TK-MRSA olasılığı yönünde ise ampirik tedavide bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

İnsizyon ve direnaj, eğer mümkün ise yapılması gereken en önemli tedavi yaklaşımıdır. Bu sırada uygun şekilde kültürler alınmalıdır. Çoğu hastada TK-MRSA olasılığı göz önünde tutulmadığından kültür alınmamakta ve kesin tanımlama yapılamamaktadır. Küçük (<5cm) kutanöz apselerde, çevresinde belirgin sellülit veya sistemik semptomları yoksa tek başına direnaj uygulaması hastayı yakın takip etmek şartıyla yeterli olabilmektedir (75). Direnaja ek olarak ko-trimoksazol, tetrasiklin, klindamisin tedavileri de başlanabilir. Geniş apsesi olan olgularda, sellülitli, sistemik semptomlu veya ciddi komorbiditesi bulunanlarda ampirik tedavi endikasyonu vardır. Antimikrobiyal tedavide olan gecikme ölümcül sonuçlara yol açabilmesi bakımından önemlidir.

Çocuklarda yapılan bir çalışmada büyük (>5cm) deri lezyonu olanlar ile daha küçük lezyonu olan grup karşılaştırıldığında direnaja tek başına yeterli olmadığı ve hastaneye yatırılarak etkin antibiyotik tedavisinin gerektiği görülmüştür (76). Kas ve fasiayı içine alan daha derin kutanöz lezyonlarda cerrahi girişim gerekmektedir. Doku kültürü ve aspirasyon önerilmektedir. Rutin olarak yapılsa da bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans gibi görüntüleme teknikleri derin doku enfeksiyonu tanısı ile gaz oluşumunun görülmesinde yararlıdırlar.

Ciddi, hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda hastalar hastaneye yatırılmalı ve kültürler alındıktan sonra ampirik olarak vankomisin başlanmalıdır. Vankomisin en önemli dezavantajları MSSA için penisilinden daha az etkin bir ajan olması ve artmış kullanımı ile direnç gelişme tehlikesidir. Kültür sonuçları çıktıktan sonra klinik iyileşme durumuna göre diğer etkin oral antibiyotikler ile tedavi tamamlanabilir. Coğrafik olarak TK-MRSA oranının düşük prevalansta görüldüğü bölgelerde daha hafif ve risk faktörlerinin olmadığı enfeksiyonlarda penisilinaza dirençli penisilin ya da birinci kuşak sefalosporin başlanabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır (24). Diğer yaygın bir deri ve yumuşak doku enfeksiyonları etkeni olan beta hemolitik streptokoklar özellikle erizipel ve sellülit tablolarından sorumlu olabilir. Bu

durumda hem TK-MRSA'ya hem de bu etkene yönelik tedavi planlanarak penisilinaz dirençli beta laktam ve tetrasiklin veya TMP-SMZ kombinasyonu verilmesinin uygun olacağını bildiren yayınlar mevcuttur (31).

TK-MRSA kökenleri sağlık bakımıyla ilişkili risk faktörleri yoksa beta-laktam dışı antibiyotiklere duyarlıdır. Klindamisin, ko-trimoksazol, linezolid, minosiklin seçilmiş olgularda alternatif olarak kullanılabilir. Linezolid yüksek etkinliği ve biyoyararlanımı olan kullanımı onaylanmış bir ilaçtır. Maliyet ve direnç gelişme potansiyeli kullanımını kısıtlayan önemli faktörlerdir. Daptomisin yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde etkin bir antimikrobiyal olup, akciğer doku penetrasyonu zayıftır ve pnömoni olgularında kullanımı uygun değildir. TK-MRSA olgularında sağlık bakımıyla ilişkili risk faktörleri varsa dirençli olma ihtimalinin yüksek olabileceği unutulmamalı, kültür sonuçları çıkana dek klindamisin, ko-trimoksazol, tetrasiklin kullanımından kaçınılmalıdır. Rutin antibiyotik duyarlılık testinde saptanamayan indüklenebilir klindamisin direnci açısından dikkatli olunmalıdır. Tek başına kullanıldığında hızlı direnç gelişimi ve seleksiyonuna neden olması yüzünden rifampisin kullanımı ancak kombinasyon içerisinde, seçilmiş hastalarda tercih edilmelidir.

Özellikle MRSA prevalansı yüksek olan bölgelerde risk faktörleri olan, ciddi kliniği bulunan veya tedaviye yanıtız olgularda antibiyotik öncesi uygun klinik örneklerin alınması ve duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir. Hafif veya kronik enfeksiyonlarda antibiyotik başlamadan direnaj ile kültürlerin alınması ve duyarlılık testine göre hareket edilmesi daha uygun olacaktır (24).

Tedavi süresi genellikle 7-14 gün olup konak faktörlerine, enfeksiyonun şiddetine, tedaviye yanıtı bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Çoğu olguda 7-10 günlük süre yeteriyken immünsüpresif, şiddetli, tedaviye yavaş yanıt veren hastalarda 14 gün veya daha uzun süre verilebilir (31).

Uzun süredir kullanımda olan antibiyotiklerin deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarındaki etkinliklerini belirlemeye yönelik klinik çalışmalar sürmektedir. En etkin ve en ucuz ilaçlar belirlenmeye çalışılmaktadır.

Pnömoni: Şiddetli nekrotizan pnömonili (hemoptizi olsun veya olmasın) influenza benzeri tablo geçirme öyküsü olan yüksek riskli hastalara MRSA'ya yönelik tedavi başlanmalıdır. Etkin tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Vankomisin rutin dozlarda alveol konsantrasyonu zayıftır, ayrıca şiddetli MSSA enfeksiyonlarında beta-laktam ilaçlara göre daha az etkinlik gösterirler. MRSA pnömonilerinde yapılmış olan çalışmalarda linezolid vankomisin kadar etkin bulunmuş olup, doku konsantrasyonunun yüksek olması avantajı bulunmaktadır (77). Ancak TK-MRSA pnömonileri ile ilgili klinik veriler yeterli değildir. Sürfaktan tarafından akciğerde inaktive edilen daptomisin uygun bir tedavi seçeneği değildir. Vankomisin-rifampisin, vankomisin-kotrimaksazol gibi kombinasyon tedavilerinin etkinliği ileri klinik çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Şiddetli toksik şoklarda intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavisinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. PVL ve diğer toksinlerin IVIG ile invitro nötralizasyonu gösterilmiştir (78). Toksik şok benzeri tablo ve nekrotizan pnömonide yüksek dozlarda IVIG kullanımı yardımcı tedavide yer alabilir.

### **5.11. Önleme Yöntemleri**

Hastane ve sağlık bakımı ile ilişkili durumlarda enfeksiyonu önlemeye yönelik uygulamaların neler olduğu belli olmakla birlikte TK-MRSA için etkin stratejilerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların belirli risk gruplarında görülmesi nedeniyle ilgili grupların taşıyıcılık yönünden taranması, izolasyonu ve tedavisi ile kontrol önlemleri alınabilmektedir. TK-MRSA için hem hasta hem de toplum sağlığı açısından bir rehber oluşturma çabaları sürmektedir. Salgınların önlenmesi, salgın yönetimi, salgına müdahale, antisepsi, çevre dezenfeksiyonu gibi birçok önemli konu araştırmalar sonucunda netlik kazanacaktır. ABD'de mahkumlar için doğru uygulama ve önlemler konusunda bir rehber hazırlanmıştır (79).

CDC aynı evde yaşayan fertler arasında yayılımı engellemek için bazı öneriler hazırlamıştır. Yara yerinin pansumanı ve kapatılması, ellerin sık yıkanması, kişisel eşyaların (havlu, diş fırçası, traş makinesi, el bezi,



üniforma) ortak kullanılmaması, çarşaf ve elbiselerin kaynamış sıcak su ile yıkanması, havada değil kurutucu ile kurutulması gibi önerilerde bulunmuştur (80).

MRSA ile kolonize çocuk veya erişkinlerin kreş, spor karşılaşmaları, günlük iş aktivitesi gibi faaliyetlere sokulmaması önerilmemektedir.

