

2016

YÜKSEK LİSANS TEZİ

T.AKÖĞRETMEN

T.C.

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**BALIKESİR VE YÖRESİNDE MENTAL RETARDE**  
**HASTALARDA NAZAL METİSİLİN DİRENÇLİ**  
***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) TAŞIYICILIĞI**  
**ORANININ MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE**  
**ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Tolga AKÖĞRETMEN**

Tez Danışmanı

**Prof. Dr. M. Tevfik YAVUZ**

**BALIKESİR - 2016**

T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BALIKESİR VE YÖRESİNDE MENTAL RETARDE  
HASTALARDA NAZAL METİSİLİN DİRENÇLİ  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) TAŞIYICILIĞI  
ORANININ MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tolga AKÖĞRETMEN**

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

**Prof. Dr. Mehmet Tevfik YAVUZ**  
Balıkesir Üniversitesi  
Başkan

**Prof. Dr. İdris ŞAHİN**  
Düzce Üniversitesi  
Üye

**Prof. Dr. Tunay KARLIDERE**  
Balıkesir Üniversitesi  
Üye

Tez Danışmanı

**Prof. Dr. M. Tevfik YAVUZ**

Bu araştırma; Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2013/44 nolu proje ile desteklenmiştir.

**BALIKESİR - 2016**



**T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**


**TEZ KABUL VE ONAY**


Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan  
**“BALIKESİR VE YÖRESİNDE MENTAL RETARDE HASTALARDA  
NAZAL METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)  
TAŞIYICILIĞI ORANININ MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI”**  
başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi: 13/04/2016**

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

  
Prof. Dr. Mehmet Tefik YAVUZ  
Balıkesir Üniversitesi  
Başkan

  
Prof. Dr. İdris ŞAHİN  
Düzce Üniversitesi  
Üye

  
Prof. Dr. Tunay KARLIDERE  
Balıkesir Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun  
20. / 04. / 2016 tarih ve 2016 / 9. sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Özlem YAVUZ  
Enstitü Müdürü

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim (04/03/2016).



**Tolga AKÖĞRETMEN**



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde ve tez aşamasında büyük emeği olan, deneyimi ve bilgisiyle yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. M. Tevfik YAVUZ'a, Anabilim Dalı Başkanımız öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ'ye, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ'ye, Balıkesir Firdevs Hattatoğlu İlköğretim Okulu öğretmenlerinden Gökhan AKIN'a ve desteklerini esirgemeyen, güzel bir ortamı paylaştığım Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi her zaman yanımda olan ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem Fatma Aysel AKÖĞRETMEN ve babam Erol AKÖĞRETMEN'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte, her türlü desteğini ve kardeşliklerini benden esirgemeyen değerli arkadaşlarıma da çalışma hayatlarında başarılarının devamını dilerim.

Saygılarımla...

**Tolga AKÖĞRETMEN**

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	vii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	ix
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	x
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. <i>Staphylococcus</i> .....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Günümüzde MRSA.....	3
2.2.1. Dünya’da MRSA.....	3
2.2.2. Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i> ’ların (MRSA) Neden Olduğu Klinik Sorunlar.....	5
2.3. Mikroskopik özellikleri.....	6
2.4. Sınıflandırma.....	7
2.4.1. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	7
2.4.2. <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	7
2.4.3. <i>Staphylococcus saprophyticus</i> .....	8
2.4.4. <i>Staphylococcus capitis</i> .....	8
2.4.5. <i>Staphylococcus hominis</i> .....	8
2.5. Üreme Özellikleri ve Koloni Morfolojisi.....	8
2.6. Hücre Yapısı.....	11
2.7. Stafilokoklarda Dirençlilik.....	12
2.8. <i>S. aureus</i> ’ta Antibiyotik Direnci.....	13
2.9. Antijen Yapısı.....	14
2.10. Faj tipleri.....	14
2.11. Toksin Niteliğindeki Maddeler.....	15
2.11.1. Sitolitik Toksinler.....	15
2.11.2. Alfa-Toksin.....	15
2.11.3. Beta-Toksin.....	16
2.11.4. Gama-Toksin.....	16

2.11.5. Delta-Toksin.....	16
2.11.6. Lökosidin.....	16
2.11.7. Enterotoksinler.....	16
2.11.8. Epidermolitik Toksin.....	17
2.11.9. Toksik Şok Sendromu Toksini-1.....	17
2.12. Enzim Yapısında Olan Maddeler.....	17
2.12.1. <i>Koagülaz</i> .....	17
2.12.2. <i>Deoksiribonükleaz (DNase)</i> .....	18
2.12.3. <i>Lipazlar</i> .....	18
2.12.4. <i>Hiyalüronidaz</i> .....	19
2.12.5. <i>Stafilokinaz</i> .....	19
2.12.6. Antifagositik Maddeler.....	19
2.12.7. <i>Beta-laktamaz</i> .....	19
2.13. <i>S. aureus</i> 'ların Yaptığı Hastalıklar.....	19
2.13.1. Deri ve Mukoza Enfeksiyonları.....	20
2.13.2. Yaygın Deri Döküntülü Stafilocok Enfeksiyonları.....	20
2.13.2.1. Stafilocoklara Bağlı Haşlanmış Deri Sendromu.....	21
2.13.2.2. Toksik Şok Sendromu.....	21
2.13.2.3. Sepsis ve Endokarditler.....	21
2.14. Laboratuvar Tanısı.....	22
2.15. Tedavi ve Önlem.....	22
2.16. Koruma ve Kontrol.....	23
2.17. <i>Staphylococcus aureus</i> 'ta Metisilin Direnci (MRSA).....	23
2.18. Bakteriyel İnfeksiyonların Tanı, Tedavi ve Kontrolünde Genomik Bilginin Uygulanması: <i>Staphylococcus aureus</i> Modeli.....	24
2.18.1. Süper Antijenler.....	24
2.18.2. Kemoterapi Etkinliğinin Saptanması.....	24
2.18.3. Genomik Bilgilerden Faydalanılarak Tiplendirme Metotları.....	25
2.18.4. <i>SCCmec</i> Tiplendirmesi.....	26
2.18.5. C-MRSA'daki Yeni <i>SCCmec</i> Keşfinin Önemi.....	27
2.19. MRSA Epidemiyolojisi.....	28
2.20. Kültür Yöntemleri.....	30
2.20.1. ChromID™ MRSA / ChromID™ <i>S. aureus</i> .....	31
2.21. Moleküler Yöntemler.....	31

2.21.1. PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis, Darbeli Alan Jel Elektroforezi)..	32
2.21.2. MLST (Multi-Lokus Sequence Typing, Çoklu Lokus Dizilim Tiplendirmesi).....	32
2.21.3. 16S rDNA Dizilim Analizi.....	33
2.21.4. MALDI-TOF (Matriks Assisted Laser Desorption/Ionizasyon-Time of Flight, Matriks Destekli Lazer Dezorbsiyonu/İyonizasyonu-Uçuş Süresi).....	34
2.21.5. PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu).....	35
2.21.6. Real - Time (Gerçek Zamanlı PCR).....	36
2.21.7. Ticari RT-PCR Yöntemleri.....	37
2.21.7.1. Xpert MRSA/SA, Xpert MRDA/SSTI, Xpert MRSA/BC, Xpert SA Nasal Complete (CEPHEID).....	37
2.21.7.2. BD GENE0HM MRSA Assay (Eski adı IDI-MRSA).....	37
2.21.7.3.LightCycler MRSA Advanced Test.....	38
2.22. Mental Retardasyon.....	38
2.22.1. Tanımı.....	38
2.22.2. Tanımlar.....	38
2.22.3. Mental Retardasyon Sebepleri - Etiyoloji.....	38
2.22.3.1. Genetik Koşullar.....	39
2.22.3.2. Prenatal (Doğum Öncesi) Problemler.....	40
2.22.3.3. Perinatal Problemler.....	40
2.22.3.4. Postnatal (Doğum Sonrası) Problemler (Bebeklikte ve Çocuklukta).....	40
2.22.3.5. Metabolik Düzensizlikler.....	41
2.22.3.6. Belirli Türde Hastalık ya da Toksinlere Maruz Kalma.....	41
2.22.3.7. İyot Yetersizliği (Kretinizm).....	41
2.22.3.8.Yetersiz Beslenme.....	41
2.22.4. Teşhis.....	42
2.22.5. Sıklık.....	43
2.22.6. Epidemiyoloji.....	44
2.22.7. Sebepleri.....	44
2.22.8. Sınıflandırılması.....	45
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>46</b>
3.1. Gereç.....	46
3.2. Yöntem.....	46
3.2.1. Kültür.....	46



3.2.2. Gram Boyama Yöntemi.....	46
3.2.3. <i>Katalaz</i> .....	47
3.2.4. <i>Koagülaz</i> .....	47
3.2.5. Moleküler Yöntem.....	47
3.2.6. İstatistiksel Analiz.....	48
<b>4. BULGULAR</b> .....	49
4.1. PCR Sonuçları.....	51
4.2. Chromagar MRSA (+) Sonuçları ile PCR Sonuçlarının Kıyaslanması.....	53
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	56
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	60
<b>KAYNAKLAR</b> .....	61
<b>EKLER</b> .....	65
<b>EK-1 ETİK KURUL ONAYI</b> .....	65
<b>EK-2 MİLLİ EĞİTİM BAKANLIĞI ONAYI</b> .....	68
<b>EK-3 HASTA ANKETİ</b> .....	70
<b>EK-4 ÖZGEÇMİŞ</b> .....	71

## ÖZET

### **Balıkesir ve Yöresinde Mental Retarde Hastalarda Nazal Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Taşıyıcılığı Oranının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması**

Bu çalışmadaki amacımız, Balıkesir ve yöresinde Mental Retarde hastalarda nazal Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) taşıyıcılığı oranının, moleküler yöntemler ile araştırılarak saptanmasıdır.

Çalışmamızda, Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarında, Mart 2014 - Mayıs 2014 tarihleri arasında Balıkesir Firdevs Hattatoğlu İlköğretim Okulu öğrencilerinden 74 kişiden alınan nazal örnekler kullanılmıştır.

Her öğrenciden, ikişer adet burun sürüntüsü alındı ve sürüntülerden birinin Chromagar kültür işlemleri, Gram Boyama yöntemi ile mikroskopik incelemesi, katalaz ve koagülaz işlemleri ile *S.aureus* doğrulamaları yapıldı. Diğer sürüntü ise moleküler tanı yöntem olarak SA Nasal Complete ile MRSA ve SA taramaları yapıldı.

Kültür yönteminde %43.2 oranında üreme gözlemlendi. Moleküler yöntemdeki çalışmada ise MRSA ve SA oranları sırasıyla %13.5 ve %54.1 olarak bulunmuştur. Üremesi olan kişilerdeki MRSA ve SA oranları ise sırasıyla %31.3 ve %87.5 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak kültür yöntemi, moleküler yöntemlerin tanı açısından hızlı ve pratik olmasına rağmen, pozitiflik saptaması açısından daha güvenilir olduğu görülmüştür. Ayrıca oranların toplumsal kaynaklı MRSA oranına yakın değerde bulunması da öğrencilerin eğitim aldıkları okulda temizlik şartlarının sağlandığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** CHROMagar™ MRSA, GeneXpert® SA Nasal Complete, MRSA, Mental Retardasyon.

## ABSTRACT

### **The Investigation of Carriage Rate of Nasal Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Patients with Mental Retardation in Balikesir and Its Region by using Molecular Methods**

In this study, our aim was to investigate and identify the ratio of nasal methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage through the patients with Mental Retardation in Balikesir and its around by using molecular methods.

In our study, nasal samples taken from 74 students at Balikesir Firdevs Hattatoglu Primary School between March 2014-and May 2014 were used in the Microbiology Laboratory at Balikesir University Health Practice, Education and Research Hospital.

Two nasal swabs were taken from each students and Chromagar culture method, microscopic examination by Gram Straining, and verification of *Staphylococcus aureus* by catalase and coagulase were done for one swab. For the other swab, MRSA and *S.aureus* (SA) screenings were done by SA Nasal Complete as molecular diagnosis.

In the cultur method, reproduction was observed in 43.2%. In molecular method, MRSA and SA were found by 13.5% and 54.1% respectively. For the people observed reproduction, MRSA and SA were found by 31.3% and 87.5% respectively.

As a result; it has been observed that the culture method is more reliable for the positive detection in spite of according to molecular methods. Moreover, it is clear that those students are in a hygenic circumstance as because the proportions which have been obtained are found to be close to the communal MRSA prevalence.

**Key Words:** CHROMagar™ MRSA, GeneXpert® SA Nasal Complete, MRSA, Mental Retardation.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**AAIDD:** Amerikan Zeka ve Gelişimsel Yeteneksizlik Derneği

**AAMD:** Amerikan Mental Yetersizlik Derneği

**AAMR:** Amerikan Mental Retardasyon Derneği

**AFLP:** Çoğaltılmış Parça Uzunluk Polimorfizmi (Amplified Fragment Length Polimorfizm)

**AMP:** Adenozin Mono Fosfat

**Ccr:** Kaset Kromozom *rekombinaz*

**C-MRSA:** Toplum Kökenli MRSA

**CRF:** *Koagülaz* Reacting Factor

**DNA:** Deoksiribo Nükleik Asit

**DNase:** *Deoksiribonükleaz*

**EARSS:** Avrupa Antimikrobiyal Direnç Gözetim Merkezi (European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

**ETA:** Eksfoliatif Toksin-A

**ETB:** Eksfoliatif Toksin-B

**FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

**H-MRSA:** Hastane Kaynaklı MRSA

**KNS:** *Koagülaz* Negatif *Staphylococcus*

**MALDI - TOF:** Matriks Destekli Lazer Desorpsiyonu / İyonizasyonu - Uçuş Süresi

**MLEE:** Çoklu-Lokus Enzim Elektroforezi (Multi-Locus Enzyme Electrophoresis)

**MLST:** Çoklu Lokus Dizilim Tiplendirmesi

**mRNA:** Mesajcı Ribo Nükleik Asit

**MRSA:** Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*

**MSSA:** Metisilin Duyarlı *Staphylococcus aureus*

**PCC:** Probe Check Kontrolü

**PFGE:** Darbeli Alan Jel Elektroforezi

**PKU:** Fenilketonüri

**PZR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**RT-PCR:** Real-Time (Gerçek Zamanlı) PCR

**SA:** *Staphylococcus aureus*

**SENTRY:** Antibakteriyel Gözetim Programı

**SCC:** Stafilokokal Kaset Kromozomu

**SpA:** Stafilokokal Protein A

**SPC:** Örnek Proses Kontrolü

**ST:** Sekans Tipi

**TSST:** Toksik Şok Sendromu Toksini

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Metisilin Direncinin Seyri: <i>S. aureus</i> – Birleşik Devletler.....	4
Şekil 2. MRSA Prevelansı, Küresel Açından Yüksekler.....	5
Şekil 3. A.B.D ve Kanada Verileri (2000).....	6
Şekil 4. <i>Staphylococcus</i> Mikroskop Görüntüsü.....	7
Şekil 5. <i>Koagülaz</i> Tüp Aglutinasyon Deneyi.....	9
Şekil 6. <i>Koagülaz</i> Lam Deneyi.....	10
Şekil 7. Lateks <i>Koagülaz</i> Deneyi.....	11
Şekil 8. Gram Pozitif ve Gram Negatif Bakterilerdeki Hücre Duvarı Yapıları.....	12
Şekil 9. <i>DNase</i> Agar Testi.....	18
Şekil 10. <i>SCCmec</i> 'in Yapısı.....	26
Şekil 11. EARSS 2013 Verilerine göre Avrupa'da MRSA Verileri.....	29
Şekil 12. MALDI-TOF Yönteminin Şekilsel Anlatımı.....	34
Şekil 13. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	36
Şekil 14. Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i> (MRSA) Kolonileri.....	50
Şekil 15. Metisilin Dirençli <i>S. epidermidis</i> (MRSE) Kolonileri.....	50
Şekil 16. <i>S. aureus</i> (-) / MRSA (-) Real Time PCR Sonuç Grafiği.....	52
Şekil 17. <i>S. aureus</i> (+) / MRSA (+) Real Time PCR Sonuç Grafiği.....	52

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> <i>S. aureus</i> Fajları ve Başlıca Faj Tipleri.....	15
<b>Tablo 2.</b> Kromojenik Besiyeri İçeriği.....	31
<b>Tablo 3.</b> PCR Yönteminin Avantajları ve Dezavantajları.....	35
<b>Tablo 4.</b> Zeka Seviyesi Sınıflandırması.....	45
<b>Tablo 5.</b> Chromagar Hasta/Kontrol Grubu Üreme Tablosu.....	51
<b>Tablo 6.</b> PCR Yöntemiyle Çalışılan Sürüntülerin <i>S.aureus</i> Yüzdeleri.....	51
<b>Tablo 7.</b> PCR Yöntemiyle Çalışılan Örneklerin MRSA Yüzdeleri.....	52
<b>Tablo 8.</b> Üremesi olan Kişilerdeki PCR Yöntemindeki SA Yüzdeleri.....	53
<b>Tablo 9.</b> Üremesi olan Kişilerdeki PCR Yöntemindeki MRSA Yüzdeleri.....	53
<b>Tablo 10.</b> Çalışmaya Alınan Grupların Son 3 Aydaki Antibiyotik Kullanım Yüzdeleri.....	53
<b>Tablo 11.</b> Çalışmaya Alınan Grupların İlaç Kullanım Yüzdeleri.....	54
<b>Tablo 12.</b> Çalışmaya Alınan Grupların Geçirdiği Hastalık Yüzdeleri.....	54
<b>Tablo 13.</b> Çalışmaya Alınan Grupların Mevcut Hastalık Yüzdeleri.....	54
<b>Tablo 14.</b> Çalışmaya Alınan Grupların Eğitim Süreleri.....	55
<b>Tablo 15.</b> Çalışmaya Alınan Grupların Eğitim Süresi - <i>S. aureus</i> Yüzdeleri.....	55
<b>Tablo 16.</b> Çalışmaya Alınan Grupların Eğitim Süresi - MRSA Yüzdeleri.....	55

## 1. GİRİŞ

MRSA (Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*); metisilin, oksasilin, kloksasilin, flukloksasilin gibi penisilinaza dirençli penisilinlere ve tüm diğer beta-laktam ajanlara dirençlidir. Ayrıca sıklıkla makrolidlere, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin ve aminoglikozidlere de dirençli olabilirler. MRSA, birçok antibiyotiğe metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarına göre daha dirençli olduğundan, infeksiyonlarının tedavisi de daha zordur.

MSSA ile karşılaştırıldığında bir patojen olarak rolü; suşların farklılığı, içerdiği virulans faktörlerinin varlığı veya miktarı (protein A, lipaz, toksin, koagülaz) ve hastanın altta yatan durumu ile ilgilidir. MRSA bakteremilerinde, MSSA bakteremilerine göre ölüm riskinin 3 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yoğun bakım birimlerindeki MRSA bulaşmış durumdaki hastalar, daha uzun süre yatarlar, mortalite daha yüksektir ve daha fazla miktarda antibiyotiğe ihtiyaç duyarlar. Yanık birimleri; MRSA kolonizasyonu için oldukça elverişlidir. Yanık yaralarında aşırı kolonizasyonun komplikasyonu olarak bakteremi gelişebilir.

MRSA da, MSSA gibi pek çok hastalığa sebep olur; deri infeksiyonları, bakteremi, endokardit, pnömoni gibi. Hastanede en sık infeksiyon yaptığı bölgeler; cerrahi yaralar, intravenöz kataterler ve basınç yaraları oluşmuş yumuşak dokulardır. MRSA kolonizasyonu ve infeksiyonları için en fazla riskli hastalar; immun sistemi baskılanmış hastalar, çoğul antibiyotik tedavisi uygulananlar, steroid ve kemoterapi alanlar, diyabetliler, cerrahi ve yoğun bakım ünitesi hastaları, yaşlı ve malnutrisyonu olanlar, intravenöz ilaç kullananlar ve hemodiyaliz hastalarıdır.

Klinik bulgu olsun veya olmasın, MRSA doku invazyonu yaptığı zaman infeksiyon oluşur. İnfeksiyonları, genellikle endojen kökenlidir. Kolonize kişilerdeki stafilokoksik infeksiyonlardan, kolonize suş sorumlu olmaktadır.

Ciddi MRSA infeksiyonlarında tavsiye edilen antibiyotik, vankomisin veya teikoplanindir. Vankomisinle tedavi edilen MRSA bakteremili hastaların mortalitesi,



diğer antibiyotiklerle tedavi edilmiş MSSA bakteremilerine göre daha yüksektir. Etkin MRSA tedavisine başlamadaki gecikme, önemli bir mortalite faktörüdür.

Bu çalışmadaki amacımız, Balıkesir ve yöresindeki mental retarde kişilerde, nazal MRSA taşıyıcılığı oranının moleküler yöntemler ile araştırılarak saptanmasıdır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. *Staphylococcus***

#### **2.1.1. Tarihçe**

İlk kez, Robert Koch tarafından 1878'de tanımlanan Stafilocokları, Pasteur 1880'de sıvı besiyerinde üretmiştir (Cengiz, 1999). Sıkça Stafilocoklar olarak da bahsedilen *Staphylococcus aureus* bakterisi, 1880'li yıllarda İskoç bir cerrah olan Alexander Ogston tarafından keşfedilmiştir (National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Antimicrobial (Drug) Resistance, 04 Mart 2014; Orenstein, 5 Aralık 2014).

Stafilocokların hasta örneklerinden ilk defa izole edilmesi ise 1884'te Rosenbach tarafından yapılmıştır (Bilgehan, 2000).

Geçtiğimiz 25 yılda *Koagülaz* Negatif Stafilocoklar'ın (KNS) oldukça önemli nozokomiyal bazı enfeksiyonların etkeni olduğu ve osteomiyelit, sepsis ve endokardit gibi çeşitli klinik tablolar meydana getirebildiği açıklanmıştır. Bu KNS türlerini spesifik olarak ilk tanımlayan da Braid-Parker'dır (Cengiz, 1999).

### **2.2. Günümüzde MRSA**

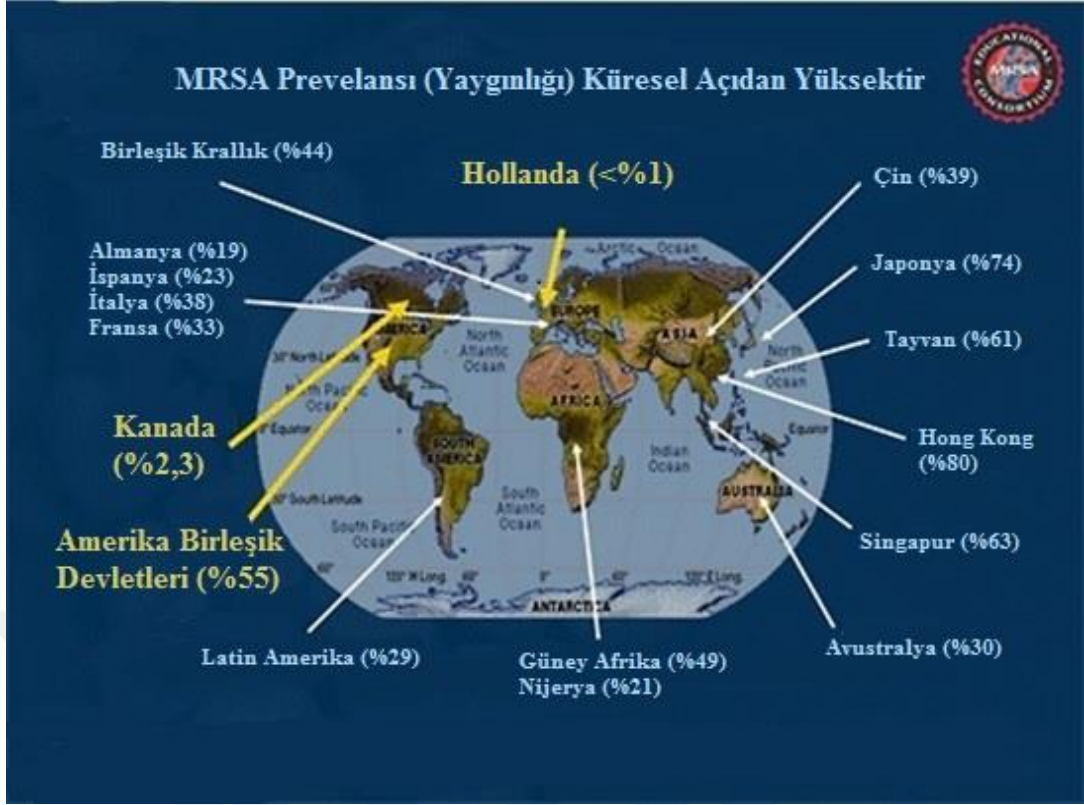
#### **2.2.1. Dünya'da MRSA**

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1960, 1970 ve 1980'li yıllarda, neredeyse hiç MRSA vakasına rastlanmamış olup, ilk kez 1961 yılında Birleşik Krallık'ta bildirilmiştir. 1980'li yılların sonlarında yeniden görülmeye başladı ve büyük bir artış göstererek devam etti. Yoğun bakım ünitelerinin çoğunda %60'a yakın bir oranda görülmüştür. Esas ilginç taraf ise MRSA görülme oranının, son 2 yılda, %2'nin üzerinde artış göstermesidir (Şekil 1.) (Amin, 10 Şubat 2015).



