

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

VETERİNER HEKİM VE VETERİNER FAKÜLTESİ
ÖĞRENCİLERİNDE METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS*
***AUREUS* TAŞIYICILIĞININ BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Ali YILMAZ

Danışman

Doç. Dr. Özkan ASLANTAŞ

HATAY-2011

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**VETERİNER HEKİM VE VETERİNER FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE
METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
TAŞIYICILIĞININ BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Ali YILMAZ

Danışman

Doç. Dr. Özkan ASLANTAŞ

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 08 L 0605 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY-2011

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**VETERİNER HEKİM VE VETERİNER FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE
METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
TAŞIYICILIĞININ BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Mehmet Ali YILMAZ

Bu tez, aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 30/12/2011 günü sözlü olarak tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez jürisi: Jüri başkanı : Doç. Dr. Özkan ASLANTAŞ

Üye : Doç. Dr. Hasan SOLMAZ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Burçin ÖZER

Bu tez, Enstitümüz Mikrobiyoloji (Vet) Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Özkan ASLANTAŞ'a, çalışmalarımnda desteklerini gördüğüm Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Burçin ÖZER'e, tezim için maddi destekte bulunan Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne (BAP) ve desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Stafilocokların ve Stafilocoklarda Metisilin Direncinin Tarihçesi.....	3
2.2. Stafilocokların Genel Özellikleri.....	4
2.3. Morfolojik ve Kimyasal Özellikleri.....	7
2.3.1. Görünüm ve Boyama.....	7
2.3.2. Kültür ve Üreme Özellikleri.....	7
2.3.3. Biyokimyasal Özellikler.....	7
2.3.4. Genom Yapısı.....	8
2.3.5. Virulens ve Patojenite.....	8
2.3.5.1. Kapsül.....	8
2.3.5.2. Hücre Duvarı.....	8
2.3.5.2.1. Peptidoglikan Tabaka.....	8
2.3.5.2.2. Teikoik Asit.....	9
2.3.5.2.3. Yüze Proteinleri.....	9
2.3.5.3. Enzimler.....	10
2.3.5.3.1. Katalaz	10
2.3.5.3.2. Koagulaz.....	10
2.3.5.3.3. Lipaz.....	10
2.3.5.3.4. Hiyalüronidaz.....	10
2.3.5.3.5. Fibrinolizin (Stafilokinaz).....	11
2.3.5.3.6. Deoksiribonükleaz	11
2.3.5.3.7. Beta-laktamaz (penisilinaz).....	11
2.3.5.4. Toksinler.....	11
2.3.5.4.1. Hemolizinler.....	11
2.3.5.4.1.1. Alfa-hemolizin (Alfa toksin).....	11
2.3.5.4.1.2. Beta-hemolizin (Beta toksin).....	12
2.3.5.4.1.3. Gama-hemolizin (Gama toksin).....	12
2.3.5.4.1.4. Delta-Hemolizin (Delta toksin).....	12
2.3.5.4.2. Lökositin (Panton-Valentine Leukocidin).....	12
2.3.5.4.3. Enterotoksin.....	13
2.3.5.4.3. Eksfoliyatif toksin.....	13
2.3.5.4.4. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1).....	13
2.3.5.5. Biyofilm.....	14