Sağlık çalışanlarının eğitimi, hastaların, bakım veren personelin, yüksek riskli grupların eğitilmesi önem taşımaktadır. TK-MRSA ile ilgili uygun organizasyonların yapılması ve temel enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması önleyici stratejilerde anahtar role sahiptir. Bilgilendirilmiş hekimlerin tanı, tedavi ve hastalara uyarı konusunda daha iyi durumda oldukları anlaşılmıştır.

Salgınları önlemede basit kişisel hijyen kurallarının uygulanması etkin görülmektedir. Günlük sıcak duşlar, antibakteriyel sabun ve dezenfektanların kullanımı, her türlü akıntılı yara ve lezyonun uygun bakımının yapılması gerekmektedir. Uygun kapatılmayan akıntılı lezyonu olan sporcuların yarışmalara katılmasının engellenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Organizasyon açısından çevresel sanitasyonun sağlanması yararlıdır. Sıcak su ve deterjan ile havluların temizlenmesi, ortak kullanılan malzemelerin temizliğinin sağlanması önemlidir. Bazı salgınlar yakın zamanda ve sık antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunduğundan uygunsuz kullanımın engellenmesi önerilmektedir.

MRSA'nın sağlık bakımıyla ilişkili risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile toplumdaki yayılımın sınırlanacağı düşünülmektedir. Yüksek riskli gruplarda (IV ilaç kullananlar, bakımevinde yaşayanlar, diyaliz ya da yoğun bakımda kalanlar) hastaneye yatarken nazal sürveyans kültürleri alınmalıdır. Kolonize veya enfekte hastalar izole edilerek temas önlemleri uygulanmalıdır (81).

MRSA kolonizasyonunun eradikasyonu tartışmalıdır. Topikal mupirosin, klorheksidin ile vücut duşu veya sistemik TMP-SMZ, minosiklin, rifampisin, klindamisin kullanımı ile değişik başarı oranları bildirilmiştir. Hızlı direnç gelişme riski, zamanla tekrar kolonizasyon oluşması gibi nedenlerden dolayı genelde tedavi önerilmemektedir. Bununla birlikte PVL geni taşıyan stafilokok

türlerinin yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmesi yüzünden bazı seçilmiş gruplara (uygun antibiyotik tedavisine rağmen tekrarlayan yumuşak doku enfeksiyonu olanlar) ve onların temas ettiği kişilere eğer nazal kültürleri pozitif ise mupirosin ile dekolonizasyon yapılabilir. Yine salgın durumlarında kolonize toplum bireylerinin dekolonizasyonu uygun bir yaklaşım olacaktır.

Kişilerde kolonizasyonu önleyecek veya enfeksiyonun gelişimini engelleyecek *S.aureus* aşısı geliştirme çabaları daha kesin çözüm sağlayabilir. Aşısı için uygun bakteriyel komponentlere yönelik aktif araştırmalar yapılırken, bir yandan da aşının hangi risk gruplarına yapılacağı tartışma konusudur (40).

Toplumda uygun antibiyotik kullanımının özendirilmesi ve takibi yakın gelecekte TK-MRSA yayılımının önlenmesi için en etkin yöntem olarak görülmektedir.

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 1. Çalışma grubu

Bu çalışma ile kalabalık ortamda bulunma ve yakın temas öyküsü gibi risk faktörlerini taşıyan, ancak altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan, toplu yaşama yeni geçen ilkokul birinci sınıf öğrencileri ile, on yıldır bu risk faktörlerini bulunduran lise son sınıf öğrencilerinde toplum kökenli metisilin dirençli *S.aureus* (TK-MRSA) araştırılması planlandı. Örneklem grubunun seçilmesinde Milli Eğitim Müdürlüğü'nden elde edilen Manisa il merkezindeki okulların öğrenci sayıları ve sosyoekonomik düzeyleri ile ilgili veriler dikkate alındı. Bu verilere göre 2005-2006 eğitim-öğretim yılında ilkokul birinci sınıfa devam eden öğrenci sayısının 4422, lise son sınıf öğrenci sayısının ise 3085 olduğu saptandı.

Bu konuyla ilgili olarak yürütülmüş olan çalışmalarda TK-MRSA sıklığı %0.3 ile %10 oranları arasında bildirilmektedir. Bu prevalans göz önüne alındığında, ilkokul birinci sınıf öğrencileri ve lise son sınıf öğrencileri için ayrı olmak üzere 1000'er öğrenciye ulaşılması amaçlandı. Örneklem grubu oluşturulurken, Manisa il merkezindeki okullara devam eden ilkokul birinci sınıf ve lise son sınıf öğrencilerinin sosyoekonomik düzeyi dağılımının (SED) örnek grubunda da benzer şekilde olmasına dikkat edildi. SED'lerine göre öncelikle ilköğretim okulları ve liseler ayrı olarak tabakalandı. Sonrasında basit rastgele örnek seçimi yöntemi kullanılarak, her bir SED tabakası için ulaşılması gereken öğrenci sayısı tamamlanana kadar örneğe girecek olan okullar belirlendi. İlkokul birinci sınıflar için, SED yüksek olan 20 okuldan altısı, düşük olan 16 okuldan altısı seçildi. Bu dağılıma göre SED yüksek okullardan 589 (%58.9), SED düşük okullardan 411 (%41.2) öğrencinin örnekte yer alması gerektiği hesaplandı. Aynı örnek seçimi ile lise son sınıflar için SED iyi olan 11 okulun dördünden 333 (%33.7) öğrenci, SED kötü olan yedi okulun üçünden ise 667 (%66.7) öğrenci alınması planlandı. Sonuç olarak ilkokul birinci sınıflardan 1003, lise son sınıflardan da 1012 olmak üzere toplam 2015 öğrenciye ulaşıldı.

## 2. Gereçler

Steril eküvyon

%5 Koyun kanlı agar

Müller-Hinton agar

Plazma (koagülaz testi)

%3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Katalaz testi)

Lam

Steril tüpler

Antibiyotik diskleri

Mc Farland ayar dansitometresi

## 3. Veri toplama ve örnek alımı

Çalışmaya dahil edilen ilkokul birinci sınıf öğrencilerinin aileleri ile lise son sınıf öğrencilerinin kendileri çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilip onayları alındı. Olgulara sosyodemografik verileri ve çeşitli risk faktörleri hakkında bilgileri içeren bir anket formu doldurtuldu. Hastanede son bir yıl içinde yatma, ameliyat geçirme, son altı ay içinde antibiyotik kullanımı, deri veya yumuşak doku enfeksiyonu geçirme, evde 15 yaş altında çocuk varlığı, ailede sağlık alanında çalışan kişi bulunması ve birlikte yaşadığı kişi sayısı gibi TK-MRSA kolonizasyonu ile ilişkili olabilecek risk faktörlerine ait bilgiler toplandı.

Steril eküvyon çubuğu steril serum fizyolojik ile ıslatılarak her iki ön burun delikleri iç yüzeyinde ekseni etrafında birkaç kez çevilerek nazal kültür örnekleri alındı.

## 4. Mikrobiyolojik tanımlama ve duyarlılık testleri

Alınan örnekler taşıma besiyeri kullanılmadan, örnek alımı sonrası hemen %5 koyun kanlı agara ekildi. Kültürler 35°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra tipik *S.aureus* koloni görüntüsü veren kolonilerden Gram boyalı preparat hazırlanarak mikroskopta incelendi. *S.aureus* kuşkulu kolonilerden lam üzerine öze vasıtasıyla örnek alındı. Katalaz enziminin varlığı %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> damlatılarak köpürme reaksiyonu incelenerek araştırıldı.

Koagülaz varlığının saptanması amacıyla, plazma-steril serum fizyolojik dilüsyonu hazırlanmış steril cam tüplere katalaz pozitif olarak tespit edilen kolonilerden öze yardımıyla alınarak süspansiyon hazırlandı. Tüpler 37 °C'de inkübasyona bırakıldı ve koagülasyon varlığı 4., 8. ve 12. saatlerde kontrol edilerek tesbit edildi. Pozitiflik saptanan koloniler *S.aureus* olarak değerlendirildi (6,8,9).