**Şekil 1.** Metisilin Direncinin Seyri: *S. aureus* – Birleşik Devletler (Amin, 10 Şubat 2015)

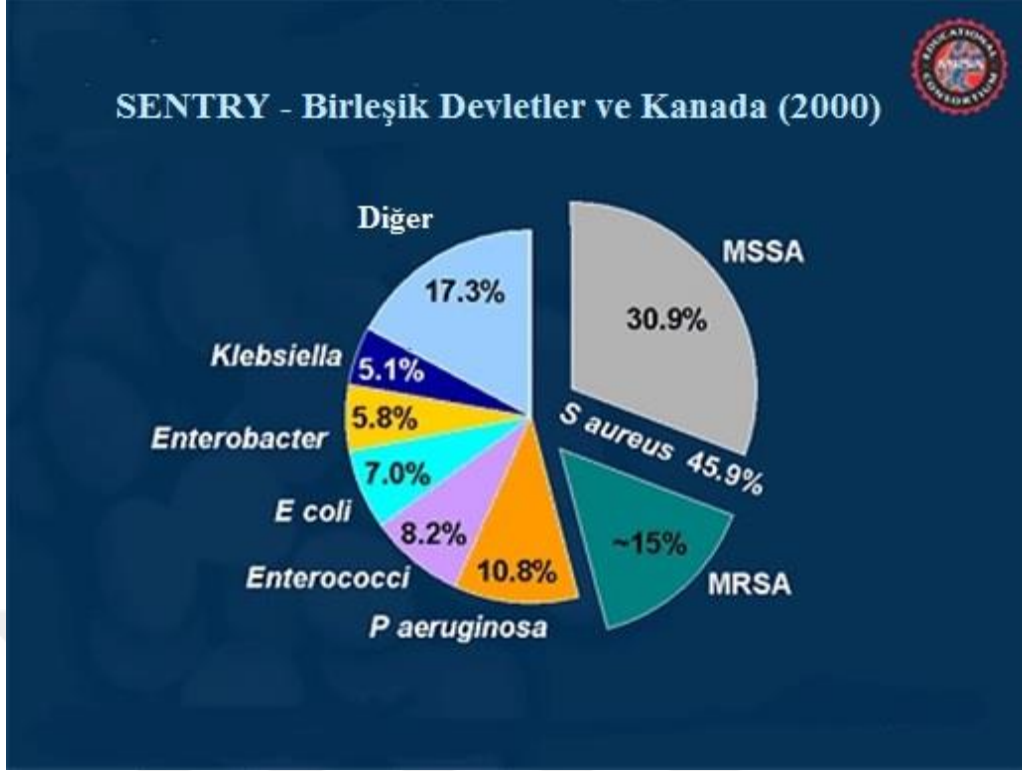
Görülebileceği üzere, MRSA prevalansı çok küreseldir fakat oldukça düşük olduğu 2 alan vardır: Bunlar Hollanda (<%1) ve Kanada'dır (%2.3). Bunun da bu ülkelerde uygulanan 2 politikadan dolayı olduğu düşünülmektedir: Bunlardan biri sıkı arama, diğeri ise imha etme politikasıdır Diğer ülkelere mensup hastalar ve onların MRSA'lı olanları hastaneye kabul edildikleri anda izole edilmekte, kültür sonuçları MRSA taramasında negatif çıkana kadar bu durum sürmektedir. İkincisi ise kısıtlayıcı reçetelendirme politikasıdır. Burada önemli olan sağlık kuruluşunda her gün 1.000 kişi tarafından kullanılan belli günlük doz 8.9 civarındadır ki bu rakam Fransa'da 36.6'dır (Şekil 2.) (Amin, 10 Şubat 2015).



**Şekil 2.** MRSA Prevelansı, Küresel Açından Yüksek (Amin, 10 Şubat 2015)

### 2.2.2. Metisilin Dirençli *S. aureus*'ların (MRSA) Neden Olduğu Klinik Sorunlar

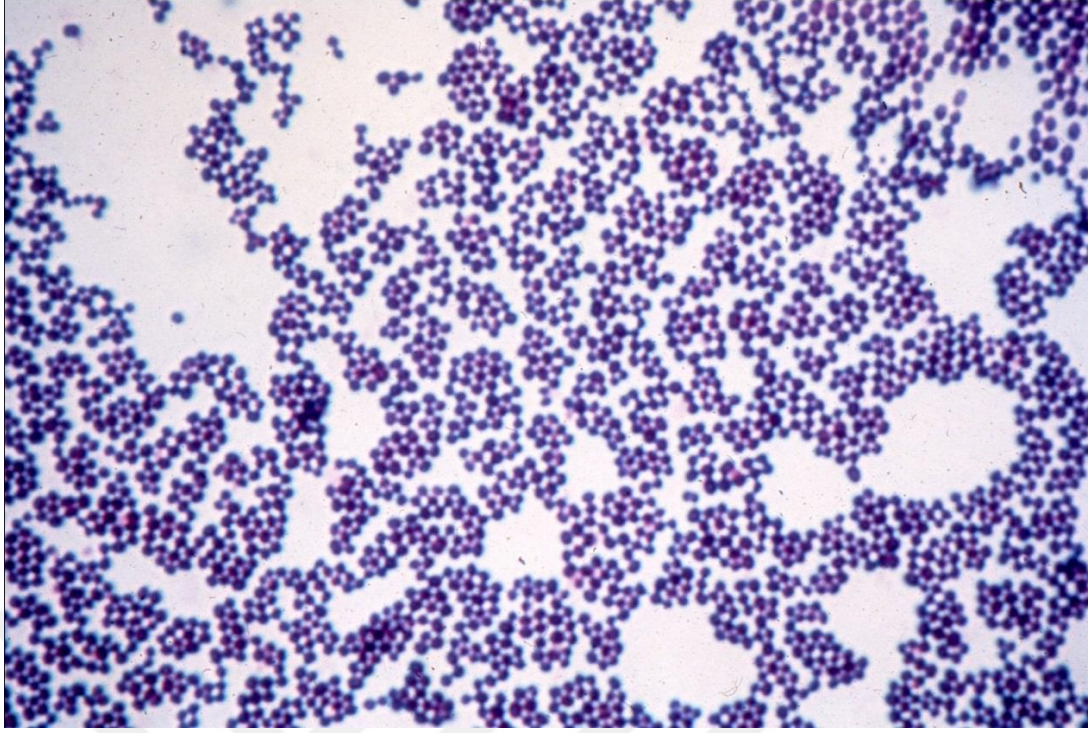
SENTRY (Antibakteriyel Gözetim Programı) verilerine göre; *S.aureus* nozokomiyal cilt ve cilt yapısı enfeksiyonlarında %45 oranı ile baskın patojen olarak bulunmuştur. Bu oranın 1/3'lük kısmı MRSA ve 2/3'lük kısmı ise MSSA'dır (Şekil 3.) (Amin, 10 Şubat 2015)



**Şekil 3.** A.B.D ve Kanada Verileri (2000) (Amin, 10 Şubat 2015).

### 2.3. Mikroskobik Özellikleri

Stafilokoklar; 0.5 - 1.5 µm çapında, sporsuz, hareketsiz, yuvarlak, üzüm salkımı halinde kümelenen, ikişerli ya da tekli koklar olarak da görülebilen Gram pozitif mikroorganizmalardır (Şekil 4.). Etkeni olduğu enfeksiyonların klinik belirtilerine sebebiyet veren birçok hücre dışı enzim ve ekzotoksinlere sahiptirler. *S. saccharolyticus* hariç, fakültatif anaerobturular ancak aerob üremeyi daha çok tercih ederler (Kayser ve ark., 2002; Bilgehan, 2000).



Şekil 4. *Staphylococcus* Mikroskop Görüntüsü (Gram-positive cocci, 12 Eylül 2014).

## 2.4. Sınıflandırma

### 2.4.1. *Staphylococcus aureus*

Optimum  $37^{\circ}\text{C}$ 'de ürerler. Yüzde 5 koyun kanı içeren Columbia Agar besiyerinde 24 saatte, porselen görünümüne sahip, düzgün yüzeyli, konveks ve genellikle sarı pigmentli koloniler oluştururlar. Kolonilerin etrafında, genel olarak karakteristik şekilde hemoliz zonları oluşur (Kayser ve ark., 2002).

### 2.4.2. *Staphylococcus epidermidis*

Kirli beyaz renkli, *S.aureus*'a nazaran daha küçük, konveks, granüllü ya da düz yüzeyli koloniler oluşturan Gram (+) koklardır. Fakültatif anaerobtur fakat oksijen bulunan ortamda daha iyi üreme gösterirler. En iyi şekilde,  $30 - 37^{\circ}\text{C}$ 'de ürerler. Yumuşak doku apseleri, konjunktiva ve yara enfeksiyonları, menenjit, artrit, sepsis, pnömoni bazen idrar yolları hastalıkları gibi enfeksiyonlarda rastlanılmıştır. İnsanların mukozalarında yer edinmelerine rağmen en fazla insan derisine yerleşmişlerdir (Bilgehan, 2000).

### **2.4.3. *Staphylococcus saprophyticus***

Üreme özellikleri ve görünüşleri, *S. epidermidis*'e benzerlik göstermektedir. Aerob koşullarda üremesi zayıftır ve çoğu kez anaerob koşullarda üreme gözlemlenir. Direnci düşük kişilerde fırsatçı patojen olarak enfeksiyona sebep olabilirler. Sebep oldukları idrar yolları enfeksiyonları, çoğunlukla kadınlarda görülmektedir (Bilgehan, 2000).

### **2.4.4. *Staphylococcus capitis***

İnsan baş derisi, ense, kaş, yüz, kulak bölgelerinin derisinde ve bu derinin yağ bezleri çevresinde yerleşmişlerdir. Seyrek olarak idrar yolları ve yara enfeksiyonlarına da neden olmaktadır (Bilgehan, 2000).

### **2.4.5. *Staphylococcus hominis***

İnsan derisinde en fazla bulunan stafilocoklar arasındadır. İnguinal bölge derileri, pubis ve koltuk altlarında konumlanırlar (Bilgehan, 2000).

## **2.5. Üreme Özellikleri ve Koloni Morfolojisi**

Stafilokoklar, katalaz pozitifler ve çoğu üremek için %10 NaCl'lü ortama ihtiyaç duyar. Üreyebilme sıcaklıkları geniştir; 6.5 - 45°C sıcaklıkta üreyebilmektedirler. Stafilocoklar için uygun pH değeri 7 - 7.5, optimum üreme ısısı ise 30 - 37°C aralığındadır. Bu türlerin büyük çoğunluğunda, karotenoid pigment mevcuttur. Ancak anaerob koşullarda ve buyyonda pigment üretimi yapmazlar. (Bilgehan, 2000; Kayser ve ark., 2002; Cengiz, 1999).

Koagülaz testi, 2 temel yöntemle de yapılabilmektedir:

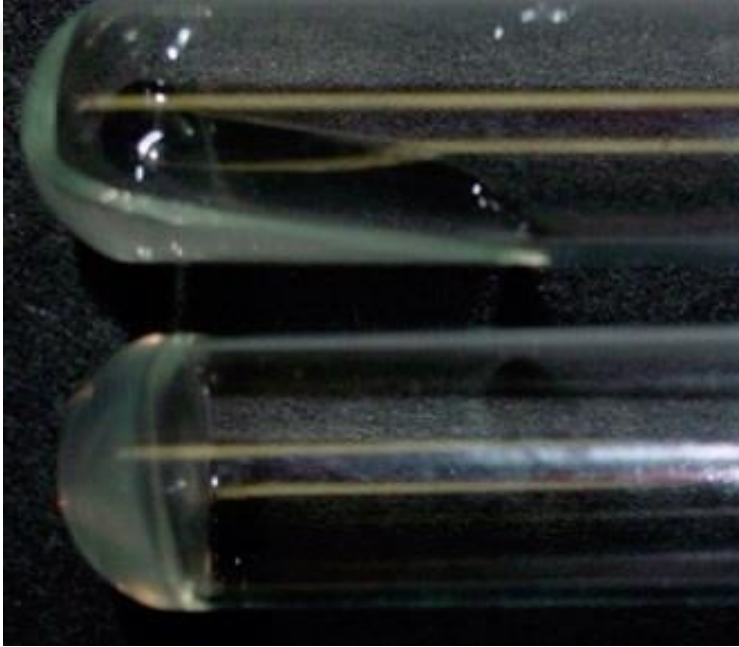
### ***Birinci yöntem: Tüp Aglutinasyon Deneyi***

Bu testte, stafilocokların oluşturdukları ve besiyeri ortamına saldıkları bağımsız koagülaz araştırılmaktadır. Bu madde, plazmada bulunan CRF faktörüyle (Coagulase Reacting Factor) ilişki kurarak fibrinojeni pıhtılaştırır. Bu işlemde, kalsiyum iyonlarına herhangi bir gereksinim yoktur (Bilgehan, 2009).



***Deneyin Yapılışı (Uluslararası Alt Komitece Önerilen Standart Yöntem):***

- a. Deney tüpüne 1/5 oranında sulandırılmış sitratlı tavşan plazması ile 1 ml fizyolojik tuzlu su konulur.
- b. Kanlı Agar plağında 24 saatte oluşmuş olan koloni, özeye alınarak plazmada ezilir ve homojen bir karışım elde edilir.
- c. Karışım, 37°C'deki su banyosuna bırakılır. 1., 2., 4., 8. ve 24. saatlerde pıhtı görülüyorsa pozitif, görülüyorsa negatif kabul edilir.
- d. Deneye pozitif ve negatif sonuç kontrolleri de dahil edilmelidir (Bilgehan, 2009) (Şekil 5.).



**Şekil 5.** Koagülaz Tüp Aglutinasyon Deneyi.

Üstteki tüp: Koagülaz negatif - KNS

Altındaki tüp: Koagülaz pozitif - *Staphylococcus aureus* (Medical-Labs, 15 Aralık 2014).

***İkinci Yöntem: Lam Deneyi***

Bu deneyde, bağlı koagülaz (kümeleşme faktörü = clumping factor) ortaya konur. Bu koagülaz, hücreye bağlıdır ve kültür filtratlarına geçmez. Etkinlik göstermesi için de plazmadaki CRF'ye ihtiyacı yoktur. Bakterinin yüzeyinde bulunan faktörün, plazma içerisindeki fibrinojeni pıhtılaştırarak stafilokokları kümeleştirmesiyle sonuç vermektedir. Birinci yöntemde anlatılan, tüp aglutinasyon

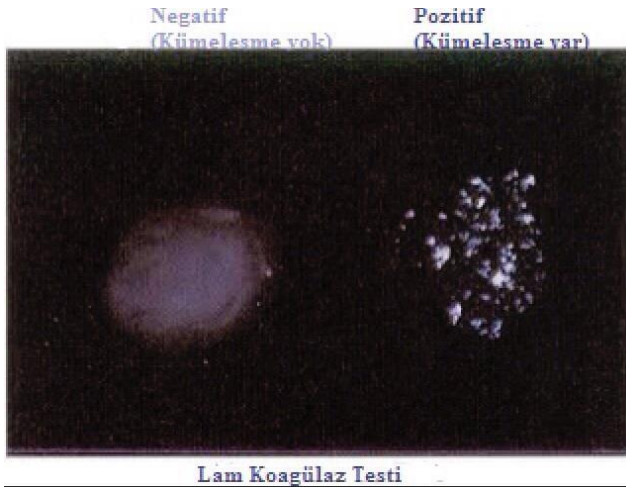


deneyi ile paralel sonuç verir. Negatif sonuçlarda, tüp aglütinasyon deneyi de yapılmalıdır. Özellikle metisiline dirençli olanlarda negatif sonuç vermektedir (Bilgehan, 2009).

Deneyde tavşan plazması kullanılır. İnsan plazmasında birtakım inhibitör maddeler bulunduğundan, yanlış pozitif sonuçlar verebilse de negatif sonuçların yeniden incelenmesi şartıyla kullanılabilir. Kullanılacak olan plazma, sitrat ya da EDTA ile elde edilmelidir (Bilgehan, 2009).

### ***Deneyin Yapılışı:***

- a. Temiz bir lam alınarak uç kısımlarına birer damla saf su damlatılır.
- b. Kuşku edilen stafilokoklar, özeyle alınıp bu 2 damla ile karıştırılarak homojen süspansiyonlar elde edilir.
- c. İki süspansiyondan birine plazma, diğerine fizyolojik tuzlu su damlatılır ve elde çevirme hareketleriyle karıştırılır.
- d. 10 - 30 saniye içinde, plazmalı damlada stafilokokların birbirine yapışmasından dolayı gözle görülür kümeler oluşuyorsa, bu pozitif sonuçtur. Kontrol damlası ise homojen gözükmetedir (Bilgehan, 2009) (Şekil 6.).

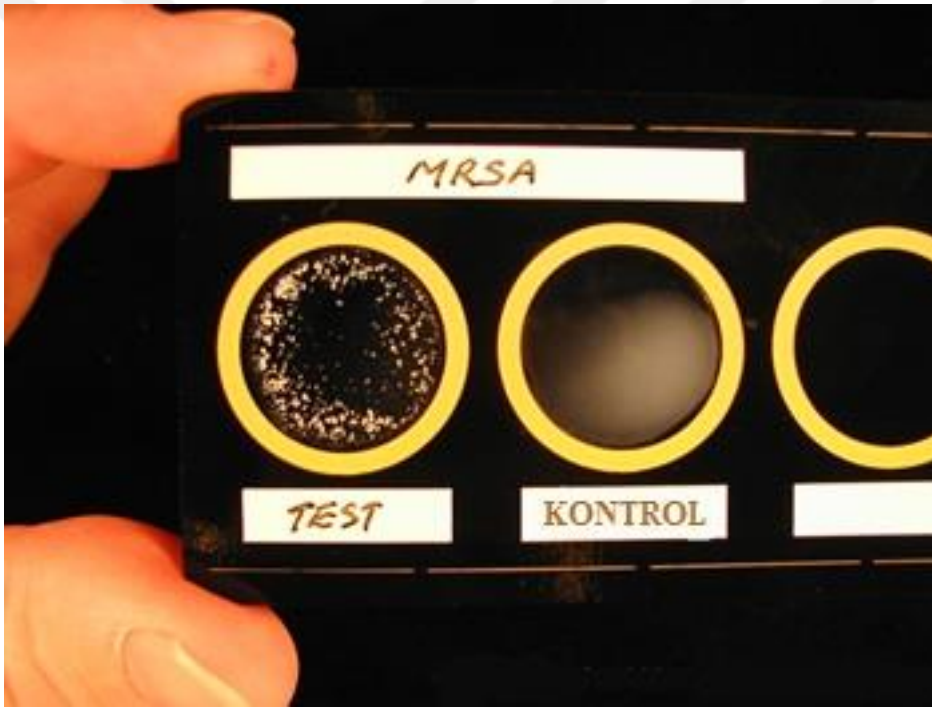


**Şekil 6.** Koagülaz Lam Deneyi (Microbeonline.com. Coagulase Test: Principle, procedure and interpretation, 14 Kasım 2014).

## *Lateks Deneyleri*

1.Fibrinojen kaplı lateks parçacıklarından oluşan süspansiyon, stafilokok kültürü süspansiyonu ile lamda karıştırıldığında, bakteri *S. aureus* olup kümeleşme faktörü meydana getiriyorsa ‘aglutinasyon’ görülür.

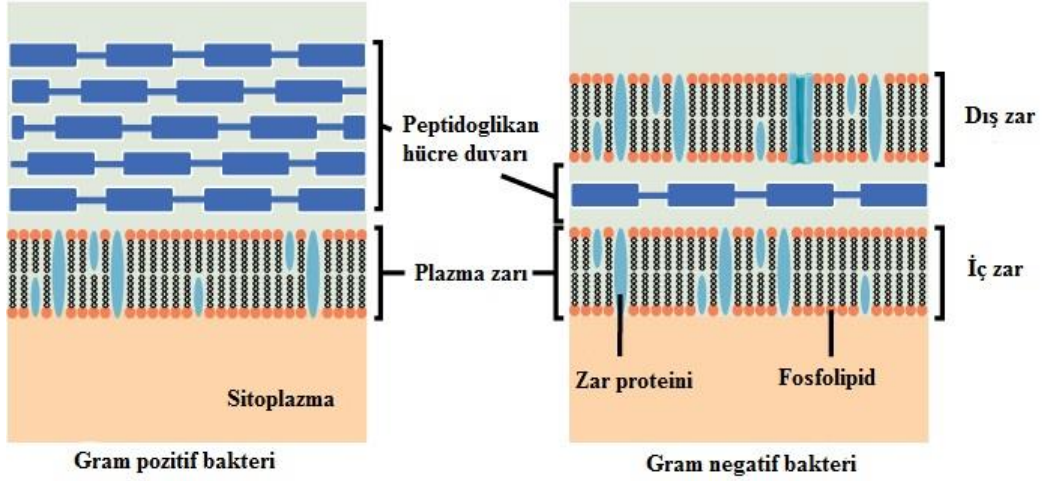
2.İmmunoglobulin kaplı lateks parçalarından oluşan süspansiyon, stafilokok kültür süspansiyonu ile karıştırıldığında eğer bakteri *S. aureus* ise ‘aglutinasyon’ gözlenir. Burada gerçekleşen olay, koagülaz deneyinden farklıdır. *S. aureus*’taki A proteini, lateks parçaların üzerindeki immunoglobuline yapışarak ‘aglutinasyon’ gösterir (Bilgehan, 2009) (Şekil 7.).



**Şekil 7.** Lateks Koagülaz Deneyi (Diagnostic Reagents. Thermo Scientific, 8 Aralık 2014).

## **2.6. Hücre Yapısı**

Hücre duvarı, çok tabakalı bir yapı olan kalın müreinden (peptidoglikan) oluşur. Lineer teikoik asitler ve polisakkaritler, peptidoglikandaki polisakkaritler ile kovalent bağlarla birbirlerine bağlanırlar (Şekil 8.) (Kayser ve ark., 2002).