2.4. Epidemiyoloji.....	14
2.5. İnsanlarda MRSA İnfeksiyonları.....	17
2.6. Hayvanlarda MRSA İnfeksiyonları.....	19
2.7. Stafilokoklarda Metisilin Direnci.....	19
2.7.1. Stafilokokkal Kaset Kromozom (SCC).....	19
2.8. Direnç Fenotipini Etkileyen Diğer Faktörler.....	23
2.8.1. Beta- laktamaz plazmidi.....	23
2.8.2. <i>Fem</i> Faktörleri.....	23
2.9. Stafilokoklarda Metisilin Direncinin Belirlenmesi.....	24
2.9.1. Fenotipik Yöntemler.....	24
2.9.1.1. Disk Difüzyon Yöntemi.....	24
2.9.1.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi.....	25
2.9.1.3. Tuz Agar Tarama.....	25
2.9.1.4. E-Test Yöntemi.....	26
2.9.1.5. Lateks Aglutinasyon.....	26
2.9.1.6. Kromojenik Yöntemler.....	26
2.9.2. Moleküler Yöntemler.....	26
2.10. MRSA İnfeksiyonlarının Tedavisi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Gereç	30
3.1.1. Nazal Sıvab Örnekleri	30
3.1.2. Kullanılan Besiyerleri, Antibiyotik ve Antibiyotik Diskleri	30
3.1.3. DNA Ekstraksiyonunda Kullanılan Besiyeri, Enzim, Solusyon ve Kimyasallar... ..	31
3.1.4. PZR’da Kullanılan Buffer, Solüsyon, Primer ve Enzimler.....	31
3.1.5. PZR’de Kullanılan Alet ve Ekipmanlar.....	32
3.2. Yöntem.....	32
3.2.1. İzolasyon ve İdentifikasyon.....	32
3.2.2. Metisilin Direncinin Fenotipik Olarak Belirlenmesi.....	33
3.2.3. Metisilin Dirençli İzolatların Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi.....	33
3.2.4. Metisilin Dirençli Stafilokokların Tür Düzeyinde İdentikasyonu.....	33
3.3. Moleküler Analiz.....	33
3.3.1. DNA Ekstraksiyonu.....	33
3.3.2. Stafilokok Suşlarının Genotipik İdentifikasyonu.....	34
3.3.3. SCC _{mec} Tipinin Multipleks PZR ile Belirlenmesi.....	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. İzolasyon ve İdentifikasyon Bulguları.....	36
4.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Test Sonuçları.....	36
4.3. Stafilokok Suşlarının Genotipik İdentifikasyonu.....	37
4.3. MDKNS suşlarında SCC _{mec} tiplerinin dağılımı.....	38
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1. SCC <i>mec</i> elementlerinin temel yapıları.....	22
Şekil 4.1. 16S rRNA, <i>femA</i> ve <i>mecA</i> genlerinin agaroz jeldeki görüntüsü.....	37
Şekil 4.2. mPZR I ile <i>ccr</i> gen kompleksinin belirlenmesi.....	38
Şekil 4.3. mPZR II ile <i>mec</i> gen kompleksinin belirlenmesi.....	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 1.1. Stafilokok türlerinin sınıflandırılması.....	5
Çizelge 1.2. Önemli stafilokok tür ve alt türleri.....	6
Çizelge 1.3. MRSA <i>S. aureus</i> suşlarında belirlenen SCC <i>mec</i> tipleri.....	20
Çizelge 2.2. Metisilin direncinin belirlenmesinde kullanılan antibiyotik diskleri ve inhibisyon zon çapları	25
Çizelge 3.1. Alınan örneklerin meslek gruplarına göre dağılımı	30
Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan primerler.....	32
Çizelge 3.3. SCC <i>mec</i> tiplerinin <i>ccr</i> ve <i>mec</i> gen komplekslerine göre klasifikasyonu.....	35
Çizelge 4.1. İzole edilen MDKNS suşlarının tür düzeyinde dağılımı.....	36
Çizelge 4.2. Veteriner Hekim ve Veteriner Fakültesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS suşlarının antimikrobiyal direnç oranları.....	37
Çizelge 4.3. Veteriner Hekimlerden izole edilen MDKNS suşlarında belirlenen SCC <i>mec</i> tipleri ve direnç fenotipleri.....	40
Çizelge 4.4. Veteriner Fakültesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS suşlarında belirlenen SCC <i>mec</i> tipleri ve direnç fenotipleri.....	41

KISALTMALAR LİSTESİ

BHIB	: Brain Heart Infusion Broth
BORSA	: Borderline-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CC	: Klonal Kompleks
ccr	: Kaset Kromozom Rekombinaz
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
HK-MRSA	: Hastane Kökenli Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
hVISA	: Vankomisine Heterojen Orta Derecede Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
IS	: İnsersiyon Sekans
ISS	: Integrasyon Bölge Dizileri
J	: Junkyard
Kbp	: Kilobaz Pair
kDa	: Kilodalton
KNS	: Koagulaz Negatif Stafilocok
MDKNS	: Metisilin Dirençli Koagulaz Negatif Stafilocok
MHA	: Mueller Hinton Agar
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MLST	: Multi Lokus Sekans Tiplendirme
mPZR	: Multipleks PZR
MDKNS	: Metisilin Dirençli Koagulaz Negatif Stafilocok
MDS	: Metisilin Dirençli Stafilocok
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSP	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus pseudointermedius</i>
MSSA	: Metisilin Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
NAGA	: N-Asetil Glukozamin
NAMA	: N-Asetil Muramik Asit
PBP2a	: Penisilin Bağlayan Protein 2a
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PFGE	: Pulsed Field Gel Electrophoresis
PVL	: Panton-Valentine Leukocidin
RE	: Restriksiyon Endonükleaz
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
SCC	: Stafilocokal Kaset Kromozom
SCCmec	: Stafilocokal Kaset Kromozom <i>mec</i>
SE	: Stafilocokal Enterotoksin
SHDS	: Stafilocokal Haşlanmış Deri Sendromu
ST	: Sekans Tip
TK-MRSA	: Toplum Kökenli Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksin-1
VISA	: Vankomisine Orta Derecede Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok
VRSA	: Vankomisine Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>

ÖZET

Veteriner Hekim ve Veteriner Fakültesi Öğrencilerinde Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının Belirlenmesi