*S.aureus* olarak tanımlanan bu koloniler steril serum fizyolojik ile standart Mc Farland 0.5 olacak şekilde ( $10^8$  koloni/ml) dansitometrede kontrol edilerek süspansiyon haline getirildi. Steril eküvyon çubuğu ile %4 NaCl içeren Müller-Hinton agar yüzeyine ekilerek 1 µg oksasilin (Oxoid) ve diğer standart antibiyotik diskleri (Oxoid) yerleştirildi. 35° C'de 24 saat inkübasyon sonrası CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerileri doğrultusunda zon çapları ölçüldü. Kalite kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanıldı. Oksasilinin 13 mm'den büyük zon çapları dirençli, 11 mm'den küçük zon çapları duyarlı, 11-12 mm arası olanlar ise orta duyarlı olarak değerlendirildi (7,8).

Antibiyotik disklerinin dizilimi yapılırken eritromisin ve klindamisin diskleri yan yana konuldu. Klindamisin zonunun eritromisine bakan yüzünde düzleşme bulunması (D-zonu) indüklenabilir MLS tipi direnç açısından pozitif olarak kabul edildi.

Antibiyotik duyarlılığında kullanılan antibiyotik disklerine ait standart CLSI duyarlılık zon çapları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** *S.aureus* duyarlılık için kullanılan antibiyotik diskleri ve zon çapları

<b>Antibiyotik</b>	<b>Dirençli (mm)</b>	<b>Orta duyarlı (mm)</b>	<b>Duyarlı (mm)</b>
Penisilin (10 IU)	≤ 28	-	≥ 29
Oksasilin (1 µg)	≤ 11	11-12	≥ 13
Eritromisin (15µg)	13	14-22	23
Klindamisin (2µg)	≤ 14	15-20	≥ 21
Siprofloksasin (5µg)	15	15-16	17
Vankomisin (30µg)	9	10-11	12
Ko-trimoksazol (1.25µg TMP)	≤ 10	11-15	16

### **5. İstatistiksel analiz**

Verilerin analizi SPSS 10.0 istatistik programında yapıp, analizlerde  $\chi^2$  testi, Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi ve student's t testi kullanıldı.

## IV. BULGULAR

Bu çalışmaya 1003'ü ilkokul birinci sınıf ve 1012'si lise son sınıf olmak üzere toplam 2015 öğrenci alındı. Çalışma öncesi sosyoekonomik duruma göre hedeflenen öğrenci sayılarına ulaşıldı. İlkokul birinci sınıflar için SED iyi olan 592, SED kötü olan 411, lise son sınıflar için de SED iyi olan 343, SED kötü olan 669 adet öğrenci araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan ilköğretim okulları ile liseler ve öğrenci sayıları Tablo 2 ve 3'de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Çalışmaya alınan ilköğretim okulları ve öğrenci sayıları

İLKÖĞRETİM OKULLARI		Öğrenci sayısı
SED iyi olan okullar	8 Eylül İ.O.	118
	Akşemseddin İ.O.	87
	Gazi İ.O.	132
	Üzümcüler İ.O.	67
	Cumhuriyet İ.O.	80
	Murat Germen İ.O.	108
	<b>Toplam</b>	<b>592</b>
SED kötü olan okullar	Manisa Tarzanı A.Bedevisi İ.O.	63
	Dr. Ö. Faruk Meriç İ.O.	39
	Şehzadeler İ.O.	70
	Türk Hava Kurumu İ.O.	53
	Kazım Karabekir İ.O.	123
	Milli Birlik İ.O.	63
	<b>Toplam</b>	<b>411</b>
<b>Genel toplam</b>	<b>1003</b>	

**Tablo 3.** Çalışmaya alınan liseler ve öğrenci sayıları

LİSELER		Öğrenci sayısı
SED iyi olan liseler	Hasan Türek Lisesi	194
	Muradiye Lisesi	32
	Anadolu Öğretmen Lisesi	54
	METEM Teknik Lisesi	63
	<b>Toplam</b>	<b>343</b>
SED kötü olan liseler	İmam Hatip Lisesi	48
	Cumhuriyet Lisesi	425
	M.Akif Ersoy Lisesi	196
	<b>Toplam</b>	<b>669</b>
<b>Genel toplam</b>		<b>1012</b>

Çalışmaya alınan 2015 öğrenciden 296'sında burunda *S.aureus* kolonizasyonu tesbit edildi. Taşıyıcılık oranı %14.7 olarak bulundu. Bu taşıyıcıların hiçbirinde MRSA'ya rastlanmadı.

İlköğretim ve lise öğrencileri arasında *S.aureus* taşıyıcılığının varlığı karşılaştırıldığında ilköğretim öğrencilerinde %17.8, lise öğrencilerinde ise %11.6 oranları elde edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4).

**Tablo 4.** İlköğretim ve lise öğrencilerinde *S.aureus* taşıyıcılık oranları

	Üreme var		Üreme yok	
	Sayı	%	Sayı	%
İlköğretim (n:1003)	179	17.8	824	82.2
Lise (n:1012)	117	11.6	895	88.4

(P<0.001),  $\chi^2$  testi



Benzer şekilde yaşa göre değerlendirildiğinde küçük yaş grubunda taşıyıcılığın daha yüksek olduğu belirlendi ( $p<0.001$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Yaşa göre burunda *S.aureus* taşıyıcılığı

	<b>Ort ± SD</b>
<b>Üreme var</b>	11.06 ± 4.98
<b>Üreme yok</b>	12.36 ± 5.12

( $P<0.001$ ), students t testi

*S.aureus* nazal taşıyıcılığının sosyoekonomik durum ile ilişkisine bakıldığında ise SED iyi olanlarda %16.4, SED kötü olanlarda ise %13.3 oranında taşıyıcılık saptandı. Bu farklılık sosyoekonomik düzeyi iyi olanlarda anlamlı derecede yüksekti (Tablo 6).

**Tablo 6.** Sosyoekonomik duruma göre *S.aureus* taşıyıcılık oranları

	<b>Üreme var</b>		<b>Üreme yok</b>	
	Sayı	%	Sayı	%
<b>SED iyi</b>	149	16.4	759	83.6
<b>SED kötü</b>	147	13.3	960	86.7

$P<0.05$ ,  $\chi^2$  test

Çalışmada düzenlenen anketlerden alınan sonuçlar değerlendirilerek risk faktörlerinin taşıyıcılık ile ilişkisi araştırıldı. Taşıyıcılarda sorgulanan risk faktörlerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 7).

**Tablo 7.** *S.aureus* nazal taşıyıcılığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

Risk faktörü		Üreme var (%)	P
Hastanede yatarak tedavi görme	Var	13.1	0.630
	Yok	14.8	
Ameliyat geçirme öyküsü	Var	15.1	0.823
	Yok	14.6	
Altı ay içinde antibiyotik kullanma	Var	15.3	0.414
	Yok	14	
DYD enfeksiyonu öyküsü	Var	13	0.448
	Yok	14.9	
Evde 15 yaş altında çocuk	Var	15.3	0.348
	Yok	13.8	
Ailede sağlık alanında çalışan	Var	15.8	0.756
	Yok	14.6	
Beş kişiden fazla kişi ile yaşam	Var	15.2	0.593
	Yok	14.3	

Çalışmada tesbit edilen nazal *S.aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı değerlendirildiğinde %93.6'sında penisilin direnci olduğu belirlendi. Eritromisin direnci %14.2 olarak bulundu ve bu direncin de %97.6'sının indüklenabilir MLS tipi direnç olduğu saptandı. Diğer antibiyotikler olan siprofloksasin, ko-trimoksazol, linezolid, vankomisin ve oksasiline tüm kökenlerin duyarlı olduğu görüldü. İzole edilen MSSA suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Öğrencilerden izole edilen MSSA kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları.