**Şekil 8.** Gram pozitif ve Gram negatif Bakterilerdeki Hücre Duvarı Yapıları (Prokaryotes. Openstax, 15 Kasım 2014).

## 2.7. Stafilokoklarda Dirençlilik

Stafilokoklar, çevresel koşullara ve ısıya oldukça dayanıklı bakterilerdir. Diğer bakterilerin büyük bir kısmı, 60°C'de 30 dakika beklediklerinde ölmelerine rağmen stafilokoklar, bir saat sonrasına kadar canlılıklarını sürdürebilmektedirler. Sporlu bir yapı göstermemelerine karşın, kuruluğa da oldukça dayanıklıdırlar. %10 - 15'lik tuz çözeltisinde üreyebilirler. Kuru balgamda ve irinde kurutulurlarsa, haftalarca canlılıklarını sürdürürler. Bazı dezenfektanların normal yoğunluklarına dayanabilseler de malaşit yeşili ya da kristal viyole gibi boyaların düşük düzeydeki yoğunlukları bile, onları öldürmek için yeterlidir. Kültür ortamında ise oda ısısında ve +4 °C'de canlılıklarını aylarca korurlar (Cengiz, 1999; Bilgehan, 2000).

Antibiyotiklere hızlı şekilde direnç geliştirirler. Genel anlamda, sülfonamid ve diğer antibiyotik maddelere karşı diğer bakterilere nazaran daha dayanıklıdır ve hızlı bir şekilde kemoterapötiklere karşı direnç kazanarak onlardan etkilenmeyen kökenler haline gelirler. Her yeni antibiyotik, başlarda etki göstermesine karşın zamanla stafilokoklar antibiyotiklere direnç göstermeye başlarlar. Bu duruma, özellikle kemoterapinin fazlaca kullanıldığı hastane ortamında rastlanmaktadır. Beta-laktamlara gösterilen direnç, bunların parçalanmasına neden olan beta-laktamaz fermenti yapmaları sonucunda meydana gelir. Bu ferment oluşumu, plazmid kontrolünde olur. Bu plazmidler de bakteriyofajlar sayesinde, bakteriden bakteriye taşınırlar (Bilgehan, 2000).

Penisilin, metisilin gibi antibiyotiklere karşı stafilokokların L kolonileri oluşmakta ve metisilin direnci de gün geçtikçe artmaktadır. Metisilin dirençli stafilokoklar, *in vitro* olarak yapılan deneylerde, sefalosporinlere duyarlılık göstermeler de bu antibiyotiklere *in vivo* olarak da direnç gösterirler (Bilgehan, 2000).

Stafilokoklarda bulunan direnç plazmidlerinin bir kısmı, büyük plazmidlerdir. Bunlar, özellikle çeşitli ağır metal direnç genleri ve beta-laktamaz direnç geni içerirler. Küçük olan plazmidler ise sadece bir antibiyotiğe gösterilen direnç geninden sorumludurlar. Örnek olarak; tetrasiklin direnç plazmid verilebilir. Bu direnç plazmidleri, stafilokoklar arasında bakteriyofaj konjugasyonu, bakteriyofajlar veya transdüksiyon ile aktarılmaktadır (Bilgehan, 2000).

*S.aureus*'ların novobiosine olan duyarlılıkları, dirençli olan *S. saprophyticus*'tan ayırt edilebilmelerinde oldukça önemlidir (Bilgehan, 2000; Cengiz, 1999).

## **2.8. *S. aureus*'ta Antibiyotik Direnci**

*S.aureus* bakterisinin en iyi bilinen özelliklerinden birisi, klinik kullanıma yeni giren antibiyotiklere bile kısa sürede direnç mekanizmaları geliştirebilmeleridir. *S.aureus*'un ilk direnç geliştirme basamağı, sülfonamidlerle olmuştur. En son olarak glikopeptid direnci geliştirmişlerdir (Ünal, 2009).

1941'de, penisilin G'nin kullanıma başlanmasından önce *S.aureus* enfeksiyonlarının mortalite hızı %80 iken, penisilin G kullanımından sonra bu ölümcül enfeksiyonlarda önemli ölçüde azalma görülmüştür. Fakat 1942'de, penisilinaz üreten suşların saptanmasıyla hastane ve toplum kaynaklı izolatlarda penisilin direnci görülmeye başlanmıştır. 1950'li yıllarda, ST30-TK-MRSA-IV olarak adlandırılmış olan faj tip 80-81 *S.aureus* klonu, Dünya genelinde hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açmıştır. Günümüzde dirençli suş oranı %90-95 civarındadır. Direnç sıkıntısı, 1959'da yarı sentetik bir penisilin olan metisilin ile son bulmuştur. Ancak yalnızca 2 yıl sonra İngiltere'nin Londra kentinde bulunan Colindale Hospital'da, ilk MRSA izolatı belirtilmiştir (Sancak, 2012).

## 2.9. Antijen Yapısı

Stafilokoklarda antijen özelliği gösteren çok fazla sayıda madde bulunur. Bunlardan bazılarının sınırlı da olsa pratikte önemi vardır. *S.aureus*'un hücre duvarı, 3 temel eleman taşır. Hücre duvarı peptidoglikan, teikoik asit ve protein-A (SpA)'dan oluşmuştur (Cengiz, 1999).

Teikoik asit, Stafilokokların hücre duvarındaki antijenik bir maddedir. *S.epidermidis*'te gliserol, teikoik asit yapısında olup *S.aureus*'ta ise ribitol, teikoik asit yapısındadır. (Bilgehan, 2000).

*S. aureus*'taki protein, Verwey tarafından, 1940'ta tanımlanmıştır. Protein A, *S.aureus* yüzeyinde peptidoglikana bağlı olarak bulunur ve antijen-antikor ilişkisinden ziyade, belirli IgG sınıflarının Fc kısımlarına bağlanma özelliği bulunmaktadır. Bu madde, grup spesifik bir antijendir. Ayrıca kemotaktik, anti-fagositik ve anti-komplementer etki göstermektedir. Stafilokoklarda 3 tip SpA bulunmuştur. Bunlar; hücre dışı, ortama salınan serbest ve hücreye bağlı SpA'dır. Üreme sırasında besiyeri ortamına salınan SpA, bakterinin fagositozunu önler. SpA'nın büyük kısmı, kovalan olarak peptidoglikan yapıya bağlanmıştır, bir kısmı ise hücre dışı ortama salınmaktadır (Cengiz, 1999; Bilgehan, 2000).

Normal erişkin kişilerde, belirli bir düzeye kadar, Stafilokok enfeksiyonu geçiren kişilerde ise daha yüksek seviyelerde anti-peptidoglikan antikorları oluşur. Bunların etkisi, opsonizasyonla korumaktır. *S. aureus*'un kümeleştirici faktörü de antijenik bir özelliktir (Bilgehan, 2000).

## 2.10. Faj Tipleri

Günümüzde, *S. aureus* tiplendirilmesinde faj tiplendirilmesi kullanılmaktadır. Ayrıca gerektiğinde serolojik tiplendirme de uygulanmaktadır. Özellikle epidemiyolojik çalışmalar için sorumlu kökenlerin izlenmesinde, faj tiplendirmesi çok önemlidir (Bilgehan, 2000).

Faj tiplendirmeleri, WHO tarafından kabul edilen yaklaşık 24 standart Stafilokok fajı ile yapılmaktadır. Bu bakteriyofajlar, herbiri konuk olarak özgül duyarlı olan *S. aureus* konak kökenlerinde sürdürülür ve denenecek olan Stafilokok

kökenlerine uygun olan yöntemler kullanılarak, onları eritmelerine göre tiplendirilme işlemi yapılmaktadır. Stafilocok kökenleri, duyarlılık gösterdikleri fajın grup ve tipine göre isimlendirilmektedir. Bir Stafilocok kökeni, birden fazla faja duyarlılık gösteriyorsa hepsi birlikte gösterilir ve bu şekilde faj modelleri meydana gelmektedir (Bilgehan, 2000) (Tablo 1.).

**Tablo 1.** *S. aureus* Fajları ve Başlıca Faj Tipleri (Bilgehan, 2000).

<b>Faj Grubu</b>	<b>Fajlar</b>	<b>Başlıca Stafilocok Faj Tipleri</b>
<b>I</b>	29, 52, 52A, 79, 80	29, 52/52A, 52/52A/80/81, 80
<b>II</b>	3A, 3B, 3C, 55, 71	3A/3B/3C, 3C/55 vb.
<b>III</b>	6, 7, 42E, 47, 53, 54	6/7/47/53/75/77... vb.
<b>IV</b>	42D	
<b>Sınıflandırılmamış olan</b>	81, 87, 94, 95, 96, 187	

## **2.11. Toksin Niteliğindeki Maddeler**

### **2.11.1. Sitolitik Toksinler**

Sıvı besiyerindeki Stafilocokların kültür süzüntülerinde, ekzotoksin özelliğinde bazı maddeler vardır. Bunların eritrosit ve diğer hücrelerde sitolitik, deney hayvanlarında ise öldürücü ve nekrotik etkileri vardır. Organizmada, bu toksinlere karşı nötralizan antikorlar oluşturulmaktadır (Bilgehan, 2000).

### **2.11.2. Alfa-Toksin**

Alfa-toksinin biyolojik etki alanı geniştir. Bu etkiler arasında dermonekronik, hemolitik, doku kültürlerinde sitolitik etkiler ve lizozom parçalayıcı etki bulunmaktadır. Monositlere karşı etkisi yoktur fakat insan makrofajlarına ve trombositlerine karşı litik etki göstermektedir. Böbrek korteksi, kas ve dolaşım dokuları, alfa toksine duyarlıdır ve bu dokular üzerinde tahribat yapmaktadır. (Bilgehan, 2000).

### **2.11.3. Beta-Toksin**

Eritrositleri eritir ve bunu soğukta ve sfingomiyelin üzerine etki ederek yapar. Farklı hayvan eritrositleri, bu toksine değişik duyarlılık göstermektedir (Bilgehan, 2000).

### **2.11.4. Gama-Toksin**

Hemolitik etkisi belirgin olup, etki mekanizması bilinmemektedir (Bilgehan, 2000).

### **2.11.5. Delta-Toksin**

Deterjana benzer bir etki göstererek hücre membranını bozar. Lenfositler, makrofajlar, nötrofiller ve eritrositler üzerinde litik etkileri vardır. Biyolojik etkileri geniştir. İleumda su absorpsiyonunu inhibe ederek kobay ileumunda iyon geçirgenliğini değiştirir ve adenzin monofosfat (AMP) birikimini uyarır (Bilgehan, 2000).

### **2.11.6. Lökosidin**

Polimorf nüveli lökosinler ve makrofajlar üzerinde litik etki gösteren lökosidini, *S.aureus* üretir. Diğer hücrelere bir etkileri yoktur. İki komponentten oluşur. Bunlar, S ve F komponentleridir; bu komponentler, birbirlerine sinerji yaparak hücre erimesine neden olurlar. Bunlar iyi birer antijen yapısına sahiptirler ve her ikisinden de ayrı toksoid elde edilmiştir. Etkisini hücre zarında potasyum ve diğer katyonlara karşı geçirgenliği artıran gözeneklerin açılmasını sağlayarak göstermektedir (Bilgehan, 2000).

### **2.11.7. Enterotoksinler**

*S.aureus*'un oluşturduğu, suda eriyebilen ve termostabil (kaynamaya 30 dakika dayanıklı) özel bir antijen yapısında olan maddelerdir. Bunu üreten Stafilokoklar, özellikle yüksek CO<sub>2</sub>'li atmosfer ortamında, karbonhidrat ve protein içeren besiyerinde üreyenlerdir. A, B, C1, C2, D ve E olarak, 6 serolojik enterotoksin

bulunur ve Stafilokokların %35-50'si, bu toksinleri oluşturabilirler. Bu toksinlerden yalnızca birini oluşturabildikleri gibi birkaç toksini de oluşturabilirler. Etki mekanizmaları belli değildir (Bilgehan, 2000).

Bu toksinler, süper antijen etkisi gösterip T lenfositlerin aktivitelerini hızlandırdıkları ve bunu yaparken MHC-2 moleküllerinin de katkısı olduğu, ayrıca enterotoksinlerin makrofajları stimüle ederek tümör nekroz faktörü oluşturmalarına yönelttiği saptanmıştır (Bilgehan, 2000).

### **2.11.8. Epidermolitik Toksin**

İnsanlarda eksfoliatif ve vesiküler deri lezyonlarına neden olan, özellikle bakteriyofaj grup II kökenlerinin oluşturduğu toksindir. Antijenik ve biyokimyasal olarak farklı, en az 2 farklı eksfoliatin vardır. Bunlar; ETA (Eksfoliative Toxin-A) ve ETB (Eksfoliative Toxin-B)'dir. ETA kromozomal, ETB ise plazmide bağlı genler tarafından oluşturulmaktadır. Derinin granüler katman hücreleri arasında yaptıkları litik etki, lezyona sebep olur. Yangısal bir tepkime görülmez ve primer hücre ölümüne yol açmazlar (Bilgehan, 2000).

### **2.11.9. Toksik Şok Sendromu Toksini - 1**

Buna neden olan Stafilokokların büyük kısmı, Faj-1 grubunun 29 ve 52 tipleridir. İnterlökin-2, reseptör oluşturulmasını başlatır ve IL-1'in monositler tarafından oluşumunu stimüle eder (Bilgehan, 2000).

## **2.12. Enzim Yapısında Olan Maddeler**

### **2.12.1. Koagülaz**

Tavşan veya insan plazmasına teması olan Stafilokoklar, bir süre geçtikten sonra plazmayı pıhtılaştırırlar. Bu türdeki Stafilokoklar, buldukları organizmada koagülazlarını kullanarak fibrinle kaplanırlar ve fagositoza karşı kendilerini korurlar. Ayrıca serumun bakterisid etkisini önlediklerinden dolayı da patojen özellik kazanırlar. Koagülaz, Stafilokokların dışında *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* gibi bakterilerde de bulunur (Bilgehan, 2000).



### 2.12.2. Deoksiribonükleaz (DNase)

DNA'yı hidrolize eden bir maddedir. Çoğu koagülaz pozitif Stafilokok DNase oluşturur. DNase deneyi, patojen *S.aureus*'ların tanısında, koagülaz yerine kullanılmaz. Fakat bazı özellikleriyle ( $\alpha$ -toksin oluşturma, *S. aureus* fajlarıyla erime, stafilokinaz, hiyaluronidaz yapma gibi) *S. aureus* oldukları belirlenen Stafilokokların bazı seyrek kökenleri koagülaz negatiftirler. *S. aureus*'ların DNase pozitif olmaları, patojen olduklarına kanıt niteliğindedir (Bilgehan, 2000).

DNase deneyi, içinde %0.2 DNA bulunan besiyerine ekimi gerçekleştirilen Stafilokokların üredikleri alan ve çevresindeki DNA eritmesinin araştırılması şeklinde uygulanmaktadır. Stafilokoklar, besiyerinde (DNase Test Agar, Merck 1.10449) 18 saatte üredikten sonra besiyerine HCl dökülür. Bunun sonucunda, DNA erimesinin olmadığı yerlerde çökelme sonucu bulanıklık oluşurken, DNase pozitif Stafilokokların üredikleri yerler saydam kalır (Bilgehan, 2000).



*S. aureus* DNase pozitif

*S. epidermidis* DNase negatif

**Şekil 9.** DNase Agar Testi (DNase Agar & Methyl Green. EO Labs Microbiological Culture Media, 25 Kasım 2014).

### 2.12.3. Lipazlar

Deri yüzeyi ve plazmada biriken yağlı maddelere karşı etkilidir. Deri ve deri altı yerleşiminde yağ dokusuna etkileri nedeniyle önemli rolleri bulunmaktadır (Bilgehan, 2000).

#### **2.12.4. Hiyalüronidaz**

*S. aureus*'ların %90'ında bulunur. Baę dokusundaki hiyalüronik asidi depolimerize ederek Stafilokokların dokuda yayılmasını sağlamaktadır (Bilgehan, 2000).

#### **2.12.5. Stafilokinaz**

Streptokoklarda olduğu gibi Stafilokoklardan salınan kinazlar, plazmadaki plazminogen (profibrinolizin) maddesini aktifleřtirerek plazmin (fibrinolizin) meydana getirirler (Bilgehan, 2000).

#### **2.12.6. Antifagositik Maddeler**

Stafilokokların yüzeyindeki protein A ve kapsül özelliği gösteren polisakkarit maddeler, bakteriyi fagositozdan koruyucu etki yaparak patojenliğin artmasına neden olurlar. Fakat A proteinleri, IgG'leri Fc kısmından hücreye bağladıkları için opsonizasyon etkisi de göstermektedirler (Bilgehan, 2000).

#### **2.12.7. Beta-laktamaz**

Direkt olarak değil, beta-laktamazlara direnç kazandırması sonucu tedavi zorluğu oluşturması nedeniyle bu enzim, Stafilokokların hastalandırıcı durumlarını da etkiler (Bilgehan, 2000).

### **2.13. *S. aureus*'ların Yaptığı Hastalıklar**

Stafilokoklar; hem hastalandırıcı bazı maddeler ile hem de irtibatta oldukları konak organizmanın biyolojik durumuna bağlı olarak, birçok klinik tablonun oluşmasına neden olurlar. Yaptıkları hastalıklar, gruplar halinde incelenebilir (Bilgehan, 2000).

### **2.13.1. Deri ve Mukoza Enfeksiyonları**

Stafilokoklar, deri ve mukozanın normal florasında bulunurlar. Florada bulunan ya da dış kaynaklı Stafilokokların derinin içine girmesi, ya direkt olarak ter bezi ağızları, kıl folikülleri yoluyla ya da travma neticesinde (sıyrık, kesik, iğne batması gibi) açılan bir yarayla olur. Bu yoldan giren mikroorganizmaların çoğunlukla yaptıkları lezyon; kıl kökü yangısı, sonrasında bir furunkül ya da lokalize bir apsedir. Bu tip enfeksiyonlarda Stafilokoklar, toksinleriyle lokalize olarak nekroz,  $\alpha$ -, delta-hemolizin ve lökositinleri ile hücrelerin erimesi sonucu da irin oluştururlar. Hem koagülazları ile hem de kendi etraflarında oluşturdukları fibrin örtüsüyle fagositozdan korunurlar ve buldukları boşluğun etrafını fibrinle çevreleyerek organizmadan gelen savunma maddeleri ve çeşitli ilaçlardan da korunmuş olurlar. Apseler, furunkül (sivilce), hidro-adenit (terbezi yangısı), sikozis (sakal kıl kökleri yangısı), panaris (dolama), kan çıbanı (carboncule), arpacık gibi enfeksiyonlar, bu mekanizma ile Stafilokoklar tarafından yapılan hastalıklardır (Bilgehan, 2000).

Mukozalardan organizmaya giren Stafilokoklar, lokalize apselere veya yaygın iltihaplanmalara neden olabilirler. Bademciklerin iltihaplanması ve peritonsiler apse, bu şekilde gerçekleşen enfeksiyonlardır (Bilgehan, 2000).

Yerel olarak irinleşme gösteren Stafilokoklar, kendilerini çevreleyen fibrinin zarar görmesinden sonra invazyon yetenekleri, bazı toksik salgıları ve organizmanın savunma gücüne de bağlı olarak uzak ya da yakın yerlere yayılma eğilimindedirler. Lokal invazyonla deri ve deri altına yayılmış olan mikroplar, flegmon (doku iltihabı) oluşturmaktadırlar (Bilgehan, 2000).

### **2.13.2. Yaygın Deri Döküntülü *Stafilokok* Enfeksiyonları**

Bu gruptaki hastalıklarda Stafilokoklar, vücudun belli bir yerinde lokalize bir şekilde enfeksiyon meydana getirmişlerdir. Güçlü epidermolitik toksinlerin yayılmasıyla deride lezyonlar oluşarak, deride yaygın ve tipik bir döküntü oluşmaktadır (Bilgehan, 2000).

### **2.13.2.1. Stafilokoklara Bağlı Haşlanmış Deri Sendromu**

Çoğunlukla bebeklerde, bazen büyüklerde ve 4 yaşına kadar olan çocuklarda görülmektedir. Epidermolitik toksin (eksfoliyatin) oluşturma özelliğindeki stafilokoklar, nazofarinks ya da deriye yerleşirler. Epidermolitik toksin, epidermisin *Stratum granulosum* tabakasındaki hücreler arasındaki dezmozom olarak tanımlanan bağları kırarak derinin soyulmasına yol açar (Bilgehan, 2000).

Birden ağız çevresinde kızarıklık ile başlar ve 2 - 3 günde döküntü, tüm vücuda yayılmış olur. Başlangıçta eksudatiftir ve sarı kabukla örtülü bir haldedir. Deriye yapılan hafif bir friksiyon ile deri buruşarak yerinden kalkar. Sonrasında içleri steril sıvı dolu büller oluşur ve bunlar parçalanarak yerlerinde kırmızı nemli çıplak bölgeler kalır. Zaman zaman tırnak ve saç dökülmesi görülebilir. Üç-beş gün içinde soyulan yerler kurur. Yeni epidermis, 10 günde tekrar kaplayarak iyileşir (Bilgehan, 2000).

### **2.13.2.2. Toksik Şok Sendromu**

İlk olarak 8 - 17 yaş aralığındaki çocuklarda görülmüştür. Hipotansiyon, yüksek ateş, deride yaygın kırmızı döküntü ve böbrek yetmezliği gibi bulgularla seyreden bu hastalık, Stafilokok kızıl hastalığıdır (Bilgehan, 2000).

1980'li yıllardan sonra özellikle vaginal hiper absorpsiyonlu tampon kullanan menstruasyonlu kadınlarda görülmüş olup, bu kadınlarda Stafilokoklar vaginal kolonizasyon göstermekle beraber, diğer hastalar da dahil olmak üzere derideki fokal lezyonlar, akciğerler, dışkı ve kemiklerden de *S. aureus* izolasyonu yapılmıştır (Bilgehan, 2000).

### **2.13.2.3. Sepsis ve Endokarditler**

Genito-üriner sistem, solunum sistemi ve deriye yerleşen Stafilokokların kana yayılıp çoğalmasıyla meydana gelen ağır bir hastalıktır. Üşüme, titreme ile yükselen yüksek ateş, çeşitli organ yerleşimleri ve düşünlük ile bunlara bağlı özel klinik tablo oluşmaktadır. Genellikle hazırlayıcı bir zemini (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet vb.) olan kişilerde görülmektedir. Çoğunlukla buna sebebiyet veren Stafilokoklar,

hastane ortamından bulaşmaktadır. Bu hastalıkta, kalp kapakçıkları yıkıma uğrar. Yüzde 40 - 80 oranında ölümcül bir hastalıktır (Bilgehan, 2000).

#### **2.14. Laboratuvar Tanısı**

İdentifikasyon yapılırken; koloni morfolojisi, boyanma, hemoliz, pigment üretimi, koagülaz varlığı gibi kriterlerin araştırılması yapılır. Cerahat, balgam, pürülan sıvı ya da idrar, kanlı agar ve tiyoglikolata ekilir. Kan kültürleri için 50 ml. kan, 50 ml. triptoz-fosfat buyyona aktarılır (Cengiz, 1999).

Kanlı agarda 24 saatte üreme gözlenen Stafilokoklar, beta hemolizli altın sarısı koloniler yaparlar. *S. aureus*'un bütün suşları Gram (+) boyanırlar, koagülaz ve mannitol pozitif sonuç verirler (Cengiz, 1999).

#### **2.15. Tedavi ve Önlem**

Antibiyotik direncine sahip Stafilokoklarla meydana gelen hastane (nozokomiyal) enfeksiyonları; çoğu kez ameliyat, başka hastalıklar ya da ilaç tedavisi sebebiyle direnci zayıflamış olan hastalarda oluşur. Hastalar, Stafilokokları çoğu kez, ilaç direncine sahip suşların belirtisiz taşıyıcısı konumundaki hastane personelinden almaktadır. Sonuç olarak hastane ortamındaki *S. aureus* enfeksiyonu için uygun bir antibiyotik tedavisi, büyük bir sorun oluşturmaktadır (Çökmüş, 2012).

Toplum içinde meydana gelen bazı *S. aureus* enfeksiyonları, penisilin ile tedavi edilebilir. *S. aureus*'un hastalık oluşturan suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının, tek tek kontrol edilmesi gerekir (Çökmüş, 2012).