Bu çalışma, veteriner hekim (n: 89) ve veteriner fakültesi öğrencilerinde (n: 83) metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) nazal taşıyıcılığının prevalansının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirildi. Ayrıca, izolatların antimikrobiyal duyarlılıkları ve stafilokokal kaset kromozom *mec* (SCC*mec*) tipi de araştırıldı. Alınan sıvab örneklerinin hiçbirinden MRSA izole edilemezken, veteriner hekimlerin %43.8'inden (39/89) (33 *S. epidermidis*, 3 *S. haemolyticus*, 2 *S. hominis subsp. hominis*, 1 *S. lentus*) ve veteriner fakültesi öğrencilerinin %44.6'sından (37/83) (26 *S. epidermidis*, 5 *S. haemolyticus*, 2 *S. hominis subsp. hominis*, 4 *S. cohnii*) metisilin dirençli koagulaz negatif stafilokok (MDKNS) izole edildi. Veteriner Hekimlerden izole edilen MDKNS suşlarında SCC*mec* tip IV 22, SCC*mec* tip V 14 ve SCC*mec* tip II 2 izolatta belirlenirken; veteriner fakültesi öğrencilerinden izole MDKNS suşlarında SCC*mec* tip V 18, SCC*mec* tip IV 13 ve SCC*mec* tip II 4 izolatta tespit edildi. Veteriner hekimlerden izole edilen 1 ve Veteriner Fakültesi öğrencilerinden izole edilen 2 suşun ise SCC*mec* tipi belirlenemedi. MDKNS izolatlarının tamamı vancomycin ve quinopristin-dalfopristine duyarlı bulunurken, veteriner hekimlerden izole edilen MDKNS izolatlarının %64.1'inde (25/39) ve veteriner fakültesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS izolatlarının %37.8'inde (14/37) çoğul dirençlilik (5 veya daha fazla antimikrobiyal) saptandı.

Sonuçlar veteriner hekim ve veteriner fakültesi öğrencilerinin yüksek oranda çoğul dirençli MDKNS suşları ile kolonize olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, veteriner hekimler ve veteriner fakültesi öğrencileri ortaya çıkan bu yeni mesleki sağlık riskine karşı bilgilendirilmeli ve koruyucu önlemler hakkında eğitilmelidir. Ayrıca, metisilin dirençli stafilokokların toplumda yayılımının kontrolü için acilen insan ve veteriner hekimliği arasında işbirliğine ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Metisilin direnci, *Staphylococcus* spp., veteriner hekim, veteriner fakültesi öğrencisi, antimikrobiyal direnç

ABSTRACT

Determination of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage in Veterinarians and Veterinary Faculty Students

The present study was carried out to determine the prevalence of nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among veterinarians (n: 89) and veterinary faculty students (n: 83). In addition, antimicrobial susceptibility and staphylococcal chromosomal cassette *mec* (SCC*mec*) type were also investigated. While no MRSA was isolated from nasal swabs, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS) was isolated from 43.8% (39/89) of veterinarians (33 *S. epidermidis*, 3 *S. haemolyticus*, 2 *S. hominis subsp. hominis*, 1 *S. lentus*) and 44.6% (37/83) of students (26 *S. epidermidis*, 5 *S. haemolyticus*, 2 *S. hominis subsp. hominis*, 4 *S. cohnii*). Among MRCNS isolated from veterinarians, SCC*mec* tip IV in 22 isolates, SCC*mec* tip V in 14 isolates and SCC*mec* tip II in 2 isolates was found. Whereas among MRCNS isolated from veterinary faculty students, SCC*mec* tip V in 18 isolates, SCC*mec* tip IV in 13 isolates and SCC*mec* tip II in 4 isolates. SCC*mec* type could not be determined in one isolate from veterinary faculty student and in two isolates from veterinarians. While all MRCNS isolates were found to be sensitive to vancomycin and quinopristin-dalfopristine, 64.1% (25/39) of MRCNS isolates from veterinarians and 37.8% (14/37) of MRCNS isolates from veterinary faculty students showed multiple resistance (5 or more antimicrobials).

The results show that veterinarians and veterinary faculty students are colonized with high rates of multiple-resistant MRCNS. For that reason, veterinarians and veterinary faculty students should be informed about this emerging occupational health risk and educated about preventive measures. Collaboration between human and veterinary medicine is urgently needed to control methicillin-resistant staphylococci in the community.