	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
<b>Penisilin</b>	19	6.4
<b>Oksasilin</b>	296	100
<b>Eritromisin</b>	254	85.8
<b>Klindamisin</b>	295	99.7
<b>Siprofloksasin</b>	296	100
<b>Vankomisin</b>	296	100
<b>Ko-trimoksazol</b>	296	100

Risk faktörleri ve antibiyotik direnç durumu arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde, penisilin direnci ile hiçbir risk faktörü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak eritromisin direnci ile evde yaşayan kişi sayısı, yaş grubu ve son altı ay içinde antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0.05$ ). İlköğretim öğrencilerinde eritromisin direnci (%17.3) lise öğrencilerindeki dirençle karşılaştırıldığında (%9.4) sınırda anlamlı farklılık saptandı ( $p= 0.056$ ). Evde yaşayan kişi sayısı 1-4 arası olan grupta %18.5 direnç mevcut iken, 5 kişi ve daha kalabalık ailesi olan grupta %8.1 direnç bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Son altı ay içinde antibiyotik kullananlarda eritromisin direncinin (%18), kullanmayanlara göre (%8.9) anlamlı şekilde daha fazla olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ). Eritromisin direnci ve bu risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9.** Eritromisin direnci ve risk faktörleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

<b>Risk faktörü</b>	<b>Duyarlı n (%)</b>	<b>Dirençli n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Son altı ayda antibiyotik kullanımı</b>			
Evet	141 (82.0)	31 (18.0)	0.026
Hayır	113 (91.1)	11 (8.9)	
<b>Öğrenim gördüğü okul</b>			
İlköğretim	148 (82.7)	31 (17.3)	0.056
Lise	106 (90.6)	11 (9.4)	
<b>Evde birlikte yaşadığı kişi sayısı</b>			
1 - 4 arası	141 (81.5)	32 (18.5)	0.012
Beş kişinin üzeri	113 (91.9)	10 (8.1)	

## V. TARTIŞMA

Günümüze kadar hastane enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan MRSA'ların son yıllarda toplumda görülme sıklığı da giderek artmıştır. TK-MRSA'ların epidemiyolojik özellikleri, moleküler yapıları ve duyarlılık paternleri hastane kökenli izolatlardan farklılık göstermektedirler. TK-MRSA kolonizasyonu tipik risk faktörleri bulunmayan genç ve sağlıklı kişilerde, toplu halde ve yakın temas içinde olan bireylerde daha sık görülmektedir. En çok burunda kolonize olmakta, buradan deri ve diğer bölgelere otoinokülasyon ile enfeksiyona neden olmaktadır (82-84). Çeşitli yayınlarda TK-MRSA prevalansının %0.3-10 arasında olduğu bildirilmektedir. Ancak tıpkı penisilin direncine benzer şekilde hızla toplum içinde yayılmasından ve hastane kökenleri gibi birden fazla ilaca dirençli hale gelmesinden kaygı duyulmaktadır. Özellikle okul çağı çocuklarında yüksek prevalans söz konusudur (85). Toplu yaşama yeni geçen ilkököl birinci sınıf öğrencileri ile, on yıldır bu risk faktörlerini bulunduran lise son sınıf öğrencilerinde yaptığımız bu araştırmada TK-MRSA kolonizasyonu saptanmamıştır.

Kuehnert ve arkadaşları (37) ev ziyareti şeklinde 9000 kişi ile yaptıkları nazal kolonizasyon çalışmasında *S.aureus* taşıyıcılığını %32.4 oranında saptamışlar ve olguların büyük kısmının 6-11 yaş grubunda olduğunu bildirmişlerdir. MRSA prevalansının ise %0.8 olduğunu, genel bilgilerin aksine daha çok 60 yaş üzeri ve kadınlarda görüldüğünü belirtmişlerdir. Aynı çalışmada yoksulluk, eğitim düzeyinin düşüklüğü, sağlık bakım öyküsü, dermatolojik hastalık ve diğer altta yatan hastalıklar gibi risk faktörleri ile TK-MRSA prevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Moleküler incelemede MRSA izolatlarında PVL geni ve enterotoksin B ve D daha yaygın olarak dikkati çekmiştir. SCCmec tip IV gen varlığı ve HK-MRSA'ya göre antibiyotik duyarlılığının fazla olması diğer önemli özellikler olarak vurgulanmıştır. Bu çalışmada eritromisine %75, klindamisine %22 direnç görülürken, diğer antibiyotikler oldukça duyarlı bulunmuştur.

Amerikan Epidemiyolojik Sağlık Cemiyetinin son yayınladığı rehberde MRSA için yüksek riskli hastalarda başvuru sırasında surveyans kültürleri alınması önerilmektedir (86). Hidron ve arkadaşlarının (38) hastaneye başvuru sırasında TK-MRSA kolonizasyonunu ve risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada prevalansı %7.3 olarak saptamışlardır. Moleküler analiz ile USA 300 TK-MRSA klonu olarak tanımlananların oranı %2.2 bulunmuş, bunların %92'sinin PVL geni ve SCCmec tip IV aleli taşıdıkları belirtilmiştir. Bu hastalar arasında HIV(+) olanların (%17) HIV(-) olanlara (%6) göre anlamlı şekilde daha fazla seroprevalansa sahip oldukları izlenmiştir. Aynı çalışmada son 12 ay içinde hastanede yatış öyküsü, deri ve YDE varlığı, son üç ay içinde antimikrobiyal ajan kullanımı ve HIV(+) olma gibi risk faktörleri ile kolonizasyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Antibiyotik duyarlılık incelemesinde genotipik olarak USA 300 izolatlarının tümü beta laktam antibiyotikler ve eritromisine dirençli iken, klindamisin, ko-trimoksazol, rifampisin, gentamisin ve vankomisine duyarlı bulunmuştur.

Bazı özel gruplarda TK-MRSA görülme sıklığı daha fazladır. Çocuklar, askerler, sporcular, mahkumlar ve kapalı yaşayan toplumlarda artmış prevalans ve salgın bildirimleri söz konusudur. Ellis ve arkadaşlarının (11) yaptığı bir çalışmada askerlerde TK-MRSA araştırılmış, nazal kolonizasyon saptananlar 8-10 haftalık dönemde deri-YDE'leri açısından takip edilmiştir. TK-MRSA kolonizasyonu başlangıçta %3, MSSA %28 iken ikinci örnek alımı sonucu bu oranlar sırasıyla %1.6 ve %20 şeklinde azalma göstermiştir. Başlangıçta MSSA ile kolonize bulunan kişilerde izlem sonrasında TK-MRSA kolonizasyonu gösterilmemiştir. Son altı ay içinde antibiyotik kullanımı ve deri-YDE geçirme gibi risk faktörü bulunan kişilerde TK-MRSA oranı daha fazla bulunsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. Çocuklarda artmış insidans yayınlarında bildirilmesine rağmen, bu çalışma 16 yaş altı çocuklar ile birlikte yaşam öyküsü olan askerlerde TK-MRSA prevalansının daha düşük bulunması açısından ilginçtir. Vankomisin, ko-trimoksazol, tetrasiklin, linezolid, daptomisin tüm suşlara etkin bulunurken, %18.6 oranında indüklenebilir klindamisin direnci belirlenmiştir. PVL geni

nazal kültürlerden üretilen kökenlerin %58'inde, dokuz klinik yara izolatının ise tümünde pozitif olarak bulunmuştur. TK-MRSA ile kolonizasyon enfeksiyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiş olup, MRSA kolonize kişilerde %38, MSSA kolonize olanlarda yalnızca %3 yumuşak doku enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır. Bu enfeksiyonların apse ve sellülit gibi ciddi olmayan klinik tablolar şeklinde olduğu belirlenmiştir. Bu askerler için kalabalık ortam, yetersiz hijyen koşulları ve olası cilt travmaları *S.aureus* kolonizasyonu ve enfeksiyonları için risk oluşturmuştur. İnvaziv enfeksiyon gelişimini önlemek için eradikasyon veya kontrol çalışmalarının etkinliği ve gerekliliği tartışmalıdır. Bu çalışmada herhangi bir önlem veya eradikasyon yaklaşımı olmadan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da oranlarda bir düşüş görülmüştür.