Çoğu insanın belirtisiz bir şekilde taşıyıcı olması ve akne, impetigo gibi hastalıkların kirli parmaklarla kolayca karıştırılabilmesinden dolayı Stafilokok enfeksiyonlarından korunmak problemlidir. Patojenik suşların taşıyıcısı olarak bilinen pansuman odaları ve ameliyathane gibi hastane ortamları ayrı tutulmalı veya bu gibi taşıyıcı bölgeler, sistemik ya da topikal antimikrobiyal ilaçlarla temizlenmelidir (Çökmüş, 2012).

## 2.16. Korunma ve Kontrol

Stafilokokların rezervuarı insan olduğu için toplumdaki kontrol de kronik ya da tekrarlayan taşıyıcılara yönelik olmaktadır. Bakterinin insandan insana bulaşması, doğrudan temasla ya da hava yoluyla gerçekleşmektedir. Korunmada hijyen koşullarına tam olarak uyulması, deri temizliğinin önemsenmesi ve gıdayla teması bulunanların temizlik kurallarına uyması, temel prensipleri oluşturmaktadır. Antibiyotiklere dirençli olan Stafilokokların burun taşıyıcılığını yapan kişiler, bebek bakıcılığından ve ameliyathane gibi yerlerden, enfeksiyon riski taşıdıkları için uzak tutulmalıdırlar. Cerrahi aletlerin sterilizasyonuna da titizlikle özen gösterilmelidir (Cengiz, 1999).

## 2.17. *Staphylococcus aureus*'ta Metisilin Direnci (MRSA)

Penisiline dirençli *S. aureus*'larda kullanılan metisilin ve penisilinaz dirençli penisilinlerin kullanıma başlanmasıyla tedavi konusunda başarı sağlansa da bu durum çok uzun sürmemiştir. Bir süre sonra metisiline dirençli *S. aureus* suşları ortaya çıkmış (MRSA) ve ilk olarak hastane kaynaklı, ardından da toplum kaynaklı enfeksiyonlar görülmeye başlanmıştır (Ünal, 2009).

MRSA'da, metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşunda olmayan ve SCCmec olarak tanımlanan 'direnç adası' bulunur. SCCmec, 15-60 kb büyüklüğündedir. Kromozoma eklenebilen mobil ekzojen bir DNA parçasıdır. Bu direnç geninde bulunan en önemli genler; *ccrA*, *ccrB* ve *mecA* genleridir. *ccrA* ve *ccrB* genleri, *mec* genini kromozoma ekleyebilen ve oradan çıkarabilen rekombinaz proteinlerini kodlar (Ünal, 2009).

Metisilin direncini düzenlemede *mec* bölgesinin haricinde, fem genleri görev yapar; fem bölgeleri metisiline dirençli ve duyarlı *S. aureus* suşlarında da bulunabilir. Suşların metisilin direnci PBP2a varlığına bağlı ortaya çıkmakta olduğundan, *mecA* ekspresyonu ve PBP2a geni aktivitesi ile etkileşebilecek herhangi bir faktör dolayısıyla metisilin direncini de etkilemektedir (Ünal, 2009).

## 2.18. Bakteriyel İnfeksiyonların Tanı, Tedavi ve Kontrolünde Genomik Bilginin Uygulanması: *Staphylococcus aureus* Modeli

### 2.18.1. Süper Antijenler

Süper antijenler, inflamasyonu etkin bir şekilde ortaya çıkarırlar. Konvansiyonel antijenler, T-hücre alt gruplarının yalnızca sınırlı sayıda olan kısmını uyarırlar. Ancak bu uyarım, aşırı miktarda sitokin salınımına, hastalarda şok gelişmesine ve hatta ölüme neden olabilmektedirler. En güçlü süper antijenlerden biri; Toksik Şok Sendromu Toksini (TSST-1)'dir ve geçmişte sayısız insanın ölümüne neden olmuştur. *S. aureus* bakterisinin kromozomunda en az 26 genin süper antijen kodladığı düşünülmektedir. Bu genler, tüm toksin genlerinin üçte ikisini oluşturmaktadır (Azap, 2006).

TSST-1 süper antijeni, birçok MRSA suşu tarafından (özellikle Japon hastanelerindeki) üretilmektedir. Bunlar, sıklıkla cerrahi sonrası hastalarda, ateş ve şokla seyreden toksik şok sendromuna, infantlarda toksik şok sendromuna benzer ekzantematöz hastalığa neden olurlar (Azap, 2006).

*S. aureus* suşunun kromozomu, *tst* ve immunitiyi tetikleyici potansiyeldeki diğer süper antijen genlerini içermiyorsa, bu suş yalnızca burunda kolonizasyona ya da cildin yüzeysel yara enfeksiyonuna neden olur (Azap, 2006).

### 2.18.2. Kemoterapi Etkinliğinin Saptanması

*S. aureus* bakterisi, diğer organizmalara göre antimikrobiyal direnç genleri kazanma açısından en elverişli türdür. Bununla ilgili gerçekler, 1944'te penisilinin klinikte yaygın bir şekilde kullanımından sonra ilk penisilin dirençli *S.aureus* suşu izole edildiğinde ve 1961'de metisilin kullanımına başlandıktan 1 yıl sonra MRSA suşlarının ortaya çıkmasıyla gösterilmiştir (Azap, 2006).

*mecA* geni barındıran Stafilokokal kaset kromozomu *mec(SCCmec)*, kromozomal replikasyon orjinine (*oriC*) yakın olarak özgün bağlanma bölgesine (*attB<sub>scc</sub>*) anlık entegrasyon yaparak *S. aureus*'u MRSA'ya çevirip mikroorganizmayı beta-laktam ajanlara karşı dirençli duruma getirmiştir (Azap, 2006).

Virulans genleri gibi antimikrobiyal direnç genleri de *S. aureus*'a lateral genetik transfer ile geçer. Virulans ilişkili genler, kromozomun değişik yerlerinde tek bir gen olarak bulunabildiği gibi, pIs geninde kümeler halinde de bulunabilirler. Diğerleri de bakteriyofajların entegre kopyalarında mevcuttur (Azap, 2006).

MRSA suşlarındaki antimikrobiyal direnç profilleri, SCCmec (birçok SCCmec tipinin, farklı antimikrobiyal direnç profili vardır) veya plazmidlerde tanımlı olan direnç genlerinin saptanmasıyla değerlendirilir (Azap, 2006).

### **2.18.3. Genomik Bilgilerden Faydalanılarak Tiplendirme Metodları**

Son 40 yılda, Dünya genelinde pek çok MRSA kaynaklı infeksiyon gözlemlenmiştir. Küme veya zincir halindeki *S. aureus* klinik suşlarını tiplendirmek ve sınıflandırma amacıyla birçok moleküler tiplendirme yöntemi, başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bunlar; ribo-tiplendirme, Darbeli Alan Jel Elektrofrezisi (Pulsed-Field Gel Electrophoresis, PFGE) ve Çoğaltılmış Parça Uzunluğu Polimorfizmi (Amplified Fragment Length Polimorfizm, AFLP) yöntemleridir. Bu metotlar, farklı gruptaki iki suşun evrimsel ilişkileri hakkında yeterli bilgi sağlamamaktadır (Azap, 2006).

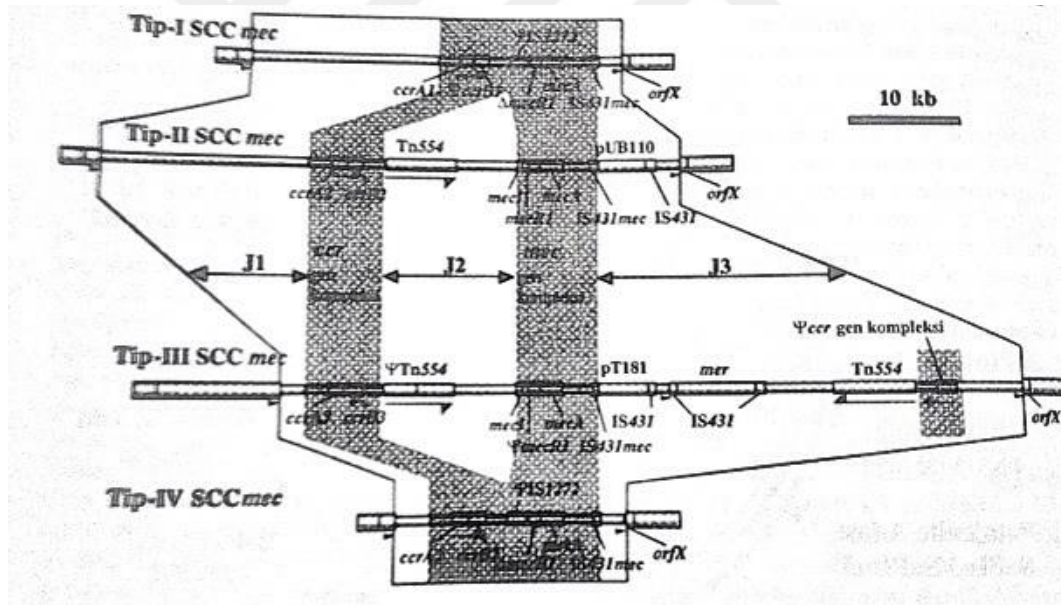
PFGE band paternleri, belli bir süre içinde, hastanede değişik MRSA suşlarının sebep olduğu çapraz-infeksiyonların belirlenmesi ve takip edilmesi açısından faydası olsa bile genetik içerikleri açık olmayan, bir düzineden fazla sayıda DNA bandı içermektedir. Dolayısıyla PFGE bandları bilinmemekte ve yeterli biyolojik veri ortaya çıkaramamaktadır (Azap, 2006).

Fakat genomik teknikleri ile iki farklı suşun genetik ya da evrimsel ilişkilerini araştırarak virulansının derecesini, antimikrobiyal direnç spektrumunu ve doku tropizmi değil, evrimsel rotaları da tahmin edilebilir. Epidemiyoloji, evrimsel yaklaşıma dayandığı için MRSA açısından özel bir anlam taşımaktadır. SCCmec kromozomun özgün bir alanına entegre olup, MSSA'yı MRSA'ya dönüştürdüğü için tüm MRSA suşları, iki genotipin kombinasyonu olan eski MRSA klonlarının izini sürebilir. Bu şekilde, ilk MRSA'nın genotipini anlayarak bundan gelişen MRSA suşlarını klonotipler olarak tanımlayabilmemiz mümkün olur (Azap, 2006).



#### 2.18.4. SCCmec Tiplendirmesi

Dünya'nın çeşitli hastanelerine yayılmış olan MRSA şuşları (H-MRSA) arasında 5 klonotip tanımlıdır. Bunlar, SCCmec'in 3 farklı tipi ve 3 farklı genetik geçmişin klonlanması sonucu tanımlanmıştır. Her tip, SCCmec'in entegrasyonu ve alıcı kromozomdan kesilip çıkarılmasını sağlayan 3 farklı kaset kromozom rekombinaz (*ccr*) A ve B genlerinden (*ccr*-gen kompleksi) birinin hakimiyeti ile karakterizedir. *mec* gen kompleksi olarak nitelendirilmiş olan *mecA* geni çevresindeki alanın genetik organizasyonu, 2 sınıf halindedir: A sınıfı "mecI-mecR1-mecA-IS431" ve B sınıfı " $\psi$ IS1272- $\Delta$ mecR1-mecA-IS431" yapısındadır. A.B.D ve Avustralya'da izole edilmiş olan toplum kökenli MRSA (C-MRSA) suşlarına entegre olan yeni dördüncü SCCmec tipi, yakın dönemde ortaya çıkmıştır. Tip IV SCCmec, tip 2 *ccr* gen kompleksleri ve B sınıfı *mec* gen kompleksleri ile karakterize durumdadır (Azap, 2006).



Şekil 10. SCCmec'in Yapısı (Azap, 2006).

Moleküler evrim açısından bakıldığında; Tip IV SCCmec'in, Tip I ve Tip II SCCmec elementlerinde moleküller arası aktarımla meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir. C-MRSA'da sık görülen yeni SCCmec'in keşfi, H-MRSA ve C-MRSA'nın evrimsel açıdan bağımsız oldukları şeklinde güçlü bir iddia koymaktadır. SCCmec'in entegre olduğu kromozomların tiplendirilmesinde birçok metod kullanılabilir. Şekildeki gibi rRNA operonları SCCmec'in entegrasyon alanının

(*attB<sub>scc</sub>*) uzağında konumlanır. Bu yüzden ribotiplendirme, herhangi bir tipteki *SCC<sub>mec</sub>* elementi entegrasyonunun sebep olduğu büyüklük farkı ya da diziden etkilenmemektedir. Bu bakımdan; PFGE, *SCC<sub>mec</sub>* entegrasyonunun alıcısı olarak belirtilmiş olan orjinal MSSA kromozomunun genotipini belirlemede, ribotiplendirmeye nazaran yetersiz kalmaktadır. Tüm tiplendirme metodlarında, sık olarak kullanılan band paternlerinin görsel karşılaştırmasına dayanan bir dezavantaj vardır ve bu ribotiplendirmede de mevcuttur. Multi Lokus Sekans Tipleme (Multiple-Locus Sequence Typing, MLST) daha uygun bir tiplendirme metodudur. Bu metot, ribotiplendirmeye göre daha fazla zaman, ekipman ve efor gerektirse de evrimsel ata suşların tanımlanmasında daha fazla etkilidir (Azap, 2006).

#### **2.18.5. C-MRSA'daki Yeni *SCC<sub>mec</sub>* Keşfinin Önemi**

Yukarıda belirtilen klonotiplendirme metodu kullanıldığında, geçmişteki H-MRSA suşlarının çoğu; I-A, II-A, II-B, II-C ya da III-A (Roma rakamları, *SCC<sub>mec</sub>* tiplerini, büyük harf ise izolatin tipini gösterir) gibi 5 MRSA klonotipinden birinin soyu olarak tanımlanmıştır. Bu klonlar, son 40 yıldır bağımsız şekilde ortaya çıkmıştır. C-MRSA'nın genetik geçmişinde, suşların çoğunda Tip IV *SCC<sub>mec</sub>* mevcut olsa bile, önceden bilinenden daha büyük genetik çeşitlilik olduğu görülmektedir. C-MRSA'daki bu heterojenlik, farklı toplum kökenli *S. aureus* suşlarından geliştiklerini gösterir. Yapılan bu gözlem, aynı zamanda Tip IV *SCC<sub>mec</sub>*'in, toplumda MSSA'dan MRSA'ya dönüşümdeki kritik önemini de gösterir. Tip IV *SCC<sub>mec</sub>* sadece C-MRSA suşlarının farklı kromozom tiplerine entegre olmakla kalmaz; daha da önemlisi diğer Stafilokok türleri arasında da yayılmaktadır. Bu durum, *SCC<sub>mec</sub>*'in *mecA*'yı bir Stafilokoktan diğerine ilettiğini açıkça gösterir. Bu da C-MRSA suşlarının H-MRSA suşlarından bağımsız şekilde meydana geldiğini ve halen de toplumda ayrı MRSA bağlantıları olarak H-MRSA'dan gelişmekte oldukları hipotezini kurmaya yönelmektedir (Azap, 2006).

Yüksek dozda çeşitli antimikrobiyal ajanların etkisinde kalmak hastanelerde bulunan suşlar için temel seçici etkiyi sağlarken; insanların normal florasını oluşturmak için birçok türün birbiriyle yarış halinde olması, toplum kökenli suşlar için ilaç direncindeki basit çeşitlilikten daha büyük bir etki oluşturmaktadır. Bu da H-MRSA suşlarının çeşitli antibiyotiklere dirençli olmasını, C-MRSA suşlarının da

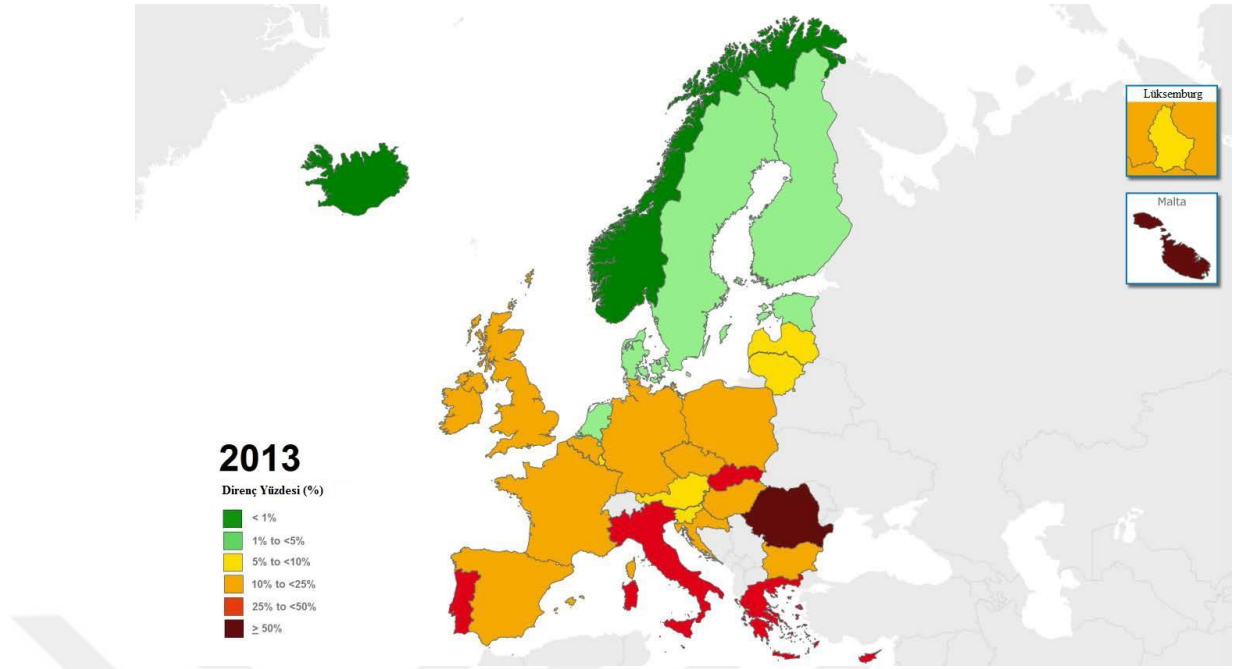
beta-laktam dışındaki ajanlara duyarlı kalmalarını açıklamaktadır. İlaç duyarlılıklarındaki bu fark, SCCmec'in yapısına yansır (Azap, 2006).

## 2.19. MRSA Epidemiyolojisi

İngiltere'de, 1961 yılında izole edilen ilk MRSA suşu, Tip I SCCmec içermektedir. Bu klon, bugün 'Archaic klonu' olarak bilinmektedir ve 1960'larda tüm Dünyaya yayılmıştır. 1982'de, Tip II SCCmec taşıyan N315 suşunun izolasyonu Japonya'da yapılmıştır. Bu klon ise 'New York - Japonya klonudur' ve tüm Dünyada yaygın bir şekilde bulunur. Üç yıl sonra Tip III SCCmec taşıyan 85/2082 isimli suş Yeni Zelanda'da tanımlanmıştır. 1990'lı yıllarda, Tip IV SCCmec taşıyan klonlar gözlemlenmeye başlanmıştır. Tip V SCCmec ise ilk kez Avustralya'da, 2004'te WIS olarak isimlendirilen izolatta bulunmuştur. Bunu takip eden süreçte ise Tip VI, VII, VIII, IX, X, XI SCCmec tanımlamaları yapılmıştır (Sancak, 2012).

Avrupa Antimikrobiyal Direnç Gözetim Merkezi'nin (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) 2008 yılı verilerine göre; Avrupa'da ülkelere göre MRSA oranları farklılık göstermektedir. Lüksemburg, Slovenya ve Avusturya'da MRSA direnci <math><10\%</math>, Fransa, Belçika, Çekoslovakya, Macaristan, Almanya, İsviçre ve Polonya'da direnç %10-25, Hırvatistan, İngiltere, İtalya, İrlanda, Kıbrıs, Romanya, Bulgaristan, İspanya, Yunanistan ve Türkiye'de direnç >math>25\%</math> olarak saptanmıştır. Portekiz ve Malta'da ise bu oran %50'dir. İsveç, Danimarka ve Hollanda başta olmak üzere Kuzey Avrupa ülkelerinde MRSA prevalansı >math>2\%</math>dir. Son yıllarda Avusturya, İngiltere, Fransa, Yunanistan ve İrlanda gibi Avrupa ülkelerinde hastane kaynaklı MRSA prevalansında düşüş görülmüştür fakat diğer Avrupa ülkelerinde direnç oranları yaklaşık olarak aynı kalmıştır (Sancak, 2012).

Çin'de ve Afrika'daki ülkelerde, %25-50 oranında direnç saptanmıştır. Bazı Asya ülkeleri ve Amerika'da, bu oran %50'lerdedir. Özellikle Sri Lanka (%86.5), Güney Kore (%77.6), Vietnam (%74.1), Tayvan (%65), Tayland (%57) ve Hong Kong (%56.8) olmak üzere, Doğu Asya ülkelerinde yüksek oranda metisilin direncine rastlanmaktadır (Sancak, 2012).



**Şekil 11.** EARSS 2013 Verilerine göre, Avrupa’da MRSA Verileri [European Centre for Disease Prevention and Control, (ECDC). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union, 10 Şubat 2015].

ARMed çalışmasından edinilen 2003-2005 verilere göre; *S. aureus*’un kan izolatlarında metisilin direnç oranı, sırasıyla %43 - %40 - %35 olarak saptanmıştır. Antibakteriyel Gözetim Programı (SENTRY) çalışmasında; Türkiye’de MRSA görülme oranı %30.9 olduğu belirtilmiştir (Sancak, 2012).

Klonal kompleks CC5 ve CC8, tüm Dünyada en sık saptanan klonlardır. Bu klonlarda, birçok sekans tipi (ST) bulunur. Dünya genelinde, farklı ülke ve farklı bölgelerde, birbirinden farklı ST’ler görülmektedir. A.B.D ve İngiltere’de, CC30-ST36 yaygındır. CC45, A.B.D ve Avrupa ülkelerinde; CC22, CC8 ve CC5 Asya’da en sık rastlanan MRSA klonlarıdır. Latin Amerika’da CC5(ST5), CC30 ve CC8 (ST239) MRSA klonları saptanmıştır. Türkiye’de ise ST239 klonu hakimdir (Sancak, 2012).

1990’lı yıllardan itibaren, hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) infeksiyonlarının yanı sıra toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) infeksiyonları da görülmeye başlanmıştır. TK-MRSA, ilk defa 1982’de Saravolatz ve arkadaşları tarafından, intravenöz ilaç kullanıcısı olanlarda tanımlanmıştır. 1993 yılında, Udo ve arkadaşları, Batı Avustralya yerlilerinde tanımlamışlardır. 1997-1999 yılları arasında,

Kuzey Dakota ve Minnesota'da olmak üzere, A.B.D'de 4 sağlıklı çocukta TK-MRSA izole edilmesi, tüm dikkatlerin TK-MRSA üzerine çekilmesine neden olmuştur. Bu çocuklarda saptanan bakteriyemi, septik şok, septik artrit ve nekrotizan pnömoni gibi ciddi infeksiyonlar, ölümle sonuçlanmıştır. Son yıllarda Amerika'da, TK-MRSA infeksiyonlarında ciddi artışlar gözlemlenmiştir. Avrupa'da TK-MRSA oranı halen düşüktür. Ancak İsveç ve Danimarka gibi ülkelerde tüm MRSA'lar içindeki TK-MRSA'ların oranı artarak %29-56 gibi bir yüksek seviyelere ulaşmıştır. Prevalans, çocuklarda erişkinlere göre daha fazladır (Sancak, 2012).