Keywords: Methicillin resistance, *Staphylococcus* spp., veterinarian, veterinary faculty students, antimicrobial resistance

1. GİRİŞ

Staphylococcus aureus suşlarında antibiyotik direnci ilk kez 1930'lu yıllarda klinik kullanıma giren sülfanamid grubu antibiyotiklerle başlamış ve günümüzde linezolid, daptomisin gibi yeni antibiyotiklere kadar uzanmıştır. 1941 yılında kullanılmaya başlayan penisillin G ile *S. aureus* infeksiyonlarında oldukça dramatik bir azalma görülmüştür. Ancak, bu yüz güldürücü durum çok uzun sürmemiş ve çok kısa sürede penisilinaz (beta-laktamaz) enzimi sentezleyen izolatların ortaya çıkması sonucu penisilin direnci görülmeye başlamıştır. Günümüzde penisilin dirençli izolatların oranı %90-95'lere ulaşmış durumdadır. Bu sorun 1959 yılında beta-laktamaz dirençli semisentetik bir penisilin olan metisilin klinik kullanıma girmesiyle çözülmüştür. Ancak, 1961 yılında İngiltere'de ilk metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) tanımlanmıştır. MRSA suşlarında tespit edilen metisilin direnci 1960'lı yıllarda Avrupa'da, 1970'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde ve 1980'li yıllarda ise tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbitide nedeni haline gelmiştir. Günümüzde önemli nozokomiyal infeksiyon etkeni olmaları yanısıra MRSA suşlarının toplum kökenli infeksiyon etkenleri arasında da önemi gün geçtikçe artmaktadır.

Son yıllarda MRSA suşlarının farklı hayvan türlerinden artan oranda izolasyonu halk sağlığı açısından ciddi endişelere neden olmaktadır. Çünkü MRSA ile kolonize veya infekte hayvanlar; buldukları ortamların kontaminasyonu, temasta oldukları insanların kolonizasyonu veya infeksiyonu yönünden rezervuar olarak rol oynayabilmektedir. Farklı ülkelerde veteriner klinik ve hastanelerinde yapılan çalışmalarda hayvanlardan izole edilen MRSA suşlarının, hayvan sahipleri, klinik çalışanları, klinik personeli, hayvan bakıcıları ve klinik ortamından izole edilen MRSA suşları ile aynı klonlar olduğunun tespit edilmesi; hayvan türleri ve insanlar arasında karşılıklı bulaşmanın mümkün olduğunu göstermiştir. Hayvanlarda MRSA taşıyıcılığının izlenmesi bulaşmanın yönünün aydınlatılması (zoonoz, humanoz) gerekli kontrol önlemlerinin alınması açısından önemlidir. Bu nedenle dünyanın birçok ülkesinde hayvanlarda, bunların buldukları ortamlardaki (çiftlikler, veteriner klinikleri, veteriner hastaneleri) insanlarda (hayvan sahipleri, veteriner hekim, veteriner teknisyeni, diğer klinik çalışanları, çiftlik çalışanları) MRSA prevalansının

saptanmasına, moleküler karakterizasyonuna ve izolatların antibiyotik direnç paternlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

Yurdumuzda Veteriner Hekim ve Veteriner Fakültesi öğrencilerinde MRSA taşıyıcılığını belirlemeye yönelik yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, i) Hatay ilinde kamuda ve serbest olarak çalışan Veteriner Hekimler ile Veteriner Fakültesi öğrencilerinden alınan nazal sıvab örneklerinde MRSA taşıyıcılığının prevalansının belirlenmesi, ii) MRSA suşlarının SCC*mec* tipinin tespit edilmesi ve iii) MRSA suşlarının antimikrobiallere olan duyarlılıklarının saptanması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Stafilokoklar doğada yaygın olarak bulunan, memelilerin deri ve mukoz membranlarına kolonize olan, farklı hastalık tablolarına neden olabilen Gram pozitif koklardır. Stafilokok genusu içinde *Staphylococcus aureus* major patojen olarak kabul edilmekle birlikte; *S. aureus*'un dışında, son yıllarda, koagülaz negatif stafilokokların (KNS) da özellikle hastanede yatan hastalar için ciddi patojenler haline geldiği vurgulanmakta (Günaydın ve ark. 1995) ve veteriner hekimliğinde de (Taponen ve Pyorola 2009) önemleri artmaktadır.

Stafilokoklar genelde buldukları konakla iyi huylu ve simbiyotik bir ilişki içindedirler. Ancak, invaziv girişimler, cerrahi müdahaleler, deri ve mukoz membran bütünlüğünün bozulduğu durumlarda (çevresel faktörlere bağlı oluşan yara ve çizikler gibi) stafilokoklar patojen olabilirler (Peacock 2005).