Creech ve arkadaşlarının (35) pediatrik TK-MRSA taşıyıcılığının üç yıllık değişimini izledikleri çalışmalarında, 2001'de %0.8 saptadıkları prevalansın, aynı kriterler kullanılarak 2004 yılında %9.2 olduğunu bildirmişlerdir. Duyarlılık araştırmasında eritromisin direnci %54, indüklenebilir klindamisin direnci ise %32 olarak saptanmıştır. Risk faktörü olarak yalnızca sağlık sektöründe çalışan kişi ile aynı ortamda yaşama öyküsü olanlarda anlamlı bir farklılık ortaya konmuştur.

Campbell ve arkadaşlarının (32) ABD'de askeri birliklerde eğitim gruplarında bildirilen salgınlar nedeniyle yaptıkları 206 askeri kapsayan çalışmada, nazal örnekler ve klinik olarak enfeksiyonu bulunanlardan alınan yara yeri örnekleri incelenmiştir. MRSA burun kolonizasyonu %1.9, MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonu %10.7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada oda arkadaşında geçirilmiş deri enfeksiyon öyküsü ve sağlık alanında çalışan aile bireyi bulunması anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Tüm izolatlarda PVL ve mecA geni olumlu olarak tesbit edilmiştir. TK-MRSA enfeksiyonlarının sağlıklı, genç yaş grubunu etkilediği, hem iş gücü kaybı hem de artan tedavi maliyetlerine neden olduğu vurgulanmıştır.

Zindermann ve arkadaşları (87) acemi askerlerde 2000-2002 yılları arasında MRSA nedenli deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarını araştırmışlar

ve askeri eğitim uygulamaları ile oranların arttığını göstermişlerdir. Yapılan eğitim ve hijyen uygulamaları ile hiçbir relaps olgusu bildirilmemiştir. MRSA sıklıkla el-burun taşıyıcılığı olanlarla direkt temas ile bulaşmaktadır. Uzamış fiziki temas, kalabalık ortam riski arttırmaktadır. Enfeksiyon daha çok ılıman mevsimlerde ve travmaya açık ekstremiteler gibi yerlerde görülmektedir. Ampirik tedavi yaklaşımı yerine direnç uygulanması ve lezyonlardan alınan kültür sonuçlarının beklenilmesi daha uygun bir yaklaşım olabilir.

Harbath ve arkadaşları (39) İsviçre'de üniversite hastanesine başvuran hastalarda yaptıkları çalışmada %3 MRSA bildirmişlerdir. Tüm suşlar vankomisin, ko-trimoksazol, klindamisin'e duyarlı bulunmuştur. Genç yaş ve ülke dışına seyahat öyküsü gibi risk faktörleri olanlarda taşıyıcılık anlamı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çalışmaya moleküler analiz de ekleyerek gerçek TK-MRSA tanımına uygun veriler elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Buck ve arkadaşları (88) Minnesota'da hastaneye başvuran TK-MRSA deri-yumuşak doku enfeksiyonu ve invaziv hastalık tablolarını incelemişlerdir. En sık apse ve sellülit görülürken, invaziv hastalık durumlarında altta yatan hastalıkların daha fazla olduğu ve antibiyotik duyarlılıklarının HK-MRSA'ya daha çok benzediği görülmüştür. Ancak şu an için kullanılan CDC tanımlamalarına göre bu olguların toplum kaynaklı olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Pan ve arkadaşları (60) evsiz ve kaçak durumdaki gençler ile yaptıkları nazal taşıyıcılık çalışmasında %27.6 *S.aureus*, %6.2 MRSA bulmuşlardır. HIV pozitifliği, IV ilaç kullanımı, apse öyküsü olanlarda daha sık olduğu sonucuna varmışlardır. Multilokus sekans tiplendirme ve jel elektroforez ile 3 klon belirlenmiştir. Bunlar epidemik, endemik ve salgın yapan klonlar olarak tanımlanmıştır.

Sağlıklı kişilerde asemptomatik *S.aureus* kolonizasyon prevalansının ve klinik özelliklerinin araştırıldığı Kenner ve arkadaşlarının (26) yaptığı çalışmada burun, aksilla ve farinks örnekleri alınarak MSSA kolonizasyonu %38, MRSA kolonizasyonu %2 olarak saptanmıştır. Anlamlı bir risk faktörü bulunamamıştır ancak erkek cinsiyet ve önceden hastanede yatış öyküsü olanlarda daha yüksek prevalans olduğunu bildirmişlerdir.



Jernigan ve arkadaşları (89) polikliniğe gelen ancak akut bir klinik göstermeyen hastalarda %21.7 MSSA ve %3 MRSA taşıyıcılığı belirlemişlerdir. Olgularda altta yatan en az bir hastalık, son bir yıl içinde hastanede yatma, evde hemşire bakımı alma gibi risk faktörlerinin anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Saxena ve arkadaşları (90) sağlıklı erişkinlerde burun taşıyıcılığı incelemişler ve %5.3 oranında MRSA saptarken, çalışmaya aldıkları sağlık çalışanları grubunda oranın %25'e çıktığını görmüşlerdir. Buna karşılık Shopsin ve arkadaşları (91) endemik MRSA hastane enfeksiyonlarının olduğu bölgelerde toplumda erişkinlerde %0.2 gibi düşük oranlarda TK-MRSA taşıyıcılığı saptamışlardır.

Mulvey ve arkadaşları (92) Kanada'da 125 YDE olgusundan soyutlanan kökenlerde SCCmec Tip IV ve luk F-PV ve luk S-PV geni saptamışlardır. Tetrasiklin, kinolon, kotrimoksazol, linezolid tüm kökenler duyarlı iken %40'ı eritromisine, %55'i mupirosine dirençli bulunmuştur.

Finlandiya'da yapılan araştırmada, iki yıl öncesine kadar sağlık bakımı öyküsü olmayan olgularda TK-MRSA %21 olarak bulunmuştur. Ortalama yaş 34 olup, 15 yaş altındaki çocuklarda anlamlı derecede daha fazla görülmüştür. MSSA'ya mecA geninin horizontal transferi ile TK-MRSA'nın ortaya çıktığını bildirmişlerdir (93).

İsrail'de Borer ve arkadaşlarının (83) yaptığı çalışmada TK-MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonları incelenmiş, tekrarlayan apseler, fronkült gibi klinik tabloların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Tanı koymada güçlük olmasının ve ampirik uygunsuz tedavi yaklaşımlarının klinik tabloların ilerlemesine neden olduğu belirtilmiştir. Uygunsuz ve uzun süreli antibiyotik kullanımının dirençli bakterilerin seçilmesinde ve yayılmasında önemli bir etken olduğu vurgulanmıştır.

Diep ve arkadaşları (94) San Francisco'da yoksul evinde kalanlarda burun taşıyıcılığı araştırmışlar ve %22.8 MRSA tesbit etmişlerdir. Ayrıca SCCmec Tip IV ve PVL(+) olan TK-MRSA suşlarının hastanede yatan hastalarda da etken olabileceğini göstermişlerdir.

Fridkin ve arkadaşlarının (95) olguların büyük bir kısmının iki yaş altı çocukların oluşturduğu ve tanımlanmış herhangi bir risk faktörü olmayan kişilerde yaptıkları bir çalışmada TK-MRSA prevalansı %8-20 arasında bulunmuş, %77 oranında deri ve yumuşak doku enfeksiyonu %6 oranında ise invaziv enfeksiyon saptanmıştır. Ampirik olarak başlanılan ilaçlara %73 oranında direnç olduğunu bildirmişlerdir. TK-MRSA riskli hastalarda ampirik antibiyotik tedavi yaklaşımının gözden geçirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

Osterweil ve arkadaşları (96) daha çok genç yaş grubunda ve influenza ile ilişkili olgularda deri ve yumuşak doku enfeksiyonunun yanısıra TK-MRSA pnömonilerinin arttığını bildirmişlerdir. Soyutlanan on kökeninin dokuzunda PVL geni olumlu saptanmış, tüm kökenler linezolid, rifampin, kotrimoksazol ve vankomisine duyarlı bulunmuştur.