TK-MRSA'ların moleküler mikrobiyolojisi HK-MRSA'lardan oldukça farklıdır. HK-MRSA'larda genel olarak Tip I, II ya da III SCC*mec* bulunmaktadır. TK-MRSA izolatlarında da Tip IV ve Tip V SCC*mec* yüksek oranda bulunur. Ancak TK-MRSA'larda, düşük oranlarda (<%5) Tip I, II ve III SCC*mec* tespit edilmiştir. HK-MRSA izolatlarında ise Tip IV SCC*mec*'e nadir de olsa rastlanabilir. Sonuç olarak, Tip IV SCC*mec* bulunması TK-MRSA için bir gösterge olarak kabul edilmemektedir (Sancak, 2012).

## 2.20. Kültür Yöntemleri

Metisilin direncinin saptanması için çeşitli ticari kromojenik besiyerleri geliştirilmiştir. Kromojenik besiyerleri, bulunması istenen mikroorganizmadaki enzimlerin kromojenik substratlarını içermektedir. Böylece mikroorganizma, bu substratı kullandığında, renkli kolonilerin oluşması sağlanır. Kromojenik besiyerleri, diğer konvansiyonel besiyerlerine nazaran etken olan patojenlerin daha kısa sürede saptanmasını sağlar ve karışık kültürden ayırmada daha etkilidir. Bu besiyerlerinin maliyeti daha fazladır ancak bakteri tanımlanması için ek test ihtiyacını azaltır ve zamandan tasarruf ettirir. Bu özelliklerinden dolayı kromojenik besiyerlerinin kullanımı, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında gün geçtikçe daha da yaygınlaşmaktadır (Özen ve ark., 2011).

### 2.20.1. ChromID™ MRSA / ChromID™ *S. aureus*

**Tablo 2.** Kromojenik Besiyeri İçeriği (Chromagar MRSA, 15 Şubat 2015)

İçerik	Gr / L
Agar	15.0
Pepton ve et ekstraktı	40.0
Tuzlar	25.0
Kromojenik karışım	2.5
<b>TOPLAM</b>	<b>82.5</b>

Ayrıca *Brilliance* MRSA 2 AGAR, *Contrast™* MRSA Broth, *HardyCHROM™* MRSA, *Spectra™* MRSA, *chromID™* MRSA SMART, *Oxoid* Denim Blue Agar Chromogenic Medium for MRSA Screening, *HiCrome MeReSa* Agar Base ve *BBL™ CHROMagar™* MRSA II besiyerieri de kullanılmaktadır.

### 2.21. Moleküler Yöntemler

Hastalarda dirençli suşların tespitinin, hem hastanın iyileşme sürecini etkilemesi, hem de tedavi maliyetinde önemli bir yer tutması, bu tür etkenlerin erken tespitini önemli duruma getirmiştir. Klasik yöntemlerin yanı sıra moleküler temelli yöntemlerin de geliştirilmesi, bu etkenlerin birkaç saat içerisinde tespit edilip gerekli önlemlerin uygulanması için son derece önemli hale gelmiştir (Bozdoğan, 2012).

Günümüzde geliştirilen ve bir kısmı kullanıma girmiş olan moleküler sistemler ve çabuk tanı yöntemleri, standardizasyon yanında, çabuk sonuç verme özellikleriyle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında daha sıklıkla rastlayacağımız yöntemler olma yolundadır (Bozdoğan, 2012).

Türkiye’deki araştırmalarda en çok kullanılan moleküler tanılama yöntemleri; PFGE, PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ve 16S rDNA dizilim analizidir (Çetinkaya, 2012).

### **2.21.1. PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis - Darbeli alan Jel Elektroforezi)**

Geleneksel olarak yapılan jel elektroforez yöntemleri, çalışılacak olan DNA örneklerinin katı matrikse (agaroz veya poliakrilamid) yerleştirilmesi ve jeldeki moleküllerin statik elektrik alanda hareket ettirilmesidir. Jelde bulunan DNA molekülleri, bu elektrik alanda uzayarak hizaya girer ve anoda doğru ilerler. Buna 'sürünme' denilmektedir. Standart yöntemli elektroforezde; 20 kb'dan büyük DNA molekülleri, jeldeki elektrik alanda aynı hareketliliğe sahip olduğundan moleküller arasındaki fark görülememektedir. Bunun çözümü için ilk girişimler, düşük yoğunluktaki agaroz jel ve düşük voltaj farkının kullanılması ile olmuştur ki bu koşullarda bile büyük DNA'ların ayrılması zordur (Çetinkaya, 2012).

Büyük DNA molekülünün çok kırılğan ve vizkozitesinin de yüksek olmasından dolayı pipetlenmesi de zordur. Bu nedenle DNA'nın PFGE için hazırlanması, standart olarak yapılan DNA hazırlama yöntemlerine göre biraz daha farklıdır. İlk olarak kromozomal DNA, agaroz dolguların içine gömülür. Bu dolgular, proteinlerin sindirilip geriye yalnızca DNA moleküllerinin kalması için enzimlerle muamele edilir. Ardından bu dolgular, belirli ölçülerde kesilir ve restriksiyon enzimleriyle muamele edildikten sonra jeldeki küçük kuyulara aktarılarak agarozla buldukları konuma sabitlenir (Çetinkaya, 2012).

Jelde PFGE kullanılırken uygun kurulumun olabilmesi için önemli birkaç parametre vardır. Daha büyük DNA moleküllerinin jelde düzgün ilerleyebilmesi için daha düşük voltaj farkı gerekmektedir. Ayrıca darbeli alan agarozunun koşturma süresi daha az olduğu için büyük moleküller için daha uygundur. Sıcaklık da DNA'nın jeldeki hareketliliğini etkileyen bir diğer faktördür (Çetinkaya, 2012).

### **2.21.2. MLST (Multi-Lokus Sequence Typing, Çoklu Lokus Dizilim Tiplendirmesi)**

Bakterilerin mutasyona uğramayan genlerindeki farklı yapıların listelenmesi, Çoklu-Lokus Enzim Elektroforezi (Multi-Locus Enzyme Electrophoresis, MLEE) yöntemi kullanılarak yapılmıştır. MLEE'nin küresel bakteri epidemiyolojisinde önemli bir rolü olsa da teknik olarak elverişsizdir ve rutin araştırmalara adaptasyonu

sağlanamamıştır. Ayrıca farklı laboratuvarlarda elde edilen sonuçların karşılaştırılması da oldukça zordur. MLST ile korunmakta olan çoklu gen lokuslarındaki farkın tanımlanması, gen kesitlerinde bulunan nükleotit dizilimlerinin saptanmasıyla mümkündür. Nükleotid diziliminin saptanmasının avantajları ise sonuçları kolay bir şekilde onaylanabilir, elektronik olarak paylaşılabilir ve saklanabilir olmasıdır (Çetinkaya, 2012).

MLST için kullanılacak örnekler, sadece uygun ambalaj içinde taşınabilen DNA dizileri ya da ölü hücre süspansiyonudur. Diğer avantajı, hazırlanan örneklerin laboratuvarlar arasında gönderiminin yapılabilir olmasıdır. Primer dizilimleri ve protokoller, elektronik olarak dağıtılabilir ve seçilen MLST parametreleri kolay bir şekilde otomatize edilebilir. MLST, korunan 7 temel gendeki belli kısımların kullanılmasıyla bakteri izolatlarının tanımlanması yapılan güvenilir bir yöntemdir. Yeni bir MLST sistemi düzenlemesinin 3 yolu vardır: Karakterize edilecek olan genetik lokusların seçimi, gen yükseltilmesi ile nükleotid dizilimlerinin tespiti için primerlerin dizayn edilmesi, başlangıç değerlendirmesinde kullanılacak olan izolatların seçimidir (Çetinkaya, 2012).

### **2.21.3. 16S rDNA Dizilim Analizi**

Woese (1987) ile Woese ve arkadaşları (1987), yaşam formlarının filogenetik ilişkisinin, genetik şifrenin değişmeyen bir bölgesiyle kıyaslanabilir olduğunu saptamıştır. Bu alan, bakteriler için 5S, 16S (küçük alt birim) ve 23S rRNA'yı şifreleyen genlerden oluşmaktadır. Bakterilerdeki taksonomik çalışmalarda, en çok kullanılan DNA parçası, 16S rRNA genidir. 16S geni, bakteriler dışında ökaryotların 18S geni ve arkebakterilerin 16S rRNA geni ile de karşılaştırılabilir (Çetinkaya, 2012).

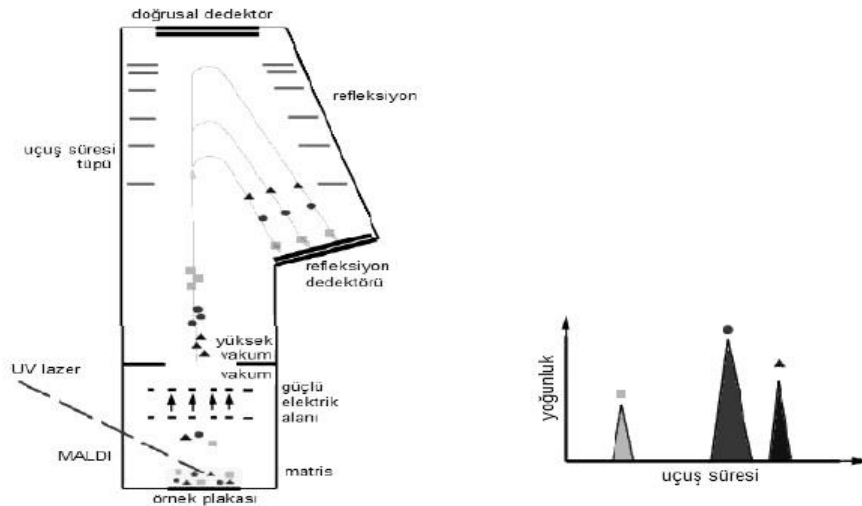
16S rDNA genindeki değişim oranı, net olarak bilinmese de organizmalar arasındaki bağlantıyı ve evrimsel mesafeyi göstermektedir. Ayrıca 16S rDNA, antimikrobiyal bazı kimyasallara duyarlı olduklarından bu gende oluşan mutasyonlar, organizmanın kimyasallara duyarlılığını etkileyebilir ve antimikrobiyal ajanlara fenotipik direnç, bu gen dizilimi sayesinde fark edilir. Bu gen, tüm bakterilerde bulunur ve bakteriler arasındaki ilişkileri belirler (Çetinkaya, 2012).



#### 2.21.4. MALDI - TOF (Matriks Assisted Laser Desorption / Ionizasyon - Time of Flight, Matriks Destekli Lazer Desorpsiyonu / İyonizasyonu - Uçuş Süresi)

MALDI; şekerler, proteinler ve peptitler gibi biyomoleküllerin ve eski iyonizasyon yöntemleriyle parçalanmaya eğilimi olan polimerler, dendrimerler gibi büyük organik moleküllerin analizine imkan sunan, kütle spektrometresinde kullanılan hassas bir tekniktir. Bu yöntem, daha az yüklü iyonların oluşmasına neden olur; ancak hem hassasiyet, hem de üretilen iyonlar açısından en çok elektrosprey iyonizasyonuna benzer. Lazer ışınması ile iyonizasyon yapılması için genel olarak nitrojen lazer kullanılmaktadır. Lazer ışınmasının biyomoleküle doğrudan vereceği zararın engellenmesi, buharlaşma ve iyonlaşma, matriksle ağılanır (Çetinkaya, 2012).

Spektrumlar, mikroorganizmaların tanımlanması için kullanılmaktadır. İncelemesi yapılacak olan mikroorganizmanın kolonisi, doğrudan hedef noktasının üstüne yayılır ve matriksle kaplanır. Oluşan kütle spektrumları, yazılımla incelenmesinin ardından, kayıtlı olan profiller ile karşılaştırması yapılır. Türlerin bu teknikte tanımlanmasının yapılması, günümüzde kullanılan standart biyokimyasal ve immunolojik yöntemlere göre, daha ucuz ve güvenilir olmasından dolayıdır (Çetinkaya, 2012).



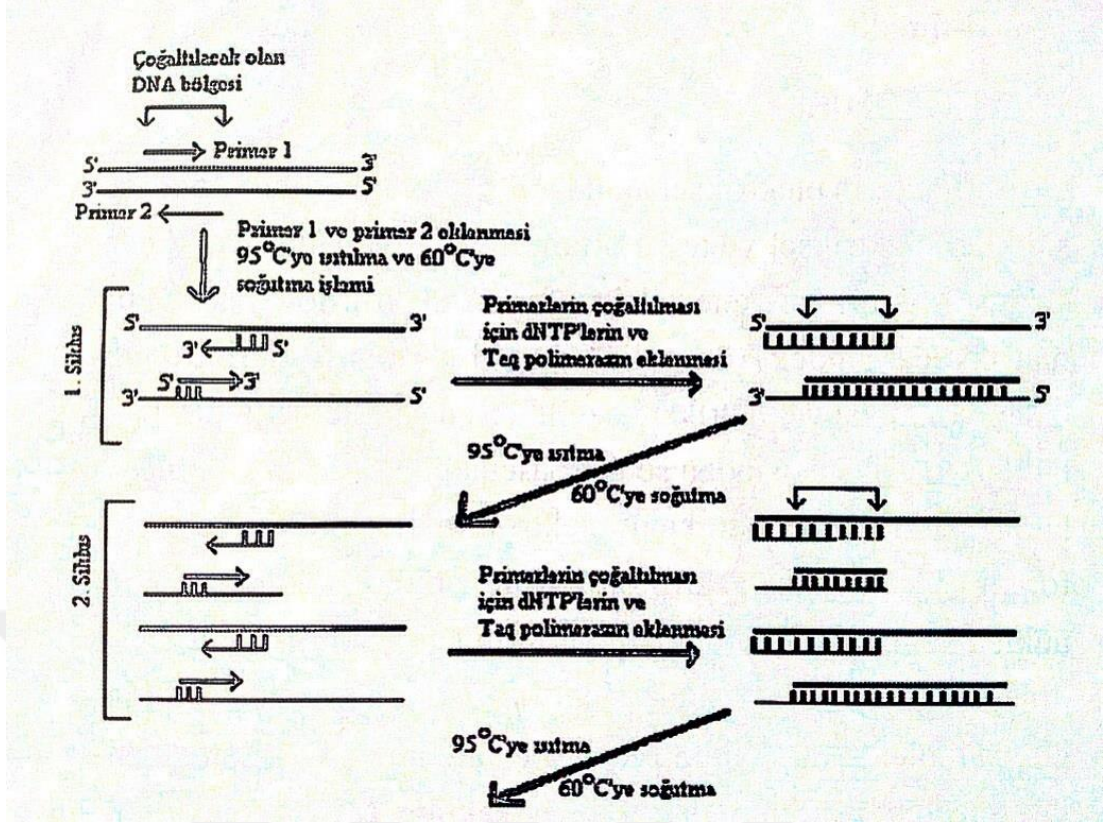
Şekil 12. MALDI - TOF Yönteminin Şekilsel Anlatımı (Çetinkaya, 2012).

### 2.21.5. PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Fungus, bakteri, virus, protozoon ve parazit gibi hastalık etkenlerinin hedef nükleotit zincirlerinin, primerler ile ısıya dayanıklı enzimler kullanarak laboratuvarda çoğalmasını sağlayan, güvenilir ve özgün bir yöntemdir. Çalışılan genetik materyal, çok az miktarda ve birçok alakasız DNA molekülü arasında olsa dahi çoğaltılabilir, homojen bir DNA molekülü haline getirilebilir ve böylece kolayca tanımlaması yapılabilir (Çetinkaya, 2012).

**Tablo 3.** PCR Yönteminin Avantajları ve Dezavantajları (Çetinkaya, 2012).

Avantajlar	Dezavantajlar
Özgün ve hızlıdır.	Ortamda bulunan istenmeyen DNA'nın primer ile ortak dizilimde olma riski bulunmaktadır.
Miktarı az, kurumuş ya da eskimiş DNA bulunan örnekler dahi uygulanabilir.	Deneyimli personel gerekmektedir.
Saptanması zor toksinlerin, toksin oluşturan faktörlerin, bakteri alt tiplerinin ve laboratuvar ortamında üretilmesi zor virüslerin teşhis edilmesi için uygundur.	Malzemeleri ve cihazı pahalıdır.
Antibakteriyel dirence sahip bakterilerin tespitine uygundur.	
Epidemiyolojik çalışmalardan, babalık testine ve popülasyon genetiğine kadar geniş bir kullanım alanı vardır.	



Şekil 13. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Aybay, 1999).

#### 2.21.6. Real - Time PCR (Gerçek zamanlı-PCR, RT-PCR)

mRNA veya DNA örneklerinin çoğaltılmasını ve ürünlerinin miktarını tek bir tüpte saptayabilen bir yöntemdir. Floresan ışımaya tekniklerinin moleküler genetik yöntemlerde kullanımına başlanmasıyla beraber, PCR geliştirilerek oluşturulan bu teknik ile gen çalışmaları hız kazanmıştır. PCR çoğaltımını görünür duruma ve izlenebilir (monitorize) hale getirebilen floresan işaretli prob ve boyaların kullanıldığı, floresanın oluşan DNA ile doğru orantılı şekilde arttığı bir çalışma yöntemi olmasından dolayı 'Sayımsal Gerçek Zamanlı - Polimer Zincir Reaksiyonu (RT-PZR)', 'Floresan Sayımsal RT-PZR', 'İzlenebilir Polimeraz Zincirleme Tepkimesi' gibi farklı isimlerle de tanımlanmaktadır (Günel ve Aydın, 2009).

## 2.21.7. Ticari RT-PCR Yöntemleri

### 2.21.7.1. Xpert MRSA/SA, Xpert MRSA/SSTI, Xpert MRSA/BC, Xpert SA Nasal Complete (CEPHEID)

Cepheid firmasının geliştirdiği bu yöntem, RT-PCR temellidir. Toplam işlemin ve sonuç alınmasının yaklaşık 50 dakika sürmesinden dolayı FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanan moleküler testler arasında, en kısa sürede sonuç veren yöntemdir. FDA tarafından; burun kolonizasyonu saptanması, pozitif kan kültüründe ve deri yumuşak doku infeksiyonlarında MRSA varlığının tespit edilmesi için geliştirilen yöntemler onaylanmıştır. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından direkt olarak alınan örneklerin çalışılmasıyla (silgiç ile) sonuç vermektedir. Gene Xpert sistemi, örneğin hazırlanması, nükleik asit ekstraksiyonu, hedef genin tespiti için RT-PCR reaksiyonlarını tek kullanımlık ve tek örnek için hazırlanmış kartuş içinde gerçekleştirir. Örneğin; konulmasından sonra hiçbir işlem için herhangi bir müdahale gerektirmez. Odalardan meydana gelen kartuş içinde verilen örneğin, farklı odalara geçerek reaksiyonların gerçekleşmesi için kartuş rotasyonlara tabi tutulur. Örnek izole edilip, PCR inhibitörleri temizlenir ve örnek ultra-sonikasyonla lize edilir. Daha sonra PCR reaktifleriyle birleştirilerek reaksiyon tüpüne aktarılır. Burada RT-PCR işlemi gerçekleştirilir. Xpert MRSA/SA SSTI kartuşu; *spa*, *mecA* ve kromozomdaki *attB* bölgesi olmak üzere, 3 bölgeyi çoğaltmaktadır (Bozdoğan, 2012).

### 2.21.7.2. BD GENE OHM MRSA Assay (Eski adı IDI-MRSA)

FDA tarafından burunda MRSA taşıyıcılığının tespiti için onaylanan bir diğer testi de BecktonDickinson (BD) firması geliştirmiştir. RT-PCR yöntemiyle DNA amplifikasyon prensibine göre çalışan bu yöntemde; *S. aureus* suşlarına özgü bir gen olan *orfX* geni ile *SCCmec* (*Staphylococcus* cassette chromosome) taşınabilir elemanın birleştiği bölgeden, bir DNA fragmanı çoğaltılır. Hastanın burun çukurundan alınan örnekteki bakteriler, kültür ihtiyacı olmadan liz solüsyonu ile parçalanır ve elde edilen DNA, RT-PCR amplifikasyonu için kullanılır. Yeni bir liz solüsyonu eklenmesiyle, bu yöntemdeki örnek hazırlama aşamaları daha basitleşmiş olup, iyi seviyede hassasiyet elde edilmiştir. Yeni liz solüsyonuna eklenen

akromopeptidaz (*achromopeptidase*) enziminden dolayı yöntem, BD GeneOhm MRSA ACP Assay adını almıştır (Bozdoğan, 2012).

### **2.21.7.3. LightCycler MRSA Advanced Test**

Roche firmasının geliştirdiği MRSA erken tanı yöntemi, FDA tarafından onaylanmıştır. RT-PCR prensibine dayanan bu yöntemde; bakteri duvarının mekanik yöntemlerle parçalanması ve DNA saflaştırılmasıyla beraber, hedef DNA'nın RT-PCR yöntemiyle çoğaltılması ve spesifik bir prob ile hibridizasyonu sayesinde saptanması esastır. Bu yöntem, *SCCmec* ile *orfX*'in sağ birleşme bölgesinin saptanmasını amaç edinmiştir (Bozdoğan, 2012).

## **2.22. Mental Retardasyon**

### **2.22.1. Tanımı**

Amerikan Mental Yetersizlik Derneği'nin (American Association on Mental Deficiency, AAMD) kabul ettiği tanıma göre mental retardasyon; gelişim sürecinde ortaya çıkan uyumsuz davranışlardaki yetersizlikle birlikte, genel zeka fonksiyonunda da önemli derecede ortalamanın altında olma olarak tanımlanmaktadır (Ün ve ark., 2001). Çocukluk döneminde başlayan, zeka eksilmesiyle belirlenen ve en yaygın gelişimsel bozukluk olarak isimlendirilen özel bir işlevsel durumdur. Klinisyenler, küçük çocuklardaki mental retardasyonu sıklıkla atlarlar. Bu durum, ayrı bir bulgu olarak, bir sendromun veya daha geniş bozukluğun bir parçası şeklinde nüfusun %2-3'ünde bulunmaktadır. (Armatas, 2009).

### **2.22.2. Tanımlar**

Mental retardasyonlu bireylerin sayı ve yaygınlığı üzerindeki etkisinden kaynaklı olarak kesin ve tutarlı bir tanımını yapmak, oldukça hassas bir konudur. Fakat bu kadar önemli olmasına rağmen mental retardasyonun tanımı, daima araştırma çalışmalarının ve hizmet kurumlarının zıttında ya da aynı doğrultuda bir tarifi yapılmaktadır. Tanımların bazıları, bu bireyleri sınıflandırırken sadece IQ sayılarına güvenirken, diğerleri de sınıflandırmada sadece uyumlu davranışlara ve başka bir grup da hem IQ, hem de uyum becerilerindeki ölçümleri dikkate alırlar.

Pek çok çalışmada ise epidemiyoloji ya da şiddeti (hafif, orta, ağır) gibi geniş kategorilere ayırmaktadırlar (Armatas, 2009).

Amerikan Zeka ve Gelişimsel Yeteneksizlik Derneği (AAIDD) ise mental retardasyonu; hem adaptasyon davranışları, hem de zekai fonksiyonlarda önemli kısıtlamalar şeklinde tanımlamıştır. Bu yeteneksizlik, 18 yaşının altında başlamaktadır. Amerikan Mental Retardasyon Derneği'ne (American Association Mental Retardation, AAMR) göre ise mental retardasyon için 3 teşhis kriteri vardır: Ortalamanın altında zihinsel işlev (IQ<70), uyumsal işlevlerde bozukluk ve 18 yaş altında başlangıç olarak sıralanır (Armatas, 2009).

### **2.22.3. Mental Retardasyon Sebepleri - Etiyoloji**

Nüfusun yaklaşık olarak %3'ünde, 70'ten düşük bir IQ vardır ki bunlarda tüm vakaların yarısından az bir miktarında, mental retardasyon için bir neden bulunabilir. Hafif mental retardasyon yaygınlığı %3 iken, şiddetli mental retardasyon yaygınlığı ise %0.3'tür (Armatas, 2009).