2.1. Stafilokokların ve Stafilokoklarda Metisilin Direncinin Tarihçesi

Stafilokokları ilk olarak 1878'de Robert Koch ışık mikroskopunda tanımlamış, 1880'de Pasteur sıvı besiyerinde bakterileri üretmiştir. İskoçyalı cerrah Alexander Ogston 1881'de stafilokokların fareler ve kobaylar için patojen olduğunu gösterirken bu mikroorganizmalara; üremeleri sırasında birbirlerinden ayrılmayıp, üzüm salkımına benzeyen düzensiz kümeler oluşturmaları sonucu "*Staphylococcus*" (*Staphyle*: üzüm salkımı) adını vermiştir. Ogston patojen olduğunu vurgulamak için "mikrokoklar, aktiviteleri düşük ve yayılma alanları sınırlı olduğunda yüzeysel suppuratif inflamasyona yol açan, ancak etkinlikleri daha fazla olursa ve yayılma imkânı bulurlarsa septisemi ve piyemi oluşturan mikroorganizmalardır" ifadesini kullanmıştır. Rosenbach 1884'de ilk kez insandan izole etmiştir. İlk olarak *Staphylococcus albus* olarak adlandırılan mikroorganizmanın birden fazla alt tür içerdiği belirlenmiş; 1970'lerden itibaren *Staphylococcus epidermidis* dışındaki diğer KNS türleri de tanınmaya başlanmıştır (Bannerman 2003, Peacock 2005).

Alexander Fleming tarafından 1928 yılında penisilinin bulunması; Florey ve Chain tarafından ise 1940 yılında penisilin üretiminin başarılması stafilokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde önemli bir aşama olmuştur. *S. aureus* izolatlarında penisilin

direnci 1944 yılında (Shopsin ve Kreiswirth 2001), tetrasiklin, eritromisin ve streptomisin direnci ise 1950'li yıllarda gözlenmiştir (Haznedaroğlu 2009).

İlk semisentetik penisilinaza dirençli antimikrobiyal olan metisilin'in 1959'da klinik kullanıma girmesinden iki yıl sonra, ilk MRSA izolasyonu İngiltere'de rapor edilmiştir. MRSA suşları 1960'lı yıllarda Avrupa'da, 1970'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde ve 1980'li yıllarda da dünyada önemli nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak bildirilmeye başlanmıştır. Metisilin direnci yanı sıra MRSA suşlarında kinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, aminoglikozidler, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin ve rifampisin gibi antibiyotiklere karşı da direnç gelişimi gözlenmiştir (Grüneberg 1997, Şardan 2000).

İlk MRSA izolasyonunun bildirildiği tarihten yaklaşık 10 yıl sonra Belçika'da mastitisli bir ineğin sütünden MRSA izolasyonu yapılmıştır (Devriese ve Homes 1975). Bu tarihten itibaren ise köpeklerden (Baptiste ve ark. 2005, van Duijkeren ve ark. 2004, Kadlec ve ark. 2011), kedilerden (Ruscher ve ark. 2009), atlardan (Moodley ve Guardabassi 2009, van Den Eede ve ark. 2009, Weese ve ark. 2006, Hartmann 1997), koyunlardan (Qudduomi ve ark. 2006), domuzlardan (Sunde ve ark. 2011, Lozano ve ark. 2011) tavşanlardan (Walther ve ark. 2008), tavuklardan (Persoons ve ark. 2009), yunus balıklarından (Schaefer ve ark. 2009), bir foktan (O'Mahony ve ark. 2005) hatta hayvansal ürünlerden (Weese ve ark. 2010, Lim ve ark. 2010, Bhargava ve ark. 2011) metisilin dirençli stafilocok (MDS) türleri tespit edilmiştir.

MRSA suşlarının günümüzde artan oranda insanlardan ve hayvanlardan izole edilmesi, zoonoz ve humanoz olmaları, çoğul direnç göstermeleri, tedavi seçeneklerinin sınırlı ve masraflı olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

2.2. Stafilocokların Genel Özellikleri

Bergey's Manual of Systematic Bacteriology'nin 1986 yılı baskısında Micrococcaceae ailesinde *Stomatococcus* ve *Planococcus* ile birlikte yer alan *Staphylococcus* ve *Micrococcus* türlerinin (Alen ve ark. 2006); DNA dizi analizi, DNA-rRNA hibridizasyonu, karşılaştırmalı 16S rRNA oligonükleotid dizi analizi *Staphylococcus* ve *Micrococcus* türlerinin yakın ilişkili olmadığını göstermiştir. Yeni yapılan taksonomik sınıflandırmada stafilocoklar Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus

türleri ile birlikte Bacillaceae familyasında sınıflandırılmıştır (Akan, 2006). Stafilokok suşlarının sınıflandırılması özet olarak Çizelge 1.1’de sunulmuştur.

Çizelge 1.1. Stafilokok türlerinin sınıflandırılması (Todar 1994)

Domain	<i>Bacteriae</i>
Alem	<i>Eubacteria</i>
Bölüm	<i>Firmicutes</i>
Sınıf	<i>Bacilli</i>
Takım	<i>Bacillales</i>
Aile	<i>Staphylococcaceae</i>
Cins	<i>Staphylococcus</i>
Tür (insan ve hayvanlarda hastalık yapan en önemli türler)	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>S. lugdunensis</i>

Günümüzde stafilokok genusunda 41 tür saptanmıştır (Trülzsch ve ark. 2007). *S. aureus* insanlarda ve hayvanlarda infeksiyonlarına neden olan en önemli türdür. *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus* sıklıkla infeksiyon oluşturan fırsatçı patojenlerdir. *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. saccharolyticus*, *S. cohnii* ve *S. simulans* ise nadiren fırsatçı infeksiyonlara sebep olmaktadır (Bilgehan 2002). Bugüne kadar tanımlanmış olan önemli stafilokok türleri Çizelge 1.2.’de gösterilmiştir (Peacock 2005, Aken ve ark. 2006).