Naimi ve arkadaşlarının (5) yaptıkları bir çalışmada TK-MRSA ve HK-MRSA'ları epidemiyolojik ve mikrobiyolojik özellikler açısından karşılaştırmışlardır. TK-MRSA kolonizasyonu genç yaş grubunda daha sık olmak üzere %12 oranında saptanmış, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları %75 ile en çok görülen klinik tablo olarak bulunmuştur. Stafilkoksik olma ihtimali yüksek enfeksiyonların ampirik tedavisinde uzun süre beta laktamların kullanımının güvenilir olmadığını göstermişlerdir.

Hussain ve arkadaşları (97) 16 yaş altındaki 500 sağlıklı çocukta *S.aureus* kolonizasyonunu %24.4, MRSA kolonizasyonunu ise %2.5 olarak saptamışlar, hiçbir belirgin risk faktörü tanımlayamamışlardır. Soyutlanan kökenler beta laktam dışı birçok antibiyotiğe duyarlı olarak bulunmuştur.

Nakamura ve arkadaşları (98) çocuklarda %0.8 oranında nazal MRSA kolonizasyonu, %0.4 oranında ise borderline metisilin direnci saptamışlardır. Risk faktörleri açısından sadece ailede sağlık sektöründe çalışmak anlamlı olarak bulunmuştur. Tüm MRSA kökenleri eritromisine dirençli iken, klindamisin, kotrimoksazol, rifampisin duyarlı saptanmıştır. MRSA burun taşıyıcılığının MSSA'ya göre enfeksiyon oluşumu açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir (11). Bazı TK-MRSA taşıyıcılarının temas ettiği diğer kişilerde enfeksiyon gelişimine yol açtıkları kanıtlanmıştır. Mupirosin ile eradikasyonun diğer vücut bölgelerindeki kolonizasyonu da ortadan kaldırdığı

anlaşlmıştır. Bununla birlikte rekolonizasyon riski söz konusudur (11, 82). Sonuç olarak taşıyıcılık ile enfeksiyon arasındaki ilişki toplumdaki MRSA prevalansının ve risk faktörlerinin bilinmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Ülkemizde HK-MRSA ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Yoğun bakımlarda daha yüksek bulunmakla birlikte hastanelerde genel olarak MRSA prevalansının yaklaşık %50 oranında olduğu bilinmektedir. Ancak ülkemizde TK-MRSA ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve veriler henüz yetersizdir.

Erdenizmenli ve arkadaşlarının (99) 500 sağlıklı kişi ve 102 kontrol sağlık çalışanı grubu ile yaptıkları çalışmada, son altı ay içinde antibiyotik kullanımı, son bir yılda hastanede yatma, HIV enfeksiyonu varlığı, kuşku deri ve yumuşak doku enfeksiyonu varlığı gibi risk faktörlerini dahil etmemişlerdir. Çalışma grubunda *S.aureus* taşıyıcılığı %11 saptanırken, MRSA saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise *S.aureus* taşıyıcılığı %9.8 bulunmuş, bir kişide MRSA tanımlanmıştır.

Cesur ve arkadaşları (100) yaptıkları çalışmada *S. aureus* kolonizasyonunu toplumdaki sağlıklı kişilerde %2.6, sağlık çalışanlarında ise %6 olarak saptanmıştır. Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda risk faktörlerinin incelemesinde hastane ve poliklinik başvuru öyküsü (%100), son altı ay içinde antibiyotik kullanımı (%76.9), sağlık personeli ile yakın temas (%76.9) ve hastanede yatış öyküsü (%61.5) gibi risk faktörleri yüksek oranlarda bulunmuştur.

Baykam ve arkadaşları (101) hastaneye başvuru sırasında ilk 48 saat içinde aldıkları burun sürüntü kültürlerinin incelenmesinde %18.4 *S.aureus*, %1.5'inde MRSA tesbit etmişlerdir. Çok değişkenli risk analizi ile antibiyotik kullanımı ve ileri yaş ile MRSA kolonizasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Turan ve arkadaşlarının (102) yaptığı çalışmada hastaneye ayaktan başvuran veya yatıştan sonraki ilk 72 saat içinde hastalar MRSA varlığı açısından araştırılmış, MRSA saptanan sekiz olgunun 4'ünde diabetes mellitus, üçünde son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü ve antibiyotik kullanımı saptanmıştır. Apse, idrar, plevral sıvı, yara yeri gibi alınan klinik

örneklerden soyutlanan kökenlerin vankomisin, linezolid ve ko-trimoksazole %100 duyarlı olduğu, diğer grup antibiyotiklere direncin ise yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir.

Demirpek ve arkadaşlarının (103) genç ve sağlıklı askerlerde yaptıkları çalışmada 1900 kişiden 353'ünde *S.aureus* belirlenmiş, bunun da beşinde (%1.4) metisilin direnci saptanmıştır.

Okul çocuklarında yaptığımız çalışmamızda *S.aureus* taşıyıcılığı %14.7 bulunmuştur. Bu saptanan MSSA taşıyıcılık oranının çeşitli yayınlarda bildirilen %20-40 arası taşıyıcılık oranlarına göre nispeten düşük olduğu görülmektedir. Çalışmaya alınanların çocuk ve genç erişkin yaş grubunda olmalarının ve risk faktörlerinin azlığının bu sonuçta etkin olduğu düşünülmüştür.

*S.aureus* taşıyıcılığı ilköğretim öğrencilerinde lise öğrencileri ile karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuştur ( $P<0.001$ ) Erdenizmenli ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer sonuca ulaştıklarını bildirmişlerdir. Bu durumun el yıkama başta olmak üzere kişisel temizlik kurallarına daha az dikkat etmelerine ve oynadıkları oyunlar nedeniyle daha yakın fiziki temasta bulunmalarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmada sosyoekonomik düzeye göre taşıyıcılık incelendiğinde, beklenenin aksine yüksek sosyoekonomik düzeyde kabul edilen okullarda taşıyıcılık oranı daha fazla bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Çalışmanın planlanmasında sosyoekonomik durumun kişisel olarak değil de, okul olarak sorgulanmış olması bu sonucu etkilemiş olabilir.

TK-MRSA için sorgulanan risk faktörlerinin hiçbirisi ile nazal taşıyıcılık arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi HK-MRSA için geçerli olan ve bilinen belirli risk faktörleri TK-MRSA için geçerli değildir. TK-MRSA için risk faktörlerini belirleyebilmek için daha çok sayıda çalışmaya gereksinim olduğu ileri sürülmektedir.

Çalışmada soyutlanan *S.aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde, bildirilen oranlara yakın şekilde %93.6 oranında beta laktamaza bağlı penisilin direncine sahip oldukları görülmüştür. İzolatların %14.2'sinde eritromisin direnci saptanmış, bunların %97.6'sının da

indüklenebilir MLS tipi direnç olduğu belirlenmiştir. Çalışılan diğer antibiyotikler olan ko-trimoksazol, siprofloksasin, vankomisine tüm suşlar duyarlı bulunmuştur. Elde edilen duyarlılık sonuçları toplum kaynaklı *S.aureus* kuşkulu enfeksiyonların ampirik tedavisinde beta-laktamaza dayanıklı antistafilokokal beta-laktamlar, beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, ko-trimoksazol ve kinolonların yurdumuz için halen etkin ve güvenilir durumda olduğunu göstermektedir.

Türkiye'den yapılan, düşük oranlarda ya da hiç rastlanmadığını bildirir çalışma sonuçlarına benzer şekilde biz de araştırmamızda TK-MRSA saptamadık. Yurtdışı rakamları ile kıyaslandığında ülkemiz bu dirençli toplum kökenli etken açısından daha az riskli bir durumda denilebilir. Her ülke ve her bölgenin kendine ait prevalans çalışmalarını yapması, sonuçları değerlendirerek gerekli önlem ve politikaları uygulaması gerektiği vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada bölgemizde TK-MRSA taşıyıcılığının bulunmadığını, MSSA burun taşıyıcılığının beklenen oranlara yakın şekilde var olduğunu, yurtdışında önemli bir sorun haline gelmeye başlayan TK-MRSA enfeksiyonlarının henüz ülkemiz için ciddi bir tehdit olmadığı kanısına varılmıştır. Ancak aralıklı olarak prevalans ve risk faktörlerine yönelik çalışmalara devam edilmesi, erken ve gerekli önlemlerin alınması açısından önemlidir.