Birçok genetik, çevresel veya çoklu etkenler, mental retardasyona neden olabilir. Ayrıca yetersiz beslenme, yoksulluk, annenin ilaç ve alkol kullanması gibi davranışlara ek olarak motive edicilerden yoksun olmasının mental retardasyona neden olduğuna inanılmaktadır. Maalesef vakaların yaklaşık %30-50 arasındaki kısmının etiyolojisi saptanamamıştır. Sanayileşmiş ülkelerde en yaygın mental retardasyon sebebi, fetal (cenin) alkol sendromudur ve 100 doğumda 1 rastlama oranı bulunmaktadır. İkinci bir sebep ise Down Sendromu'dur (trizomi 21) ve oranı 800-1000 doğumda 1'dir (Armatas, 2009).

#### **2.22.3.1. Genetik Koşullar**

Birçok tekli gen bozuklukları da mental retardasyon ile sonuçlanmaktadır. Bunların çoğu, tipik olmayan veya dismorfik fiziksel özelliklerle ilişkili durumdadır. Bu durumlar; kırılgen X sendromu, nörofibromatozis, tuberoskleroz, Cornelia de Lange's Sendromu ve Noonan's Sendromunu kapsamaktadır (Armatas, 2009).

Hastaların 1/4'ü kadarı, saptanabilen bir kromozom anormalliğine sahiptir. Down Sendromlu çocuklar, genel olarak belirgin fiziksel özelliğe sahip olsalar da Klinefelter's Sendromu gibi diğer kromozomal anormallikleriyle ilişkili özellikler, hekimler ya da aile fertleri için onlar kadar belirgin olmayabilir. Diğer çocuklar belirli kromozomların dublikasyonu ya da delesyonunu taşıyabilirler ama bu durum, nadiren bildirilmektedir. Bu yüzden, fenotip halen saptanamamıştır. Bazı kromozomal anormallikler ise bir ebeveynden geçmiştir ancak çoğu da yeniden oluşmuştur (Armatas, 2009).

#### **2.22.3.2. Prenatal (Doğum Öncesi) Problemler**

Cenin, anne karnında uygun gelişmediğinde, mental yetersizlik oluşur. Ayrıca bu sebepler içinde sitomegalovirus, uçuk, toksoplazma, tedavi edilmemiş maternal fetilketonüri (PKU), ilk 3 ayda uzun annelik dönemi ateşi, antikonvülzanlara veya alkole maruz kalma da sayılabilir. Bunların dışında prematüre komplikasyonları, özellikle de son derece düşük ağırlıkta doğumu gerçekleştiren bebeklerde veya doğum sonrasında kurşuna maruz kalanlarda da görülebilir (Armatas, 2009).

#### **2.22.3.3. Perinatal Problemler**

Geç hamilelik (annede mevcut böbrek ve kalp hastalıkları gibi hastalıklar, plasental işlev bozuklukları, diyabet), doğum sırasında sancı (çok düşük ağırlıkta doğum, şiddetli prematüre, doğum asfeksisi (nefes kesilmesi), doğum travması, zor ve/veya komplike doğum), neonatal (ilk 4 haftalık yaşamda septisemi, hipoglisemi, şiddetli sarılık) vardır (Armatas, 2009).

#### **2.22.3.4 Postnatal (Doğum Sonrası) Problemler (Bebeklikte ve Çocuklukta)**

Postnatal problemler içinde, bebeklik ve çocukluk bulunur. Japon ensefaliti, bakteriyel menenjit ve tüberküloz gibi beyin enfeksiyonlarını kapsamaktadır. Bunların arasında kronik kurşun maruziyeti, kafa travması, şiddetli ve uzun süreli yetersiz beslenme (beslenme bozukluğu) bulunmaktadır (Armatas, 2009).

### **2.22.3.5. Metabolik Düzensizlikler**

Mental Retardasyonun bir sebebi de metabolik düzensizliklerdir. Hipotiroidizm, PKU gibi bazı vakalarda, retardasyon erken tedavi ile önlenir. Sfingolipidozis ve mukopolisakkaridoz gibi düzensizlikler, erken müdahaleye daha az duyarlıdır. Fakat moleküler tıp, mitokondriyal hücre hastalıklarına benzeyen birçok durumların saptanmasını mümkün hale getirmiştir (Armatas, 2009).

### **2.22.3.6. Belirli Türde Hastalık ya da Toksinlere Maruz Kalma**

Tıbbi bakım yetersiz veya gecikmiş ise kızamık, boğmaca öksürüğü ya da menenjit benzeri hastalıklar da mental yetersizliğe sebebiyet verebilir. Cıva ve kurşun gibi zehirli maddelere maruz kalmak da etkiler arasındadır (Armatas, 2009).

### **2.22.3.7. İyot Yetersizliği (Kretinizm)**

Dünyada yaklaşık 2 milyar insanı etkilemekte olan iyot eksikliği, yaygın olarak görüldüğü, gelişmekte olan Dünya bölgelerindeki mental yetersizliğin başta gelen önlenir nedenidir. İyot yetersizliği, aynı zamanda tiroid bezinin büyümesine neden olan guatrın da bir etkenidir. Anneden yeterli düzeyde iyot alamamak, fetüs beyninin gelişimini engelleyerek hipotiroidizme yol açar. Tam bir kretinizmden daha yaygın bir retardasyon nedeni ise şiddetli iyot eksikliğidir. Bu da hafif zeka geriliğine sebep olur. Doğal yetersizlik ve hükümet hareketsizliğinden dolayı Dünyanın bazı bölgeleri şiddetle etkilenmektedir. Hindistan'da, 500 milyon insan bundan etkilenmekte olup 54 milyon kişi guatr, 2 milyon kişi de kretinizmlidir. Etkilenen diğer ülkeler arasında olan Çin ve Kazakistan, bu konuda harekete geçmiştir (Armatas, 2009).

### **2.22.3.8. Yetersiz Beslenme**

Yetersiz beslenme, Etiyopya gibi Dünyanın açlıktan etkilenen bazı bölgelerinde yaygın bir zeka düşüklüğü nedenidir (Armatas, 2009).



#### 2.22.4. Teşhis

Mental Retardasyon teşhisi yapılırken ilk ve en önemli aşama; detaylı bir hasta ve aile hikayesi edinmektir. Daha önceki gebelik ve jinekolojik hikaye, kısırlık ve fetal kayıp ortaya çıkarabilmektedir. Gebelikte çocukla birlikte annesinin de sağlık durumunun değerlendirilmesi; alkol, tütün ve uyuşturucu (ya da ilaç) kullanımı (reçeteli ya da illegal), cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından yaşam biçimi ya da diğer risklerin yanı sıra enfeksiyon belirtileri, önemli hastalık ya da travma, kilo verme ya da alma, ameliyat ve hastanede kalış ile ilgili soruları barındırmalıdır (Armatas, 2009).

Çocuğun hikayesini oluşturmak için hekimler gebelik süresi, prematüre doğum sancılarının başlaması ve membranların kopması, doğum sancısının süre ve seyir durumu, doğumun türü ve komplikasyonları hakkında bilgi edinmelidir. APGAR skorlarında, özellikle 5 dakika içinde veriler gözden geçirilmelidir. Sonrasında ise doğan bebeğin boyu, ağırlığı ve kafa çevresinin ölçümleri alınıp uygun büyüme tablolarına not edilmelidir. Ebeveynlere ise doğum süresince bebeğin yeni hastalık geçirip geçirmediği, beslenme veya uyku problemi olup olmadığı, emme ya da yutma probleminin yanı sıra bebeğin genel düzeni hakkında soru sorulmalıdır. Bebeğin huylarındaki değişimler ve sıkça bebek gelişimindeki normal dışı gidişat, ilk ipuçları olmaktadır (Armatas, 2009).

Çocukları incelerken sistemler tamamlanmalı ve bunu yaparken büyüme problemlerine, aralıklı kusma, nöbetler, letarji (uyuşukluk) gibi konulara özellikle dikkat edilmelidir. Tüm sağlıklı çocuklara yapılan ziyaretlerde, bir gelişim taraması kullanılmalıdır. Yani çocuğun gelişimi sürecindeki dönüm noktalarının zamanlamasıyla ilgili bilgi edinilmelidir. Bakıcılar ya da ebeveyn tarafından verilen dikkat, çocuğun büyüme oranı ve modeli, kardeşlerinininkiyle kıyaslanmalıdır. (Armatas, 2009).

‘Gözden geçirilmiş Denver Tarama Öncesi Gelişim Anketi’ yararlı bir tarama aracıdır ve ebeveynlerin geleneksel ‘Denver Gelişim Tarama Testi’ ile ayrıca yapılan değerlendirme için gerek olup olmadığına karar vermelerinde yardımcı olur. Bir diğer güvenilir ve pratik araç ise bebeklerin gelişimini tarayan ‘Kansas Bebek Gelişim Taraması’dır. Edinilen bulgular kaydedilerek bedensel büyüme tabloları gibi

çizilir ve ebeveynlerle paylaşımı yapılır. Başka gelişim tarama testleri de bulunmaktadır (Armatas, 2009).

Konuşma gelişimindeki gecikmeler yaygındır ve bir kardeşinin konuşma gelişimiyle tezat oluşturduğu zaman daha belirgin olabilir. Görme ve işitme konularında da anket yapılmalıdır. Bir ebeveynin çocuğun davranışı, öğrenmesi ve gelişimi konularında dile getirdiği endişelerin ciddiyetini, başka kimse vurgulayamaz. Çünkü bu endişeler, gelişimi problemlili çocukların çoğunu hedeflemektedir (Armatas, 2009).

Aile birimi, ebeveynlerin eğitim durumları, meslekler, kardeşlerin eğitimleri, gelişme durumları, ebeveynler evde yokken çocukların disiplinleri, hastanın ailedeki rolü ve bakıcının kimliği konularında, bilgi edinilmelidir. Ailenin cenin kaybı hikayesi, şiddetli öğrenme problemleri, doğuştan gelen anormallikler, Mental Retardasyon ve açıklanamayan çocuk ölümleri ile ailenin ailenin birinci ve ikinci dereceden üyelerindeki diğer ciddi hastalıklar ortaya çıkarılmalıdır. Eğer hastalık varsa, doğumdan itibaren büyüme eğrilerinin gözden geçirilmesiyle başlayan tam fiziksel bir muayene yapılmalıdır. (Armatas, 2009).

#### **2.22.5. Sıklık**

Farklı ülkelerde yapılan çeşitli taramalarda, toplumun %1-4 oranında eğitimden yararlanma düzeyi düşük kişilerden oluştuğu, %6-9 oranında ise normal eğitim sistemi içinde, ancak özel bir tutumla başarılı olabilecekleri saptanmıştır. Mental retardasyonun görülme sıklığı; A.B.D’de %2-3, İsveç’te okul çağındaki çocuklarda %1’in altında, 10-17 yaş arasındaki çocuklarda % 0.7 civarındadır. Mental retardasyonun görülme sıklığı; erkeklerde bayanlara göre biraz daha fazla olup bu oran 1.3/1 - 1.9/1 arasında bulunmaktadır. Mental retardasyon vakalarının %75’i hafif, %10’u orta, %5’i ise ağır grupta bulunmaktadır. Bu dağılım; yaşa, sosyo-ekonomik faktörlere ve kültürel yapıya göre de değişiklik göstermektedir (Okan ve Özdemir, 2005).

### 2.22.6. Epidemiyoloji

Geçen 50 yılı aşan sürede, mental retardasyon yaygınlığı ve olma oranı, tıbbi bakım ve teknolojiye gelişmeler, mental retardasyon ve bu hastalığı olan bir bireyi kabul edip tedavi etme yönündeki sosyal tutumlar ve doğumdan 21 yaşa kadar olan yeteneksiz çocukları, eğitim hizmetlerinin genişlemesine ait tanımların değişikliğe uğramasından etkilenmiştir (Armatas, 2009).

Mental retardasyonun yaygınlığını belirleyen teorik yaklaşım, IQ'su belirlenen kriterden düşük çıkan bireylerin sayısını tahmin etme amacıyla çan eğrisini kullanmaktadır. Mesela; A.B.D nüfusunun %2.3'ünün IQ seviyesi 70'in altındadır. Yüzde 5.5'inin ise 75'ten düşük bir IQ seviyesi bulunmaktadır. Ancak bu tahminler, davranış becerilerini hesaba katmamaktadır. Baroff, bunu deneysel örnekleme bazından önermiştir ki nüfusun sadece %0.9'unun mental retardasyona sahip olduğu kabul edilir. Bilinen bir nedene bağlanabilen vakaların oranının %30-50 arasında olduğu tahmin edilmektedir. (Armatas, 2009).

Yapılan en son epidemiyolojik çalışmalara bakacak olursak mental retardasyon yaygınlığı, toplam nüfus tarama bazında yaklaşık %1.25 olmuştur. Yaygınlık, istatistiğin kaynağı okul çağındaki çocuklar olduğu zaman, tek tek eyalet raporlarında oran %0.3'ten %2.5'e yükselmektedir. Bu durum, özel eğitim kurumlarının kalitesini belirlemek için kullanılan kriterlere bağlıdır ki bu da kaliteli olup olmamasına karar verme sürecinde, bazı ana başlıklar tayin edilmiştir. Öğrenme bozukluğu, otizm ve/veya mental retardasyon, gelişimsel gecikme ve eyalet içindeki çevresel, ekonomik şartlardır (Armatas, 2009).

### 2.22.7. Sebepleri

Bu, bir hastalık değildir. Sadece entellektüel ve adaptif fonksiyonlardaki bir bozukluktur. Bunun nedeni, her zaman bilinmez; ancak nadiren tek bir neden tanımlanabilir. Sebebi bilinmeyen vakaların oranı ise %75'tir.

Bilinen sebeplerin birkaçı şunlardır;

- ✓ kromozomal anomalileri
- ✓ prenatal kusurlar (Rubella, alkol kullanımı, ilaç kullanımı)

- ✓ perinatal (anoksi)
  - ✓ postnatal (menenjit, ensefalit, travma, kültürel yoksunluk, ağır malnütrisyon)
- (University of Florida Health. College of Dentistry. Paul Burtner. Mental Bozukluklar, 7 Mart 2014).

### 2.22.8. Sınıflandırılması

Mental retardasyon (IQ) skorları veya ‘eğitilebilir’ ‘öğretilebilir’ ‘tamamen bakıma muhtaç’ şeklinde kategorilere ayrılarak tanımlanır;

- ✓ normal entellektüel fonksiyon, IQ=100
- ✓ hafif mental retardasyon, IQ=55-70 (eğitilebilir)
- ✓ orta derecede retardasyon, IQ=40-55 (öğretilebilir)
- ✓ ağır mental retardasyon, IQ=25-40 (bazılarına öğretmek mümkün)
- ✓ ileri derecede mental retardasyon, IQ=25’den az (total bakım gerektirir)

(University of Florida Health. College of Dentistry. Paul Burtner. Mental Bozukluklar, 7 Mart 2014).

**Tablo 4.** Zeka Seviyesi Sınıflandırması. (Okan ve Özdemir, 2005).

Sınıflandırma	IQ Derecesi
Deha	130 ve üzeri
Parlak zeka	120-129
Üstün zeka	110-119
Normal zeka	90-110
Donuk normal zeka	80-89
Sınır zeka geriliği	70-79
<b>ZEKA GERİLİĞİ</b>	69 ve aşağısı
Hafif zeka geriliği	52-69
Orta derecede zeka geriliği	36-51
Ağır zeka geriliği	20-35
Derin zeka geriliği	20’den düşük

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

Çalışmalar; Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Balıkesir Firdevs Hattatoğlu İlköğretim Okulu öğrencileri arasından 74 öğrenci, çalışmamıza dahil edildi.

#### 3.2. Yöntem

##### 3.2.1. Kültür

Metisilin dirençli stafilokokları belirlemek için kromojenik chromID® MRSA besiyeri kullanıldı (BioMérieux, Fransa). Alınan örneklerden serum fizyolojikle ıslatılmış olan silgiç, plağın 1/3'üne pamuklu kısmın her noktası besiyerine temas edecek şekilde sürüldü ve çizgi ekim yöntemiyle seyreltme işlemi yapılarak, 37°C'de aerobik ortam koşullarında inkübasyon için etüve konuldu.

##### 3.2.2. Gram Boyama Yöntemi

İnkübasyon sonucunda *S. aureus* olduğu düşünülen bakteriler için Gram boyama yapıldı. Bu işlem için Color Gram-2 Gram boyama seti kullanıldı (BioMérieux, Fransa).

##### *Gram Boyama Yöntemi Uygulanması*

- i) Hazırlanan preparat, havada kurutulur.
- ii) Üç defa alevden geçirilerek tespiti sağlanır.
- iii) Preparatın üzerine kristal viyole dökülerek, 1 dakika bekletilir.
- iv) Distile su ile boya yıkanır.
- v) Yıkadıktan sonra preparata lugol dökülür ve 1 dakika bekletilir.

- vi) Distile su ile yıkama işlemi yapılır.
- vii) Renk giderimi için preparatın üzerine alkol dökülür ve 3-5 saniye muamele olduktan sonra distile suyla yıkanır.
- viii) Sulu fuksin dökülerek, 30 saniye preparatta bekletilir.
- iv) Distile su ile yıkandıktan sonra eğik tutularak kuruması beklenir. *S.aureus* suşları, mor renkli koklar olarak görülür.

### **3.2.3. Katalaz**

Besiyerinde Stafilokok olduğu düşünülen ve Gram (+) kok olarak görülen kolonilere *katalaz* işlemi uygulandı. *Katalaz* işlemi için inhibitör içeren %30'luk hidrojen peroksit solüsyonu, (Sigma-Aldrich, Almanya) kullanıldı. Bir lam üzerine, 1 damla *katalaz* damlatıldı ve koloniden öze ucuyla koloniden çok az miktarda alındı ve *katalaz* ile etkileşimi sağlandı. Hava kabarcıklarının oluşması, bize koloninin Stafilokok olduğunu gösterdi.

### ***Katalaz Hazırlanması***

*Katalaz* çözeltisinden istenilen miktarın %3'ü alınır ve geriye kalan %97'lik kısım, distile su ile tamamlanarak *katalaz* hazırlanır.

### **3.2.4. Koagülaz**

*Koagülaz* için Dryspot Staphytest Plus kiti (Oxoid, İngiltere) kullanıldı. Kart üzerinde kurutulmuş olan mavi lateks partiküllerine ve altta kalan kısma, 1 damla steril serum fizyolojik damlatılır. Altta bulunan boşluğa, *S. aureus* olduğu düşünülen bakteri kolonisinden ufak miktarda alınıp karıştırılır. Bakteriyle lateks solüsyonu karıştırılır ve 30 saniye boyunca 8 çizilerek aglütinasyon gözlemlenir. Aglütinasyon varsa, koloni *S. aureus*'tur.

### **3.2.5. Moleküler Yöntem**

Uygulamada MRSA'nın moleküler tespiti için öğrencilerden alınan sürüntülerden serum fizyolojik bulunmayan silgiçler kullanıldı.

Silgiç kit içinden çıkan elüsyon reaktifi içinde kırılıp kapağı kapatılarak vortekslendi.

Vortekslenen örneğin tamamı, 0.5 ml steril insülin iğneleriyle Xpert SA Nasal Complete kartuşuna aktarılarak GeneXpert® SA Nasal Complete RT-PCR cihazına yerleştirildikten sonra işlem başlatıldı.

Yapılan işlemlerin sonucu olarak cihazdan alınan veriler doğrultusunda, SA (*Staphylococcus aureus*) ve MRSA elementlerinin bulunup bulunmadığı belirlenmiş oldu.

Xpert SA Nasal Complete Testi, MRSA ve SA'nın saptanması için gerekli reaktifleri içermektedir. Bir örnek proses kontrolü (SPC) ve bir de probe check kontrolü (PCC) de mevcuttur. SPC, hedef bakterinin düzgün işleme alınıp alınmadığını ve PCR reaksiyonu inhibitörlerinin varlığının kontrolü için bulunur. PCC ise kartuştaki PCR tüpü doluluğunu, reaktif rehidrasyonunu, boya stabilitesini ve prob bütünlüğünü doğrular.

Cepheid Xpert SA Nasal Complete Testi, nazal kolonizasyon riski olan hastalardan alınan burun deliği sürüntülerinden, metisilin direncinin tespit edildiği Stafilokokal Protein A (*spa*) geni, SA kromozomal *attB* bölgesinde bulunan Stafilokokal Kaset Kromozom mec (SCCmec) ve metisilin direnci (*mecA*) genlerine ait tescilli dizileri, kalitatif olarak tespit edebilen hızlı bir otomatik tanı testidir.

### **3.2.6. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde ettiğimiz veriler, IBM SPSS 22.0 programına yüklendi. Testler arasındaki istatistiksel farklılığa Ki-kare testi (Ki-square) ile bakıldı ve anlamlılık seviyesi 0.05 alındı.

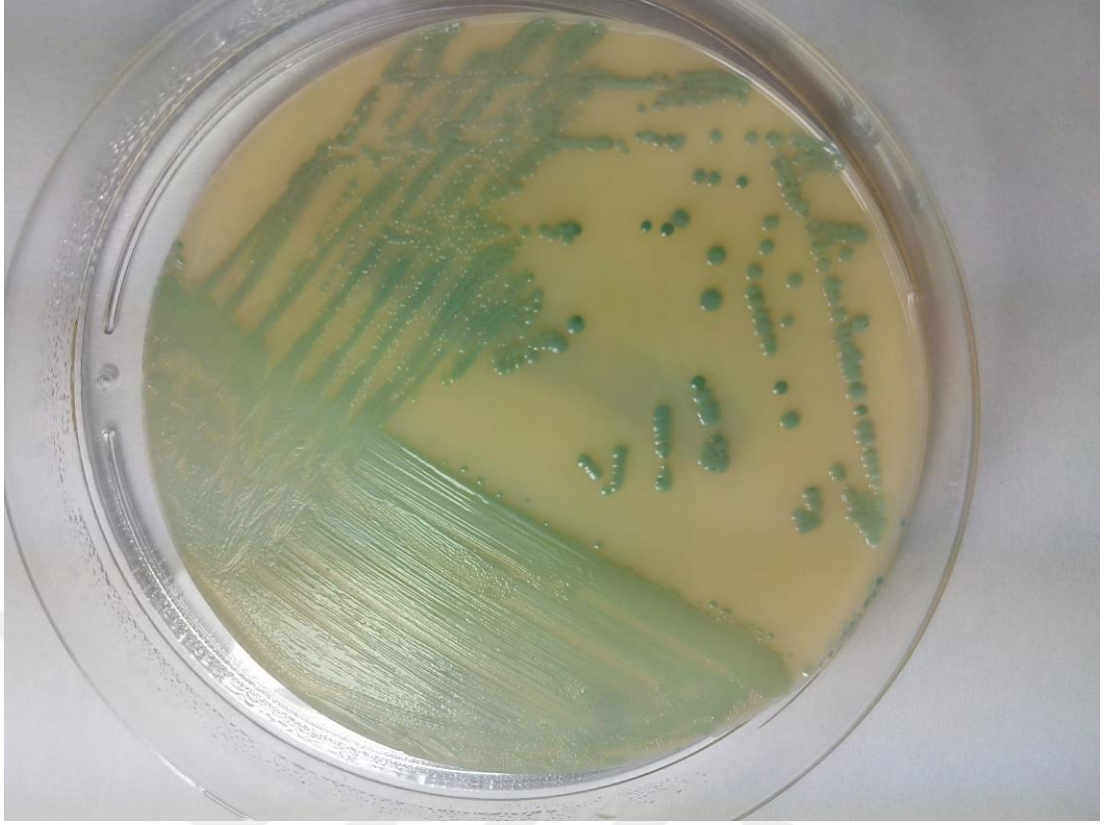
## 4. BULGULAR

Çalışmamız, Mart 2014 - Mayıs 2014 arasında, Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi ile Balıkesir Firdevs Hattatoğlu İlköğretim Okulu'nda yapılmıştır. Çalışmaya hasta grubu olarak 37 öğrencinin katılımı sağlanmıştır. Buna ek olarak da 37 sağlıklı öğrenciden kontrol grubu oluşturmak için örnekler alınmıştır.