Çizelge 1.2. Önemli stafilo kok tür ve alt türleri (Peacock 2005, A len ve ark. 2006).

Tür	Alt tür	Referans
<i>S.arlettae</i> ^a		Schleifer ve ark. (1984)
<i>S.aureus</i>	<i>anaerobius</i>	De la Fuente ve ark. (1985)
<i>S.aureus</i> ^b	<i>aureus</i>	Rosenbach (1884)
<i>S.auricularis</i> ^b		Kloos ve Schleifer 1983
<i>S.capitis</i> ^b	<i>ureolyticus</i>	Bannerman ve Kloos 1991
<i>S.capitis</i> ^b	<i>capitis</i>	Kloos ve Schleifer 1975
<i>S.caprae</i> ^b		Devriese ve ark. (1983)
<i>S.carnosus</i> ^a	<i>carnosus</i>	Schleifer ve Fischer 1982
<i>S.carnosus</i> ^a	<i>utilis</i>	Probst ve ark. (1998)
<i>S.chromogenes</i> ^c		Devriese ve ark. (1978), Hajek ve ark.(1986)
<i>S.cohnii</i> ^b	<i>cohnii</i>	Schleifer ve Kloos 1975
<i>S.cohnii</i> ^b	<i>urealyticum</i>	Kloos ve Wolfshohl 1991
<i>S.condimentii</i>		Probst ve ark. (1998)
<i>S.delphini</i> ^c		Varaldo ve ark. (1988)
<i>S.epidermidis</i> ^b		Winslow ve Winslow 1908, Evans (1916)
<i>S.equorum</i> ^c	<i>equorum</i>	Schleifer ve ark. (1984)
<i>S.equorum</i> ^c	<i>linens</i>	Place ve ark.(2003)
<i>S.felis</i> ^c		Igimi ve ark. (1989)
<i>S.fleurettii</i>		Vernozy-Rozand ve ark. (2000)
<i>S.gallinarum</i> ^c		Devriese ve ark. (1978)
<i>S.haemolyticus</i> ^b		Schleifer ve Kloos (1975)
<i>S.hominis</i> ^b	<i>hominis</i>	Kloos ve Schleifer (1975)
<i>S.hominis</i> ^b	<i>novobiosepticus</i>	Kloos ve ark. (1998)
<i>S.hyicus</i> ^c		Sompolinski (1953), Devriese ve ark. (1978)
<i>S.hyicus</i>	<i>chromogenes</i>	Devriese ve ark. (1978)
<i>S.intermedius</i>		Hajek (1976)
<i>S.kloosii</i> ^a		Schleifer ve ark. (1984)
<i>S.lentus</i> ^c		Kloos ve ark.(1976), Schleifer ve ark.(1983)
<i>S.lugdunensis</i> ^b		Frenay ve ark. (1988)
<i>S.lutrae</i>		Foster ve ark. (1997)
<i>S.muscae</i> ^c		Hajek ve ark. (1992)
<i>S.pasteuri</i> ^b		Chesneau ve ark. (1993)
<i>S.piscifermentans</i> ^c		Tanasupawat ve ark. (1992)
<i>S.saccharolyticus</i> ^b		Kilpper-Balz ve Schleifer (1981)
<i>S.saprophyticus</i> ^b	<i>saprophyticus</i>	Shaw ve ark. (1951)
<i>S.schleiferi</i> ^b	<i>coagulans</i>	Igimi ve ark. (1990)
<i>S.schleiferi</i>	<i>schleiferi</i>	Frenay ve ark. (1988)
<i>S.sciuri</i>	<i>carnaticus</i>	Kloos ve ark. (1997)
<i>S.sciuri</i> ^c	<i>lentus</i>	Kloos ve ark. (1976)
<i>S.sciuri</i> ^c	<i>rodentium</i>	Kloos ve ark. (1997)
<i>S.sciuri</i> ^c	<i>sciuri</i>	Kloos ve ark. (1976)
<i>S.simulans</i> ^b		Kloos ve Schleifer (1975)
<i>S.succinus</i>	<i>casei</i>	Place ve ark. (2003)
<i>S.succinus</i>	<i>succinus</i>	Lambert ve ark. (1998)
<i>S.vitulinus</i> ^c		Webster ve ark. (1994)
<i>S.warneri</i> ^b		Kloos ve Schleifer (1975)
<i>S.xyloso</i> ^b		Schleifer ve Kloos 1975