## VI. ÖZET

Bu çalışma son yıllarda çeşitli ülkelerde artan oranlarda bildirilen toplum kaynaklı metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un (TK-MRSA) bölgemizdeki taşıyıcılık oranlarını ve olası risk faktörlerini araştırmak amacıyla planlandı. Çalışmaya 1003'ü ilköğretimden, 1012'si liselerden olmak üzere toplam 2015 öğrenci alındı. Burunda MRSA taşıyıcılığı prevalansı, çeşitli risk faktörleri ve antibiyotik duyarlılıkları araştırıldı. Soyutlanan kökenlerin mikrobiyolojik olarak tanımlanmasında ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde standart yöntemler kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen öğrencilerin hiçbirinde nazal MRSA taşıyıcılığı saptanmadı. Metisiline duyarlı *S. aureus* kolonizasyonu ise %14.7 oranında bulundu. Soyutlanan bu kökenlerin %93.6'sı penisiline, %14.2'si de eritromisine dirençli idi. *S.aureus* taşıyıcılığı ilköğretim öğrencilerinde lise öğrencilerine göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. TK-MRSA için sorgulanan risk faktörleri ile nazal taşıyıcılık arasında herhangi bir anlamlı ilişki belirlenmedi.

Sonuç olarak toplum kaynaklı *S.aureus* kuşkulu enfeksiyonların ampirik tedavisinde klasik tedavi yaklaşımları halen etkin ve güvenilir görülmektedir. TK-MRSA enfeksiyonlarının henüz bölgemiz için ciddi bir tehdit olmadığı görülmekle birlikte, toplumun farklı kesimlerinden prevalans çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

## VII. SUMMARY

This surveillance was conducted in order to investigate the carriage ratio of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), which is informed to be growing in numbers in our region. The study included 2015 students, 1012 whom were from high school and 1003 of whom were from primary schools. Nasal MRSA carriage prevalence, various risk factors and antibiotic sensitivity were investigated. Standard methods were used to determine the isolated strains microbiologically and antibiotic sensitivity.

No MRSA carriage could be found with any of the students who took part in our study. Methicillin sensitive *S. aureus* colonization was found to be 14.7 %, 93.3 % of these isolated strains were resistant to penicillin and 14.2 % were resistant to erythromycin. *S. aureus* carriage was found to be more significant between the primary school students. No significant relation could be found between the nasal carriage and the risk factors questioned for CA-MRSA.

In conclusion, traditional treatment methods are still thought to be safe for the empirically treatment of community-acquired *S. aureus* suspicious infections. Even if CA-MRSA infections seems not to be a serious threat in our region at present, it is essential to carry out prevalence study within the various parts of the community.

## VIII. KAYNAKLAR

1. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell G, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> edition. New York, Churchill Livingstone; 2000: 2069-2092.
2. Saravolatz LD, Markowitz N, Pohlod DJ, Arking L, Fisher E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community outbreak. Ann Intern Med 1982; 96: 11-16.
3. Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, Bruden D, Martinez P, Butler JC. Community onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the Panton-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. J Infect Dis 2004; 189: 1565-1573.
4. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis 2003; 36: 131-139.
5. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabietti K, et al. Comparison of community and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003; 290: 2976-2684.
6. Kloos WE, Bannermann TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: Murray PR et al.(eds). Manual of Clinical Microbiology.Washington,DC: American Society for Microbiology; 1999: 264.
7. Bilgehan H. Stafilokoklar. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi,İzmir 1990;184-204.



8. Shergen JN, Schoberg DR. Staphylococci In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases W.B. Company, Philadelphia; 1990: 1395-1401.
9. Bloch K. Stafilokok Wilson WR, Sande MA(eds). Current Enfeksiyon Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri 2004, 475-488.
10. Shannin R, Johnson IL, Jamieson F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153: 864–868.
11. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev. 1997; 10: 505-520.
12. Boyce JM. Epidemiology and prevention of nosocomial infections. In Crossley KB, Archer GL (eds): The Staphylococci in Human Disease. New York, Churchill Livingstone, 1997, pp 309–329.
13. Çetinkaya Y, Ünal S. Stafilokok Nazal taşıyıcılık: Önemi ve Tedavisi Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999; 3: 22-32.
14. Hollis RJ, Barr JL, Doebbeling BN, Pfaller MA, Wenzel RP. Familial carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and subsequent infection in a premature neonate. Clin Infect Dis 1995; 21: 328–32.
15. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor wound infections after cardiac surgery. J Infect Dis 1995; 171: 216–9.
16. Chambers HF. Treatment of infection and colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 1991; 12: 29.

17. Yücesoy M. Gram Olumlu Bakterilerdeki Direncin Moleküler Temelleri Yüce A, Çakır N.(eds) Hastane İnfeksiyonları İzmir Güven Kitabevi, İzmir 2003, 78-86.
18. Jones RN. SENTRY Study Programme Semin Crit Care Med. 2003; 24: 121-134
19. Çaylan R,Aydın K,Köksal İ,Kostakoğlu U. Hastanemizde nozokomiyal stafilokok enfeksiyonlarında metisilin direnci. Mikrobiyoloji Bülteni 1999, 33: 163-169.
20. Dündar V. Metisiline Dirençli Stafilokok İnfeksiyonları. Klimik Dergisi 2000; 13: 26-27.
21. Felten A, Grandy B, Lagrange PH, Casin I. Evaluation three techniques for detection low level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2002; 40: 2766-71.
22. Palavecino E. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Lab Med 2004; 24: 403-418.
23. CDC. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – Minnesota and North Dakota,1997-1999. MMWR Morb Mrtal Wkly Rep 1999; 48: 707-710.
24. Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. Lancet Infect Dis 2005; 5: 275-286.
25. Diederer BM, Kluytmans JW. The emergence of infections with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Infect 2006; 52(3):157-168.

26. Kenner J, O'Connor T, Piantanida N, Fishbain J, Eberly B, Viscount H, Uyehara C, Hospenthal D. Rates of carriage of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatient population. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 439-444.
27. Johnson LB, Saravolatz LD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Current Epidemiology and Management Issues. *Infect Med* 2005; 22 : 16-20.
28. Rybak MJ, LaPlante KL. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A Review. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 74-85.
29. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279: 593-598.
30. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 971-979.
31. Kowalski TJ, Berbari EF, Osmon DR. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1201-1208.
32. Campbell KM, Vaughn AF, Russell KL, Smith B, Jimenez DL, Barrozo CP, Minarcik JR, Crum N, Ryan MA. Risk factors for Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in an outbreak of disease among military trainees in San Diego, California, in 2002. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4050-4053.

33. Crum N. The emergence of severe, community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 651-656.
34. Maguire G, Arthur A, Boustead P, Dwyer B, Currie B. Clinical experience and outcomes of community-acquired and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a northern Australian hospital. *J Hosp Infect* 1998; 38: 273–81.
35. Creech CB, Kernodle DS, Alsentzer A et al. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 617-621.
36. Adcock PM, Pastor P, Medley F, Patterson JE, Murphy TV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. *J Infect Dis* 1998; 178: 577-580.
37. Kuehnert MJ et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis* 2006; 193: 172-179.
38. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, Blumberg HM, King MD. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients admitted to an urban hospital: Emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 159-166.
39. Harbath S, François P, Schrenzel J, Rodriguez CF, Hugonnet S, Koessler T, Hugyhe A, Pittet D. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 962-965.

40. Creech CB, Talbot TR, Schaffner W. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: The way to the wound is through the nose. *J Infect Dis* 2006; 193: 169-171.
41. Huang S, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 281-285.
42. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19: 1123-1128.
43. Donnio PY, Preney L, Gautier-Lerestif AL, Avril JL, Lafforgue N. Changes in staphylococcal cassette chromosome type and antibiotic resistance profile in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a French hospital over an 11 year period. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 808–13.
44. Carleton HA, Diep BA, Charlebois ED, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Community-adapted methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): population dynamics of an expanding community reservoir of MRSA. *J Infect Dis* 2004; 190: 1730–8.
45. Bartlett JG. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other drug-resistant pathogens. *Infectious Diseases Society of America 2004 Annual Meeting, Boston United States 2004.*
46. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piemont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002; 359: 753-759.

47. Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, Vandenesch F, Praz G, Dupuis G, Troillet N. Panton-valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in schoolchildren. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 121-124.
48. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2637-51.
49. Daum RS, Ito T, Hiramatsu K, et al. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. *J Infect Dis* 2002; 186: 1344-7.
50. Weber TJ. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 269-272.
51. Fey PD, Said-Salim B, Rupp ME. Comparative molecular analysis of community or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:196–203.
52. Okuma K, Iakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4289–94.
53. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1050-8.

54. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F and Etienne J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 1128-1132.
55. Liassine N, Auckenthaler R, Descombes MC, Bes M, Vandenesch F, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Switzerland contains the Panton-Valentine leukocidin or exfoliative toxin genes. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 825–28.
56. Fey PD, Said-Salim B, Rupp ME, et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 196–203.
57. Stevenson KB, Searle K, Stoddard GJ and Samore M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant Enterococci in rural communities, western United States. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 895-903.
58. Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2003; 16: 103-124.
59. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1257-60.

60. Pan ES, Charlesbois ED, Auerswald C, et al. Homeless youth at increased risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization [abstract 255]. In: Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 2003.
61. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, Cai M, Hansel NN, Perl T, Ticehurst JR, Carroll K, Thomas DL, Nuermberger E, Bartlett JG. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. Clin Infect Dis. 2005; 40: 100-107.
62. Eguia JM, Chambers HF. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and potential virulence factors. Curr Infect Dis Rep 2003; 5: 459–66.
63. Cohen PR, Kurzrock R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: an emerging clinical problem. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 277–80.
64. Baggett HC, Hennessy TW, Leman R, et al. An outbreak of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in southwestern Alaska. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 397–402.
65. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy ME, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis. 2003; 9: 978-984.



66. Diep BA, Sensabaugh GF, Somboona NS, Carleton HA, Perdreau-Remington, F. Widespread skin and soft-tissue infections due to two methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring the genes for Panton-Valentine leucocidin. J Clin Microbiol. 2004; 42: 2080-2084.
67. Nguyen DM, Mascola L, Brancoft E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. Emerg Infect Dis. 2005; 11: 526-532.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: Los Angeles County, California, 2002-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003; 52: 88.
69. Petros S, Eggers B, Heuer M, et al. Severe community acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*. Intensive Care Med 1998; 24: 189.
70. Kravitz GR, Dries DJ, Peterson ML, et al. Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2005; 40: 941-947
71. Boussaud V, Parrot A, Mayaud C, et al. Life-threatening hemoptysis in adults with community-acquired pneumonia due to Panton-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus*. Intensive Care Med 2003; 29: 1840-1843
72. Lin JC, Wu JS, Chang FY. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with septic embolism of popliteal artery: a case report. J Microbiol Immunol Infect 2000; 33: 57-5

73. Saiman L, O'Keefe M, Graham PL 3rd, et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. Clin Infect Dis. 2003; 37: 1313-1319
74. Stevens DL et al. Practice Guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005; 41: 1373-1406.
75. Dellit T, Duchin J, Hofmann J, Olsen, EG. Interim guidelines for evaluation & management of community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in outpatient setting. Washington State Department of Health. 9-2-2005.
76. Lee MC, Rios AM, Aten MF, Mejias A, Cavuoti D, McCracken GH, Hardy RD. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 123-127.
77. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2002; 34: 1481-1490
78. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. J Infect Dis 2004; 189: 346-353.
79. Bureau of Prisons clinical practice guidelines for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Washington:Federal Bureau of Prisons, 2003. Available at: <http://www.nicic.org/Downloads/PDF/2003/019356.pdf>. Accessed 26 January 2005.

80. Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated MRSA. Information from the U.S. Centers for Disease Control and Prevention, 2003. Available from [http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Aresist/mrsa\\_comm\\_faq.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Aresist/mrsa_comm_faq.htm).

81. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. *J Hosp Infect* 1998; 39: 253–90.

82. Von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001; 344: 11–16.

83. Borer A, Gilad J, Yagupsky P, Peled N, Porat N, Trefler R, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in institutionalized adults with developmental disabilities. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(9): 966-70.

84. Suggs AH, Maranan MC, Boyle-Vavra S, et al. Methicillin-resistant and borderline-resistant asymptomatic *Staphylococcus aureus* colonization in children without identifiable risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 410–4.

85. Eriksen NH. Carriage of *S. aureus* among healthy persons. *Epidemiol Infect* 1995; 115: 51–60.

86. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowski BE et al. SHEA guideline for transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 362-386.

87. Lindenmayer J, Schoenfeld S, O'Grady R, Carney J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a high school wrestling team and the surrounding community. Arch Intern Med 1998;158: 895–9.
88. Buck JM, Como-Sabietti K, Harriman KH, Danila RN, Boxrud DJ, Glennen A, Lynfield R. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Minnesota, 2000-2003. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1532-1538.
89. Jernigan JA, Pullen AL, Partin C, Jarvis WR. Prevalance of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outpatient clinic population. Infect Hosp Epidemiol 2003; 24: 445-450.
90. Saxena S, Singh K, Talwar V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence in community in the East Delhi area. Jpn J Infect Dis 2003; 56: 54-56.
91. Shopsin B, Mathema B, Martinez J, et al. Prevalance of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. J Infect Dis 2000; 182: 359-362.
92. Mulvey MR, MacDougal L, Cholin B, Horsmann G, Fidyk M, Woods S and Saskatchewan CA-MRSA Study Group. Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. Emerg Infect Dis 2005; 11: 844-850.
93. Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Vuopio-Varkila J. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Finland. Emerg Infect Dis 2002; 8: 602-607.

94. Diep BA, Sensabaugh GF, Somboona NS, Carleton HA, Perdreau-Remington F. Widespread skin and soft-tissue infections due to two methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring the genes for Panton-Valentine leucocidin. *J Clin Microbiol* 2004 May; 42(5): 2080-4.
95. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, Harriman K, Harrison LH, Lynfield R, Farley MM, the Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Disease in Three Communities *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-1444
96. Osterweil N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerges as cause of community-acquired pneumonia. IDSA 2004 Annual Meeting: Abstracts LB-8, LB-7, and 474. October 1-2, 2004.
97. Hussain FM, Boyle-Vavra S, Bethel CD, Daum RS. Current trends in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility. *Ped Inf Dis J* 2000; 19: 1163-6.
98. Nakamura MM, Rohling KL, Shashaty M, Lu H, Tang YW, Edwards KM. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the community pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Oct; 21(10): 917-22.
99. Erdenizmenli M, Yapar N, Senger S, Özdemir S, Yüce A. Investigation of colonization with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 172-175.

100. Cesur S. Hastane personelinde ve toplumda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* nazal taşıyıcılığı oranlarının belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji AD,Uzmanlık Tezi, 2001; 1-75.

101. Baykam N, Esener H, Çirkin T, Ergönül Ö, Çelikbaş AK, Eren Ş, Dokuzoğuz B. Hastaneye başvuru sırasında tesbit edilen MRSA burun taşıyıcılığında risk faktörleri. XII.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi16-20 Kasım 2005; S04.

102. Turan H, Şerefhanoglu K, Azap ÖK, Çağır Ü, Timurkaynak F, Arslan H. Toplum kökenli MRSA suşlarında antibiyotik duyarlılığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. XII.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi16-20 Kasım 2005; P01-58.

103. Demirpek U, Kural MB, Haznedaroğlu FT, Ardıç N, Özyurt M, Keskin B. Genç erişkin yaş grubunda toplumsal kökenli, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* prevalansı, demografik özellikleri ve diğer antistafilokokal antibiyotiklere duyarlılıkları. XII.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi16-20 Kasım 2005; P12-09.