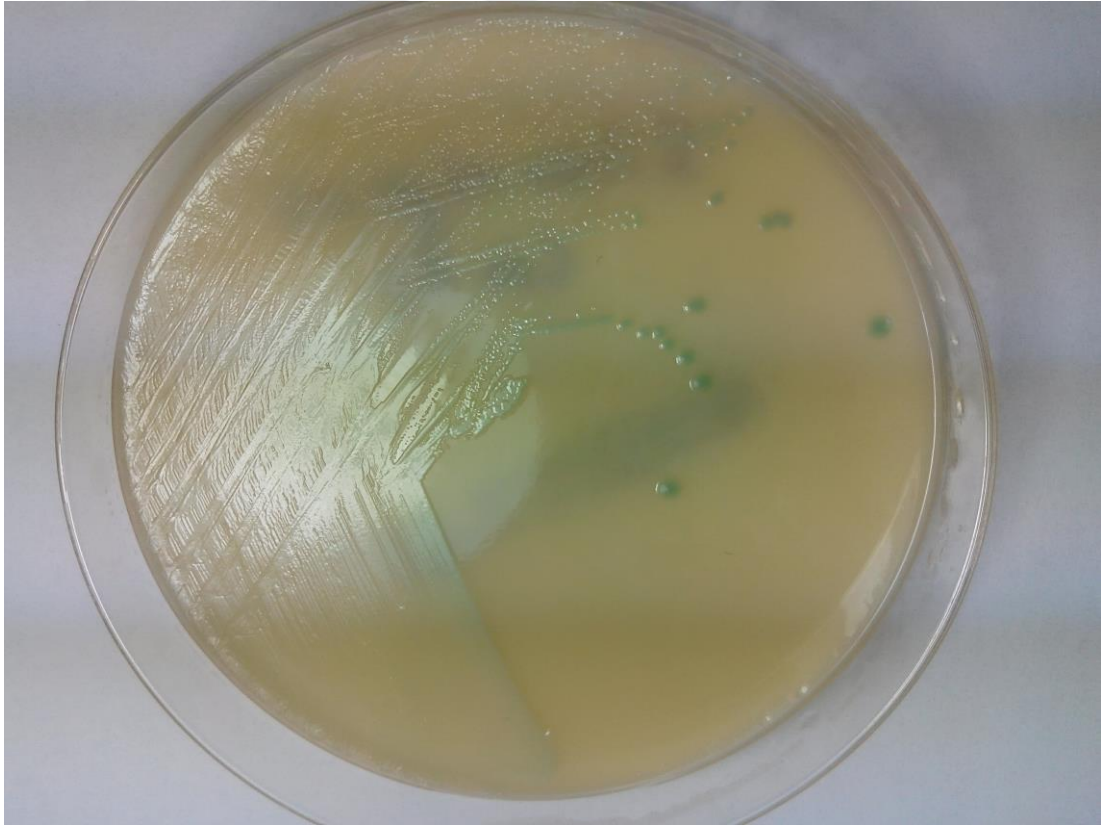
Araştırmaya alınan çalışma grubu öğrencilerinin %62.2 (n=23)'ü erkek, %37.8 (n=14)'i kız öğrencilerden oluştuğu görüldü. Çalışma grubundaki kız öğrencilerin yaş ortalaması 16.29, erkek öğrencilerin yaş ortalaması 17.35'tir. Çalışma grubundaki öğrencilerin genel yaş ortalaması 16.95'dir. Kontrol grubundaki öğrencilerin %48.6 (n=18)'i erkek, %51.4 (n=19)'u kız öğrencilerden oluşmaktadır. Kontrol grubundaki erkek öğrencilerin yaş ortalaması 17.72, kız öğrencilerin yaş ortalaması ise 17.52'dir. Kontrol grubunda bulunan tüm öğrencilerin genel yaş ortalaması da 17.62'dir.

Çalışma grubunda incelenen 37 örnekte, Chromagar kültür yönteminde %40.5 (n=15) oranında üreme gözlemlendi. GeneXpert® MRSA yöntemiyle yapılan MRSA/SA incelemesinde ise 37 örnekten sırasıyla %13.5'i (n=5) ve %54.1'i (n=20) pozitif sonuç verdi. Kültür yönteminde üreme saptanmayan örnek sayısı oranı ise %59.5 (n=22) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 37 örneğin %48.6'sında (n=18) üreme gözlemlendi. GeneXpert® MRSA yöntemiyle yapılan MRSA/SA taramasında ise sırasıyla %5.4'ü (n=2) ve %13.5'i (n=5) pozitif sonuç verdi. Kültür yönteminde üreme saptanmayan örnek sayısı oranı ise %51.4 (n=19) olarak bulundu.





**Şekil 14.** Metisilin Dirençli *S. aureus* (MRSA) Kolonileri.



**Şekil 15.** Metisilin Dirençli *S. epidermidis* (MRSE) Kolonileri.

**Tablo 5.** Chromagar Hasta/Kontrol Grubu Üreme Tablosu.

		Üreme Durumu		Total	$\chi^2$	p
		Üreme yok	Üreme var			
Çalışma grubu	Sayı (n)	22	15	37	0.492	0.483
	Oran (%)	59.5%	40.5%	100.0%		
Kontrol grubu	Sayı (n)	19	18	37		
	Oran (%)	51.4%	48.6%	100.0%		
TOPLAM sayı	Sayı (n)	41	33	74		
	Oran (%)	55.1%	44.6%	100.0%		

#### 4.1. PCR Sonuçları

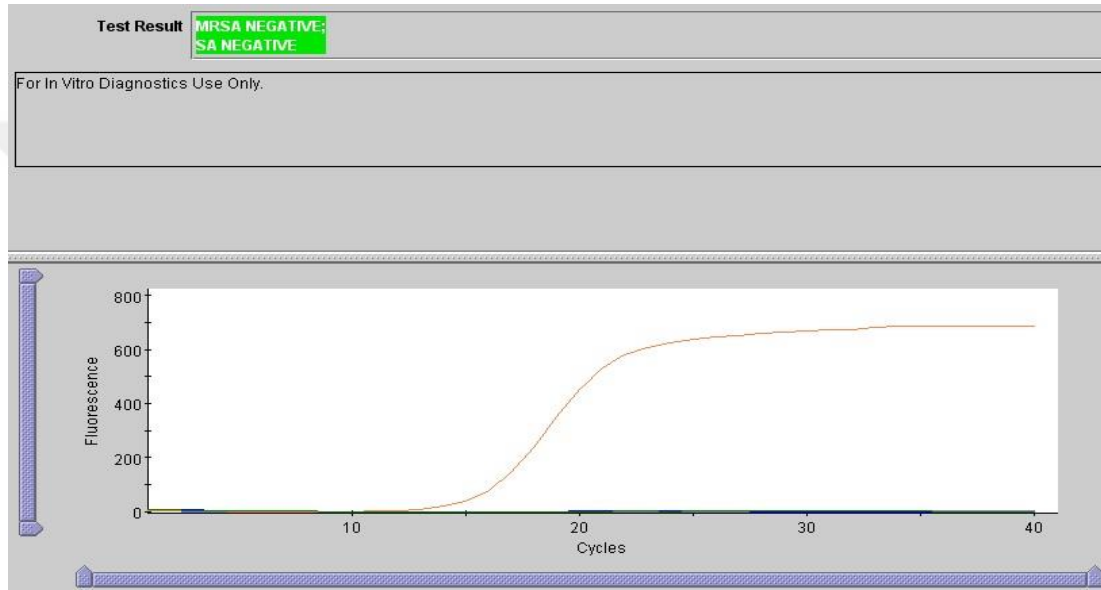
Çalışmaya alınan öğrencilerin RT-PCR sonuçlarındaki MRSA ve SA verilerine göre; öğrencilerde MRSA pozitif oranı %13.5 (n=5), MRSA negatif oranı %86.5 (n=32)'dir. SA pozitif oranı %54.1 (n=20) ve SA negatif oranı %45.9 (n=17)'dur. Kontrol grubunda ise MRSA pozitif oranı %5.4 (n=2) ve negatif oranı %94.6 (n=35) olup, SA pozitif oranı %13.5 (n=5), SA negatif oranı %86.5 (n=32)'dir.

**Tablo 6.** PCR Yöntemi ile Çalışılan Örneklerin *S. aureus* Yüzdeleri.

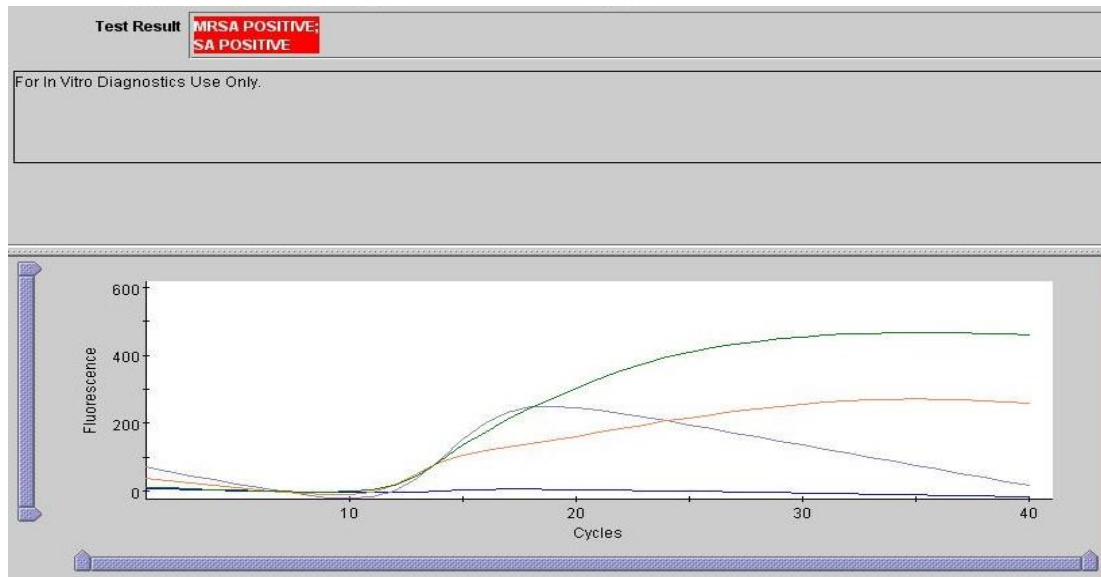
		<i>S.aureus</i>		Total	$\chi^2$	p
		negatif	pozitif			
Çalışma grubu	Sayı (n)	17	20	37	13.592	<b>0.000</b>
	Oran (%)	45.9%	54.1%	100.0%		
Kontrol grubu	Sayı (n)	32	5	37		
	Oran (%)	86.5%	13.5%	100.0%		
TOPLAM sayı	Sayı (n)	49	25	74		
	Oran (%)	66.2%	33.8%	100.0%		

**Tablo 7.** PCR Yöntemi ile Çalışılan Sürüntülerin MRSA Yüzdeleri.

		MRSA		Total	$\chi^2$	p
		negatif	pozitif			
Çalışma grubu	Sayı (n)	32	5	37	1.420	0.233
	Oran (%)	86.5%	13.5%	100.0%		
Kontrol grubu	Sayı (n)	35	2	37		
	Oran (%)	94.6%	5.4%	100.0%		
TOPLAM sayı	Sayı (n)	67	7	74		
	Oran (%)	90.5%	9.5%	100.0%		



**Şekil 16.** *S. aureus* (-) / MRSA (-) RT-PCR Sonuç Grafiği.



**Şekil 17.** *S. aureus* (+) / MRSA (+) RT-PCR Sonuç Grafiği.

#### 4.2. Chromagar MRSA (+) Sonuçları ile PCR Sonuçlarının Kıyaslanması

Yaptığımız çalışmada, katı besiyerinde üreme görülen öğrencilerdeki MRSA ve SA oranları; MRSA pozitif oranı %33.3 (n=5), MRSA negatif oranı %66.7 (n=10)'dir. SA pozitif oranı %100 (15) ve SA negatif oranı %0 (n=0)'dir.

**Tablo 8.** Kromagarda Üremesi Olan Kişilerin PCR Yöntemindeki SA Yüzdeleri.

<i>S. aureus</i>		PCR		Total	$\chi^2$	p
		negatif	pozitif			
Çalışma grubu	Sayı (n)	0	15	15	17.875	0.000
	Oran (%)	0.0%	100.0%	100.0%		
Kontrol grubu	Sayı (n)	13	5	18		
	Oran (%)	72.2%	27.8%	100.0%		
TOPLAM sayı	Sayı (n)	13	20	33		
	Oran (%)	39.4%	60.6%	100.0%		

**Tablo 9.** Kromagarda Üremesi Olan Kişilerin PCR Yöntemindeki MRSA Yüzdeleri.

MRSA		PCR		Total	$\chi^2$	p
		negatif	pozitif			
Çalışma grubu	Sayı (n)	10	5	15	2.418	0.120
	Oran (%)	66.7%	33.3%	100.0%		
Kontrol grubu	Sayı (n)	16	2	18		
	Oran (%)	88.9%	11.1%	100.0%		
TOPLAM sayı	Sayı (n)	26	7	33		
	Oran (%)	78.8%	21.2%	100.0%		

Çalışmamıza alınan öğrencilerden çalışma grubundakilerin %2.7 (n=1)'si antibiyotik kullanırken, bu oran kontrol grubundaki öğrencilerde %8.1 (n=3) olarak saptandı. Elde edilen bilgiler, Tablo 10.'da verilmiştir.

**Tablo 10.** Çalışmaya Alınan Grupların Son 3 Aydaki Antibiyotik Kullanım Yüzdeleri.

		Antibiyotik Kullanımı		Total	$\chi^2$	p
		Hayır	Evet			
Çalışma grubu	Sayı (n)	36	1	37	1.057	0.304
	Oran (%)	97.3%	2.7%	100.0%		
Kontrol grubu	Sayı (n)	34	3	37		
	Oran (%)	91.9%	8.1%	100.0%		
TOPLAM sayı	Sayı (n)	70	4	74		
	Oran (%)	94.6%	5.4%	100.0%		

Çalışma grubundaki kişilerde ilaç kullanım oranı %24.3 (n=9) iken, kontrol grubunda %29.7 (n=11)'dir. Veriler, Tablo 11.'de sunulmuştur.

**Tablo 11.** Çalışmaya Alınan Grupların İlaç Kullanım Yüzdeleri.

		İlaç Kullanımı		Total	$\chi^2$	p
		Hayır	Evet			
<b>Çalışma grubu</b>	Sayı (n)	28	9	37	0.274	0.601
	Oran (%)	75.7%	24.3%	100.0%		
<b>Kontrol grubu</b>	Sayı (n)	26	11	37		
	Oran (%)	70.3%	29.7%	100.0%		
<b>TOPLAM sayı</b>	Sayı (n)	54	20	74		
	Oran (%)	73.0%	27.0%	100.0%		

Çalışma grubunda bulunan öğrencilerin ve kontrol grubundaki öğrencilerin %13.5 (n=5)'i, bir hastalık geçirmiş olarak bulundu.

**Tablo 12.** Çalışmaya Alınan Grupların Geçirdiği Hastalık Yüzdeleri.

		Geçirdiği Hastalık		Total	$\chi^2$	p
		Hayır	Evet			
<b>Çalışma grubu</b>	Sayı (n)	32	5	32	0.000	1.000
	Oran (%)	86.5%	13.5%	86.5%		
<b>Kontrol grubu</b>	Sayı (n)	32	5	32		
	Oran (%)	86.5%	13.5%	86.5%		
<b>TOPLAM sayı</b>	Sayı (n)	64	10	64		
	Oran (%)	86.5%	13.5%	86.5%		

Çalışmamıza alınan kişilerden çalışma grubunda olanlarda mevcut bir hastalık bulunma oranı %18.9 (n=7) iken, kontrol grubunda %0 (n=0) bulunmuştur.

**Tablo 13.** Çalışmaya Alınan Grupların Mevcut Hastalık Yüzdeleri.

		Mevcut Hastalık		Total	$\chi^2$	p
		Hayır	Evet			
<b>Çalışma grubu</b>	Sayı (n)	30	7	37	7.731	0.005
	Oran (%)	81.1%	18.9%	100.0%		
<b>Kontrol grubu</b>	Sayı (n)	37	0	37		
	Oran (%)	100.0%	0.0%	100.0%		
<b>TOPLAM sayı</b>	Sayı (n)	67	7	74		
	Oran (%)	90.5%	9.5%	100.0%		

Eğitim süreleri incelendiğinde, çalışma grubuna dahil olan kişilerin %2.7 (n=1)'si 1 yıl, %8.1 (n=3)'ü 2 yıl, %89.2 (n=33)'si 4 yıl ve üzeri süredir okulda bulunmaktadır. Bunların MRSA ve SA pozitif oranları sırasıyla %0 ve %100, %33.3 ve %66.7, %8.6 ve %31.4 olarak bulundu.

**Tablo 14.** Çalışmaya Alınan Grupların Eğitim Süreleri.

		Eğitim süresi			Total	$\chi^2$	p
		1 yıl	2 yıl	4 yıl ve üzeri			
<b>Çalışma grubu</b>	Sayı (n)	1	3	33	37	4.229	0.121
	Oran (%)	2.7%	8.1%	89.2%	100.0%		
<b>Kontrol grubu</b>	Sayı (n)	0	0	37	37		
	Oran (%)	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%		
<b>TOPLAM sayı</b>	Sayı (n)	1	3	70	74		
	Oran (%)	1.4%	4.1%	94.6%	100.0%		

**Tablo 15.** Çalışmaya Alınan Grupların Eğitim Süresi - *S.aureus* Yüzdeleri.

Eğitim Süresi		<i>S.aureus</i>		Total	$\chi^2$	p
		negatif	pozitif			
<b>1 yıl</b>	Sayı (n)	0	1	1	3.584	0.167
	Oran (%)	0%	100%	100.0%		
<b>2 yıl</b>	Sayı (n)	1	2	3		
	Oran (%)	33.3%	66.7%	100.0%		
<b>4 yıl ve üzeri</b>	Sayı (n)	48	22	70		
	Oran (%)	68.6%	31.4%	100.0%		
<b>TOPLAM</b>	Sayı (n)	49	25	74		
	Oran (%)	66.2%	33.8%	100.0%		

**Tablo 16.** Çalışmaya Alınan Grupların Eğitim Süresi - MRSA Yüzdeleri.

Eğitim Süresi		MRSA		Total	$\chi^2$	p
		negatif	pozitif			
<b>1 yıl</b>	Sayı (n)	1	0	1	2.165	0.339
	Oran (%)	100%	0%	100.0%		
<b>2 yıl</b>	Sayı (n)	2	1	3		
	Oran (%)	66.7%	33.3%	100.0%		
<b>4 yıl ve üzeri</b>	Sayı (n)	64	6	70		
	Oran (%)	91.4%	8.6%	100.0%		
<b>TOPLAM</b>	Sayı (n)	67	7	74		
	Oran (%)	90.5%	9.5%	100.0%		

## 5. TARTIŞMA

İlk kez Robert Koch'un 1878'de tanımladığı Stafilocokları, Pasteur 1880 yılında sıvı besiyerinde üretmiştir (Cengiz, 1999). Sık olarak Stafilocoklar olarak da bahsedilen *Staphylococcus aureus* bakterisi, İskoç bir cerrah olan Alexander Ogston tarafından, 1880'li yıllarda keşfedilmiştir [National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Antimicrobial (Drug) Resistance, 4 Mart 2014; Orenstein, 5 Aralık 2014].

Stafilocokların hasta örneklerinden ilk olarak izole edilmesi ise 1884 yılında Rosenbach tarafından yapılmıştır (Bilgehan, 2000).

İdentifikasyon işleminde koloni morfolojisi, boyanma, hemoliz, pigment üretimi, koagülaz varlığı gibi kriterler araştırılır. Kanlı agarda, 24 saatte üreme yaptıkları gözlemlenen Stafilocoklar, beta hemolizli altın sarısı koloniler yaparlar. *S.aureus*'un bütün suşları Gram (+) boyanırlar, koagülaz ve manitol pozitif sonuç verirler (Cengiz, 1999).

Yaptığımız çalışmada, steril silgiçlerle öğrencilerin burun deliklerinin öndeki 1/3'lük kısmından biri kuru, diğeri steril serum fizyolojik ile ıslatılan 2 adet örnek alındı ve en kısa sürede laboratuvara ulaştırılarak kültür ve PCR işlemleri yapıldı.

A.B.D'de 1960, 1970 ve 1980'li yıllarda, neredeyse hiç MRSA vakasına rastlanmamıştır. Dünya'da MRSA, ilk kez 1961 yılında, Birleşik Krallık'ta bildirilmiştir. 1980'li yılların sonlarında yeniden görülmeye başladı ve büyük bir artışla devam etti. Yoğun bakım ünitelerinin büyük kısmında, %60'a yakın bir oranda rastlanmıştır. Esas ilginç taraf, MRSA görülme oranının 2002 ve 2003 yıllarında %2'nin üzerinde artış göstermesidir (Amin, 10 Şubat 2015.)

SENTRY verilerine göre; *S.aureus*, nozokomiyal cilt ve cilt yapısı enfeksiyonlarında %45 oranı ile baskın patojendir. Bunun 1/3'ü MRSA ve 2/3'ü ise MSSA'dır (Amin, 10 Şubat 2015.)



Metisilin direncinin saptanması amacıyla birçok ticari kromojenik besiyerleri geliştirilmiştir. Kromojenik besiyerleri, ortaya çıkarılması istenilen mikroorganizmadaki enzimlerin kromojenik substratlarını içermektedir. Mikroorganizma, bu substratı kullandığında renkli koloniler oluşturur. Kromojenik besiyerleri, etken olan patojenlerin daha kısa sürede saptanmasını sağlar ve karışık kültürden ayırmada daha etkilidir. Bu besiyerlerinin maliyeti daha fazladır ancak bakteri tanımlanması için yapılabilecek ek test ihtiyacını azaltır ve zamandan tasarruf sağlar. Bu özelliklerinden dolayı kromojenik besiyerlerinin kullanımı, gün geçtikçe daha da yaygınlaşmaktadır (Özen ve ark., 2011).

Çalışmamızın kültür yönteminde, çalışma grubunun %40.5 oranında üreme gözlemlendi. Kontrol grubunun ise %48.6'sında üreme gözlemlendi.

Hastalık etkenlerinin erken tespiti, hastalarda dirençli suşların tespitinin hastanın iyileşme sürecini etkilemesi ve tedavi maliyetinde önemli bir yer tutmasından dolayı önemlidir. Klasik yöntemlerin yanı sıra moleküler temelli yöntemlerin de geliştirilmesi, bu etkenlerin birkaç saatte tespit edilip gerekli önlemlerin uygulanması açısından son derece önemli duruma gelmiştir (Bozdoğan, 2012).

RT-PCR, mRNA veya DNA örneklerinin çoğaltılmasını sağlayan ve ürünlerinin miktarını tek bir tüpte saptayabilen bir yöntemdir. Floresan ışımaya tekniklerinin moleküler genetik yöntemlerde kullanımına başlanmasıyla beraber PCR geliştirilmesiyle gerçekleşen bu teknik ile gen çalışmaları hızlanmıştır (Günel ve Aydın, 2009).

Bu yöntemin avantajları kadar dezavantajları da mevcuttur. Ortamdaki istenmeyen bir DNA'nın primer ile ortak dizilimde olması, bir risk faktörüdür. Ayrıca bu yöntemin malzemeleri ve cihazı oldukça pahalıdır. Ayrıca bu iş için deneyimli personele ihtiyaç vardır (Çetinkaya, 2012).