^aDiğer hayvanlarda bulunanlar

^bİnsanlarda ve primatlarda bulunanlar

^cDaha çok doğa ve toprakta bulunanlar

2.3. Morfolojik ve Kimyasal Özellikleri

2.3.1. Görünüm ve Boyama

Stafilokoklar, 0.5-1.5 µm çapında, Gram pozitif, sporsuz, hareketsiz kok şekilli mikroorganizmalardır. Katı besiyerinden yapılan preparatlarda çoğunlukla düzensiz kümeler (üzüm salkımı) oluştururlar. Klinik materyallerden veya sıvı besiyerlerinden yapılan preparatlarda morfolojik özellikleri üçlü-dörtlü kısa zincir yapan koklar şeklinde değişebilir. Bu görünümleri ile streptokoklara benzeyen stafilokoklar, katalaz testinin pozitif olması ile ayırt edilirler (Akan 2006).

2.3.2. Kültür ve Üreme Özellikleri

Kanlı agar, nutrient agar, triptik soy agar veya beyin kalp infüzyon agar gibi besiyerlerinde stafilokok türlerinin çoğunluğu 30-37 °C'de 18-24 saat içinde 1-3 mm çapında, pigmentli (krem rengi, sarı-portakal rengi), S tipli koloniler oluştururlar (Bannerman 2003, Peacock 2005). *S. aureus* suşlarının kanlı agardaki kolonileri çoğunlukla beta-hemolitikdir. Belirgin kapsül oluşturan suşlar parlak ve ıslak görünüme sahip olabilir. *S.aureus*'un kanlı besiyerinde küçük, pigmentsiz ve hemoliz oluşturmeyen küçük koloni varyantları da tanımlanmıştır (Bannerman 2003, Peacock 2005, Morgan 2008).

2.3.3. Biyokimyasal Özellikler

S. aureus'un identifikasyonunda en önemli test koagülaz testidir. Koagülaz pozitif *S. aureus* dışında koagülaz pozitif olan diğer stafilokoklar; *S. intermedius*, *S. hyicus*, *S. delphini*, *S. pseudointermedius*, *S. schleiferi subsp. schleiferi*'dir. Genellikle katalaz pozitif (*S. saccharolyticus* ve *S. aureus subsp. anaerobius* hariç) ve oksidaz negatif (*S. sciuri*, *S. lentus* ve *S. vitulinus* hariç) olan stafilokoklar glukozu fermantatif olarak parçalar ve son ürün olarak laktik asit oluştururlar. Ayrıca laktoz, sükroz, mannoz, trehaloz ve maltozu da fermente edebilirler. Mannitolu ise sadece *S. aureus* fermente eder (Moreillon ve ark. 2005, Cengiz 1999). Stafilokokların çoğunluğu %7.5-10 NaCl içeren basit besiyerlerinde üreyebilirler. Optimal üreme ısıları 30-37 °C ve optimal pH değeri ise 7-7.5 arasındadır. Stafilokoklar ısıya ve kuruluğa dayanıklı, dezenfektan ve antiseptiklere ise duyarlıdır (Bannerman 2003, Alen ve ark. 2006).

2.3.4. Genom Yapısı

Stafilokokların genomu yaklaşık 2000-3000 kbp'lik bir kromozom ile profajlar, plazmidler ve transpozonlardan oluşur. %G+C oranı 30-39 arasındadır (Peacock 2005, Tünger 2004). *S. aureus*'un genomu, 2500'e yakın geni kodladığı düşünülen 2800 kbp uzunluğunda tek bir kromozomdan oluşur, %G+C içeriği 32'dir. *S.epidermidis*'in genomu ise, 2500 kbp uzunluğundaki bir kromozom ve çeşitli sayıdaki plazmidlerden (*S.epiermidis* ATCC 12228 altı plazmid ve RP62A suşu ise tek plazmid içerir) oluşur. Bu türlerin %G+C oranı 32 olup; 2400-2500 kodlanmış sekans içermektedir (Bannerman 2003, Peacock 2005). Bakterinin virulansından ve direncinden sorumlu olan genlerin diğer *S. aureus* kökenlerine, başka stafilokok türlerine ve farklı cins Gram-pozitif bakterilere en sık aktarılma yolu transdüksiyondur (Tünger 2004).

2.3.5. Virulens ve Patojenite

Stafilokokların patojenitelerinde sahip oldukları hücresel komponentler (kapsül, protein A, peptidoglikan tabakası, teikoik asit), sentezledikleri enzim ve toksinler önemli rol oynamaktadır (Lowy 1998).

2.3.5.1. Kapsül

Bakterinin tamamını dıştan saran polisakkarid yapıda bir katmandır. Kapsül antifagositik bir özellik gösterdiğinden aynı zamanda bir virulans faktörüdür. *S. aureus* suşlarında kapsülün 11 serotipi tanımlanmıştır. İnsan infeksiyonlarından izole edilen *S. aureus* suşlarının % 70-80'inde serotip 5 ve 8'e rastlanmaktadır (Peacock 2005, ALEN ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005). MRSA suşlarının büyük çoğunluğunda serotip 5, toksik şok sendromu toksinini üreten suşlarının çoğunda ise serotip 8 görülmektedir (ALEN ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005).