Yaptığımız çalışmadaki RT-PCR sonuçlarına göre MRSA ve SA verileri; çalışma grubunda MRSA pozitif oranı %13.5 (n=5), SA pozitif oranı ise %54.1 (n=20) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise MRSA pozitif oranı %5.4 (n=2), SA pozitif oranı da %13.5 (n=5)'tir.



Sadece katı besiyerinde üreme görülen çalışma grubundaki MRSA ve SA oranları; MRSA pozitif %33.3 (n=5), MRSA negatif %66.7 (n=10)'dir. SA pozitif %100 (n=15) ve SA negatif %0 (n=0)'dir. Kontrol grubu oranları ise MRSA pozitif %11.2 (n=2), MRSA negatif %88.9 (n=16) ve SA pozitif %27.8 (n=5), SA negatif %72.2 (n=13) olarak bulundu.

Dünyada yapılan diğer toplumsal kaynaklı MRSA (CA-MRSA) çalışmalarında da sağlıklı bireylerde yaklaşık olarak aynı oranlar göze çarpmaktadır. Yıldırım ve arkadaşları, 2007'de yaptıkları araştırmalarında, sağlıklı kişilerde MRSA oranını %5 (24/484) olarak bulmuşlardır. Govindan ve ark. (2015) ise MRSA kolonizasyonunu %1.1 (17/1503) olarak saptamışlardır.

AAMD'e göre; mental retardasyon, gelişim esnasında ortaya çıkan uyumsuz davranışlardaki yetersizlikle beraber, genel zeka fonksiyonunda da önemli derecede ortalamanın altında olma şeklinde tanımlanmıştır (Ün ve ark., 2001).

Birçok çevresel, genetik veya daha fazla etken mental retardasyona neden olabilir. Ayrıca yoksulluk, yetersiz beslenme, annenin ilaç ve alkol kullanması gibi etkenlere ek olarak motive edicilerden yoksun olmanın da mental retardasyona neden olduğu düşünülmektedir. Maalesef vakaların yaklaşık %30-50 arasındaki kısmının etiolojisi bulunamamıştır Sanayileşen ülkelerde en yaygın görülen mental retardasyon sebebi, fetal (cenin) alkol sendromudur ve 100 doğumda 1 rastlama oranı vardır. İkinci bir sebep ise Down Sendromu'dur (trizomi 21) ve oranı 800-1.000 doğumda 1'dir. (Armatas, 2009).

Bizim bu hasta grubuyla çalışma amacımız, mental durumlarından dolayı kendi hijyenik durumlarını yeterli ölçüde sağlayamadıklarını düşünmemiz ve olası bir risk faktörü görüldüğü takdirde, gereken önlemlerin alınmasıdır. Ayrıca erken teşhis yoluyla kişilerin tedavilerine zaman geçmeden başlanarak olası bir yaygınlığa karşı tedbirlerin alınmasıdır.

Çalışmamızın sonuçlarında okuldaki eğitim süresi, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, son 3 ayda ilaç kullanımı, geçirmiş olduğu hastalık, mevcut bulunan bir hastalık kriterlerine göre de oranlar bulunmaktadır. Çalışma grubuna dahil edilen

kişilerin %2.7 (n=1)'i son 3 ayda antibiyotik kullanmış iken, kontrol grubunda bu oran %8.1 (n=3)'dir.

Çalışma grubundaki kişilerin %24.3 (n=9)'ünde ise son 3 ayda ilaç kullanımı vardı. Bu oran, kontrol grubunda %29.7 (n=11) olarak saptandı. Geçirmiş olduğu bir hastalığı bulunan kişi oranı, çalışma grubunda %13,5 (n=5), kontrol grubunda da %13,5 (n=5)'tir. Mevcut bir hastalığı bulunan kişilerin oranı da çalışma grubunda %18.9 (n=7), kontrol grubunda ise %0 (n=0) olarak tespit edildi.

Eğitim süreleri incelendiğinde; çalışma grubuna dahil olan kişilerin %2.7 (n=1)'si 1 yıl, %8.1 (n=3)'ü 2 yıl, %89.2 (n=33)'si 4 yıl ve üzeri süredir okulda bulunmaktadır. Bunların MRSA ve SA pozitif oranları; sırasıyla %0 ve %100, %33.3 ve %66.7, %8.6 ve %31.4 olarak bulundu.

Toplumsal kaynaklı MRSA oranı, hastane kaynaklı MRSA oranından oldukça düşüktür. Bulduğumuz sonuçlar da bunu destekler niteliktedir. Öğrencilerin kendi hijyenik durumlarını tam olarak sağlayamasa da yeterli oranda sağlamaları, okuldaki hijyenik şartların sağlanmış olması da bu düşük oranların sebeplerindedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada, çalışma grubundaki çocuklar uygun hijyenik koşullarda olurlarsa, MRSA taşıyıcılığı açısından, benzer şartlardaki çocuklardan bir farklarının olmayacağı sonucuna ulaşıldı.

2. Bunun yanı sıra sadece MRSA taşıyıcılığının değil, buna benzer başka mikroorganizmaların da taşıyıcılığı ve bulaştırıcılığı bakımından elde edilen verilere benzer oranların karşımıza çıkacağı düşünülmektedir.

3. Kültür yönteminde çalışma grubundaki 15 kişide üreme gözlemlenmiş ve bunların içinde 5 kişide MRSA (+) sonuç bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 18 kişide üreme gözlemlenmiş ve bunların içinde 2 kişide MRSA (+) tespiti yapılmıştır. İki yöntemin de tek başına % 100 doğrulukta sonuç vermediği ancak birbirini destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

4. Çalışmamız, kültür yöntemi (+) ve moleküler yöntem (+) olan kişiler için erken tanı ve tedavilerinin başlanması açısından önem taşımaktadır.

5. Kültür yönteminde üremesi olup, moleküler yöntemde (-) sonuç veren durumlarda, kesin bir negatiflik yoktur. Katalaz ve koagülaz testleri (+) sonuç veren kişilerin de erken tanı açısından MRSA şüphelisi olarak profilaksi tedavisine başlanılmalıdır.

6. Çalışmada kullandığımız GeneXpert® SA Nasal Complete RT-PCR yöntemi, *S.aureus* dışındaki Stafilokok türlerinin teşhisinde faydalı olmamaktadır.

7. GeneXpert® SA Nasal Complete ile çalışılan yöntem, bakterilerin canlılığını ya da sayısını belirlemez. Ancak MRSA taşıyıcılığını, hızlı ve yüksek doğrulukta tespit etme açısından yararlıdır.

8. Kültür yönteminde üreme olup PCR yönteminde (-) sonuçlanan bir testte, bakteri sayısının az olması ve kit hazırlanması esnasında olabilecek kontaminasyon durumları gibi etkenlerden dolayı kültür yöntemi ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

Amin A. <http://www.medscape.org/viewarticle/544583>. 10 Şubat 2015.

Armatas V. Mental Retardation: Definitions, etiology, epidemiology and diagnosis. *Journal of Sport and Health Research*, 2009, 1(2):112-122.

Aybay C. İmmunolojik Teknikler. *İçinde: İmir T. (Editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, 1.Baskı, Ankara, Güneş Yayınevi Ltd. Şti., 1999:336.

Azap A. Bakteriyel İnfeksiyonların Tanı, Tedavi ve Kontrolünde Genomik Bilginin Uygulanması: *Staphylococcus aureus* Modeli. *İçinde: Moleküler Mikrobiyoloji Tanı Prensipleri ve Uygulamalar*. Tekeli A, Ustaçelebi Ş, (Çeviri Editörleri). *Molecular Microbiology Diagnostic Principles and Practice*. Persing DH, Tenover FC, Tang YW, Nolte FS, Hayden RT, Belkum AV. 1.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006:407-418.

Bilgehan H. Gram Olumlu Koklar. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*. 10.Baskı, İzmir, Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, 2000:240-267.

Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 5.Baskı. İzmir, Fakülteler Yayınevi, Barış Yayınları. 2009:500-501.

Bozdoğan B. Moleküler tanı testlerinin direnç tayininde kullanımı: Gram pozitif bakteriler için hızlı moleküler tanı testleri. *ANKEM Derg*, 2012, 26(Ek 2):82-85.

Cengiz AT. *Staphylococcus*. *İçinde: Cengiz AT (Editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1.Baskı, Ankara, Güneş Yayınevi Ltd. Şti., 1999:340-346.

Chromagar MRSA. [http://www.chromagar.com/clinical-microbiology-chromagar-mrsa-focus-on-mrsa-28.html#.VPBzg\\_msW1s](http://www.chromagar.com/clinical-microbiology-chromagar-mrsa-focus-on-mrsa-28.html#.VPBzg_msW1s). 15 Şubat 2015.

Çetinkaya E. Mikrobiyolojide Kullanılan Bazı Moleküler Teknikler. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi / Karaelmas Science and Engineering Journal*, 2012, 2(1):53-62.

Çökmüş C. İnsandan İnsana Bulaşan Mikrobiyal Hastalıklar. *İçinde: Brock Mikroorganizmaların Biyolojisi*, Cumhur Ş (Çeviri Editörü). *Brock Biology of Microorganisms*, 11<sup>th</sup> Edition, Madigan MT, Martinko JM. 2.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2012:866.

Diagnostic Reagents. Thermo Scientific.

[http://www.oxid.com/UK/blue/prod\\_detail/prod\\_detail.asp?pr=DR0900&c=UK&lang=EN&org=153&img=DR0900A&sec=](http://www.oxid.com/UK/blue/prod_detail/prod_detail.asp?pr=DR0900&c=UK&lang=EN&org=153&img=DR0900A&sec=). 8 Aralık 2014.

DNase Agar Testi. DNase Agar & Methyl Green. EO Labs Microbiological Culture Media. <http://www.eolabs.com/dnase-agar-methyl-green.html>. 25 Kasım 2014

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union.

<http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotic-resistance-in-EU-summary.pdf>..

10 Şubat 2015.

Gram-positive cocci.

<http://www.microbeworld.org/component/jlibrary/?view=article&id=7532>. 12 Eylül 2014.

Govindan S, Maroli AS, Ciraj AM, Bairy I. Molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonizing the anterior nares of school children of Udipi Taluk. *Indian J Med Microbiol*, 2015, 33 Suppl:129-133.

Günel T, Aydın K. 'Real-Time PCR' ve Uygulama Alanları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2009, 2(2):43-45.

Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. *Medizinische Mikrobiologie. Verstehen - Lernen - Nachschlagen*. Çeviri: Küçüker MA, Tümbay E, Anğ Ö,

Erturan Z. *Tıbbi Mikrobiyoloji Anlamak-Öğrenmek-Başvurmak İçin*. 9.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:221-223.

Medical-Labs. <http://www.medical-labs.net/coagulase-test-2968/>. 15 Aralık 2014.

Microbeonline.com. Coagulase Test: Principle, procedure and interpretation. <http://microbeonline.com/diagnostic-tests-biochemical-tests-coagulase-test/>. 14 Kasım 2014.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Antimicrobial (Drug) Resistance.(<http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialresistance/examples/mrsa/pages/history.aspx>). 04 Mart 2014.

Okan M, Özdemir Ö. Çocuklarda mental retardasyon. *Güncel Pediatri*, 2005, 3:62-66.

Orenstein A. The Discovery and Naming of *Staphylococcus aureus*. <http://www.antimicrobe.org/h04c.files/history/S-aureus.pdf>. 5 Aralık 2014.

Özen NS, Dağlar D, Özhak Baysan B, Yıldırım Ç, Yazısız H, Ögünç D, Öngüt G, Çolak D, Gültekin M. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının saptanmasında MRSA ID kromojenik besiyerinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*, 2011, 25(1):31-34.

Prokaryotes. Openstax. <http://cnx.org/contents/a706302d-4c19-4e47-ab73-019125785e7d@2/Prokaryotes>. 15 Kasım 2014.

Sancak B. MRSA Direnç Mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye’de epidemiyolojisi. *ANKEM Derg*, 2012, 26(Ek 2):38-47.

Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med*, 1982, 97(3):325-329.

Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of Western Australia. *J Hosp Infect*, 1993, 25(2):97-108.

University of Florida Health. College of Dentistry. Paul Burtner. Mental Bozukluklar. <http://paul-burtner.dental.ufl.edu/engelli-bireyler-icin-agiz-sagligi-bakimi/engelleyci-durumlar/mental-bozukluklar/>. 07 Mart 2014.

Ün N, Erbahçeci F, Ergun N. Mental retarde çocuklarda fiziksel uygunluğun değerlendirilmesi. *Romatizma*, 2001, 16(1):16-21.

Ünal S. MRSA Problemi. *ANKEM Derg*, 2009, 23(Ek 2):1-12.

Woese CR. Bacterial evolution. *Microbiol Rev*, 1987, 51:221–271.

Woese CR, Stackebrandt E, Macke TJ, Fox GE. A phylogenetic definition of the major eubacterial taxa. *Sys Appl Microbiol*, 1985, 6:143–151.

Yıldırım M, Şahin İ, Başak S, Öksüz Ş, Özaydın Ç, Acar S, Şencan İ, Karabay O. The investigation of nasal mrsa carriage and colonization of nasopharyngeal pathogens at a primary school in Düzce. *Turk J Med Sci*, 2007, 37(6):359-365.

## EKLER

### EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.ULU.0.20.70.02-050.99/ 428  
Konu : Etik Kurul kararı

13 /11.../2013

Sayın Prof.Dr.M.Tevfik YAVUZ  
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi  
BALIKESİR

Kurulumuza başvurduğunuz ve sorumlu araştırmacısı olduğunuz "Balıkesir ve yöresinde mental retarde hastalarda nazal metisilin dirençli staphylococcus aureus (MRSA) taşıyıcılığı oranının moleküler yöntemlerle araştırılması" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuzun 05 Ekim 2013 tarih ve 2013-18/36 nolu kararı ekte gönderilmektedir.

Gereği için bilgilerinize sunulur.

Prof.Dr.Mine Sibel GÜRÜN  
Kurul Başkanı

EKLER:

- 1- Karar (1 adet)
- 2- BGO formu (1 adet)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası, Görükle Kampüsü 16059 Nilüfer/BURSA  
Tel: 0-224-2950020 Fax: 0-224-2950029  
e-posta: [uukaek@uludag.edu.tr](mailto:uukaek@uludag.edu.tr) Elektronik Ağ: [www.tip.uludag.edu.tr](http://www.tip.uludag.edu.tr)


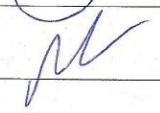



**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Balıkesir ve yöresinde mental retarde hastalarda nazal metisilin dirençli staphylococcus aureus (MRSA) taşıyıcılığı oranının moleküler yöntemlerle araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ ADISOYADI	Prof.Dr.M.Tevfik Yavuz
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI	Tolga Aköğretmen, Gökhan Akın
	DESTEKLEYİCİ	Balıkesir Üniversitesi BAP
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	İnsanlardan elde edilen materyallerin kullanıldığı, prospektif araştırma
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Yüksek Lisans tez çalışması
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ KATILACAK GÖNÜLLÜ SAYISI	8 ay 100

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı			Tarihi	Dili
		Araştırma başvuru ön yazısı		21.10.2013	Türkçe
		GİRİŞİMSEL OYMAZAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU		25.10.2013	Türkçe
		BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		11.10.2013	Türkçe
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU		25.10.2013	Türkçe	

KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No : 2013-18/36</b>	<b>Tarih : 05 Kasım 2013</b>
	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.M.Tevfik Yavuz'un sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvurusu dosyası, ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; 1- Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna. 2- Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik Kurul kaşesi bulunan "Onam" formunun kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına. 3- Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine. 4- Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine oybirliği ile karar verildi.	

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI	Prof.Dr.Mine Sibel GÜRÜN					
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile ilişki	Katılım (*)	İmza
Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN Başkan	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İzinli
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU BaşkanYardımcısı /Başk.Vek.	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Necdet KARLI Raportör	Nöroloji	U.Ü.T.F. Nöroloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Üye	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Raporlu
Doç.Dr.Emel İRGİL Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

Yrd.Doç.Dr.Tuna GÜLTEN Üye	Tıbbi Genetik	U.Ü.T.F. Tıbbi Genetik AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü.Hukuk Fakültesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Görevli
Yrd.Doç.Dr.Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Sezer ERER Üye	Tıp Tarihi ve Etik	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uz.Dr.Serhat YALÇINKAYA Üye	Göğüs Cerrahisi	Bursa Yüksek İhtisas EAH Göğüs Cerrahisi Kliniği	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uz.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz.Zeynep Gözde SÖZER Üye	Eczacı	UÜ.SUAM	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ahmet GÖREN Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbet Meslek	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

\* Toplantıda Bulunma

## EK-2: MİLLİ EĞİTİM BAKANLIĞI ONAYI



T.C.  
BALIKESİR VALİLİĞİ  
İl Millî Eğitim Müdürlüğü

Sayı: 99191664/605.01/3696425  
Konu: Araştırma İzni

05/12/2013

### VALİLİK MAKAMINA BALIKESİR

İlgi : a) Millî Eğitim Bakanlığı Yenilik ve Eğitim Teknolojileri Genel Müdürlüğünün 07.03.2012 tarih ve 2012/13 sayılı genelgesi  
b) Balıkesir Üniversitesi Rektörlüğü'nün 13.11.2013 tarih ve 11811414-604.01.02-2315/10959 sayılı dilekçe

Başvuru Sahibinin Adı Soyadı	Prof. Dr. Mehmet Tefvik YAVUZ		
Danışmanı			
Kurumu/Üniversite/Görev Yeri	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Alan/Bölüm	Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı		
Tez,Araştırma veya Anketin Konusu	Balıkesir ve Yöresinde Mental Retarde Hastalarda Nasal Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) Taşıyıcılığı Oranının Moleküler Yöntemle Araştırılması		
Başvuru Tarihi	18.11.2013	Başvuru Sayısı	3417406
Veri Toplama Araçları	Prospektif Araştırma Metaryeli		
Araştırma Türü	Yüksek Lisans Tezi		

ÇALIŞMA YAPILACAK EĞİTİM KURUMLARININ LİSTESİ			
S.No	Okulun Adı	S.No	Okulun Adı
1	Firdevs Hattatoğlu Özel Eğitim Okulu		

Bakanlığımıza bağlı okul ve kurumlarda yapılacak Araştırma, Yarışma ve Sosyal Etkinlik izinleri ilgi (a) genelge gereğince yukarıdaki bilgileri belirtilen çalışmanın, eğitim kurumlarında, okul/kurum müdürlüklerinin denetiminde ve uygulama öncesinde aile izninin alınması kaydı ile Rehberlik ve Araştırma Merkezi işbirliğinde yürütülmesi uygun görülmektedir.

Makamlarınızca da uygun görüldüğü taktirde olurlarınıza arz ederim.

Yakup YILDIZ  
Müdür a.  
Müdür Yardımcısı

OLUR  
05/12/2013  
Sabri CANER  
Vali a.  
İl Millî Eğitim Müdürü

Eki : Dilekçe ve Ekleri ( 8 Sayfa)

05 Aralık 2013  
Güvenli Elektronik İmzalı  
Aslı ile Aynıdır.

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5 inci maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır



ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME FORMU

Başvuru Sahibinin Adı Soyadı :	Prof. Dr. Mehmet Tevfik YAVUZ		
Danışmanı :			
Kurumu / Üniversite / Görev Yeri :	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Alan / Bölüm :	Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı		
Tez, Araştırma veya Anketin Konusu :	Balıkesir ve Yöresinde Mental Retarde Hastalarda Nasal Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) Taşıyıcılığı Oranının Moleküler Yöntemle Araştırılması		
Başvuru Tarihi :	18.11.2013	Başvuru Sayısı :	3417406
Veri toplama araçları :	Prospektif Araştırma Materyali		
Araştırmanın Türü :	Yüksek Lisans Tezi		

ÇALIŞMA YAPILACAK EĞİTİM KURUMLARININ LİSTESİ

Sıra No	Okulun Adı	Sıra No	Okulun Adı
1	Firdevs Hattatoğlu Özel Eğitim Okulu	11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

KOMİSYON GÖRÜŞÜ

18.11.2013 Tarihli Araştırma İzni Başvurusu 07.03.2012 tarih ve 2012/13 sayılı Araştırma, Yarışma ve Sosyal Etkinlik İzinlerine İlişkin Genelge kapsamında değerlendirilmiştir. Buna göre, Araştırma önerisinin ve veri toplama araştırmalarının içerik ve kapsam yönünden Türk Milli Eğitiminin genel amaçlarına uygun olduğu, milli ve manevi değerlere aykırı ve kişilik haklarını zedeleyecek herhangi bir unsur taşımadığı görülmüştür.


Veri toplama süresince bilim etiği ilkelerinin göz önünde bulundurulması, insan sağlığı ve ekolojik dengeye zarar verecek davranışlardan uzak durulması, araştırmaya katılmama özgürlüğünün unutulmaması, anket uygulama süresinin bir ders saatini geçmemesi, yapılacak çalışmalarda, kişi ve kurumlardan temin edilen veri ve bilgilerin gizliliğine, korunmasına, nihayet bu verilerin ve bilgilerin izin verildiği ölçüde ve şekilde kullanımına özen gösterilmesi gerekir.

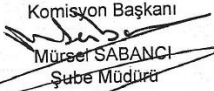
**Uygulama öncesinde Aile izninin alınması kaydı ile Rehberlik ve Araştırma Merkezi işbirliğinde yürütülmesi uygundur.**

Komisyon Kararı	Oy Birliği ile alınmıştır.
-----------------	----------------------------

KOMİSYON

  
Caner BÖREKÇİ  
Bilişim Teknolojileri Öğretmeni

  
Ayşe Yeliz ALDEMİR  
İngilizce Öğretmeni

04.12.2013  
Komisyon Başkanı  
  
Mürret SABANCI  
Şube Müdürü

### EK-3: HASTA ANKETİ

"BALIKESİR VE YÖRESİNDE MENTAL RETARDE HASTALARDA NAZAL METİSİLİN DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) TAŞIYICILIĞI ORANININ MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI HASTA ANKETİ

HASTA NUMARASI	
CİNSİYETİ	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>
YAŞI	
IQ DERECEŚİ	
OKULDAKİ EĞİTİM SÜRESİ	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4+ <input type="checkbox"/>
MENTAL DERECEŚİ	Ağır Derecede Mental Retardasyon: 0-25 <input type="checkbox"/> Orta (Öğretilebilir) Derecede Mental Retardasyon: 25 – 44 <input type="checkbox"/> Hafif (Eğitilebilir) Derecede Mental Retardasyon: 45 – 75 <input type="checkbox"/>
SON 3 AYDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI	EVET <input type="checkbox"/> HAYIR <input type="checkbox"/>
SON 3 AYDA İLAÇ KULLANIMI	VAR <input type="checkbox"/> YOK <input type="checkbox"/>
GEÇİRDİĞİ HASTALIK	VAR <input type="checkbox"/> YOK <input type="checkbox"/>
MEVCUT BİR HASTALIK	VAR <input type="checkbox"/> YOK <input type="checkbox"/>

#### EK-4: ÖZGEÇMİŞ

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı Soyadı	: Tolga AKÖĞRETMEN
Doğum tarihi	: 19.06.1988
Doğum yeri	: Fatih
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çağış Kampüsü 10145 Balıkesir
Tel	: 0505 569 36 40
Faks	: 0266 612 10 09
E-mail	: <a href="mailto:takogretmen@mynet.com">takogretmen@mynet.com</a>
<b>EĞİTİM</b>	
Lise	: Fatih Şehremini Lisesi (2005)
Lisans	: Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi (2007-2012)
<b>YABANCI DİL BİLGİSİ</b>	
İngilizce	:BAÜ İngilizce Sınavı: 60 (Mayıs 2012)