2.3.5.2. Hücre Duvarı

2.3.5.2.1. Peptidoglikan Tabaka

Stafilokoklarda peptidoglikan tabaka hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık % 50-60'ını oluşturur. İnsan hücrelerinde bulunmayıp bakteri hücresinde bulunduğundan antibakteriyel ilaçlar için iyi bir hedef oluşturmaktadır. Bu tabaka üç bölümden oluşur.

Bunların ilki β -1-4 glikozid bağları ile bağlanan N-asetil glukozamin (NAGA) ve N-asetil muramik asit (NAMA) alt gruplarından oluşan disakkarid yapıdır. İkincisi N-asetil muramik asite bağlı D- ve L- aminoasitlerinden oluşmuş pentapeptid zincirdir. Pentapeptid zincir L-alanin, D-glutamik asit, L-lizin, D-alanin ve D-alanin'den oluşur. Üçüncüsü ise NAMA molekülüne bağlı olan pentapeptid yan zincirleri arasında kurulan pentaglisin köprüdür. Bu köprü zincirin birinde yer alan D-alanin ile diğer zincirde bulunan L-lizin arasında kurulur. Pentaglisin köprüler hücre duvarının sağlamlığı ile yakından ilişkilidir ve bu bağların yapısı türler arasında farklılık gösterir (Peacock 2005, Alen ve ark. 2006, Ünal 2004).

Stafilokokların peptidoglikan tabakası makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, komplemanın aktivasyonuna ve trombosit agregasyonuna neden olur. Ayrıca monositlerden IL-1 salınımını uyararak polimorfonükleer lökositlerin infeksiyon bölgesine toplanmalarına ve sonuçta apse oluşumuna da yol açar (Peacock 2005, Alen ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005, Ünal 2004).

2.3.5.2.2. Teikoik Asit

Teikoik asit, suda eriyebilen, fosfodiester bağları ile bağlanarak uzun zincirler oluşturan şeker-alkol-fosfat polimerleridir. Peptidoglikan tabakasındaki NAMA molekülüne fosfodiester bağlarıyla kovalent olarak bağlanmıştır. Hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık olarak % 30-50'sini oluşturur. Antijenik özellik gösteren teikoik asit *S. aureus*'ta ribitol teikoik asit, *S. epidermidis*'de gliserol teikoik asit yapısındadır. Stafilokokların türe özgü antijenleri teikoik asitlerdir (Peacock 2005, Alen ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005, Tünger 2004).

2.3.5.2.3. Yüzey proteinleri

Protein A, elastin, kollajen, fibronektin bağlayan proteinler ve kümeleşme faktörü (clumping faktör) kimyasal yapıları ve hücre duvarı yerleşimleri birbirlerine benzeyen stafilokok yüzey proteinleridir. Bu proteinler stafilokokların konak dokularında kolonize olmasında en önemli faktörlerdir (Peacock 2005, Alen ve ark. 2006, Tünger 2004).

Protein A, *S. aureus* hücre yüzeyinde peptidoglikan tabakasına kovalent olarak bağlanmıştır. Bir kısmı ise hücre dışı ortama da salınmaktadır (Peacock 2005, Alen ve ark.

2006, Moreillon ve ark. 2005). En önemli özelliği IgG3 dışındaki tüm IgG ve IgA2 ile bazı IgM'lerin Fc kısımlarına bağlanabilmesidir. Bu nedenle protein A'nın antikomplementer ve antifagositer etkinliği vardır (Alen ve ark. 2006).

2.3.5.3. Enzimler

2.3.5.3.1. Katalaz

Tüm stafilokoklar (*S. saccharolyticus* ve *S. aureus* subsp. *anaerobius* hariç) tarafından üretilen toksik hidrojen peroksidi (H₂O₂), toksik olmayan oksijen ve suya ayrıştıran bir enzimdir. Bakteriler, bu enzim sayesinde fagositlerin içinde toksik oksijen radikalleri tarafından öldürülmeye direnç kazanır (Alen ve ark. 2006).

2.3.5.3.2. Koagülaz

Stafilokoklar tarafından üretilen bir plazma pıhtılaşma proteindir. İki tip koagülaz bulunur; serbest koagülaz ve bağlı (clumping factor) koagülaz. Bu enzimlerin farklı mekanizmalarla plazmayı pıhtılaştırdıkları belirlenmiştir. Koagülaz pozitif stafilokokların üzerinde oluşan kalın fibrin tabakasının, mikroorganizmayı fagositoza karşı koruyarak, patojeniteye katkı sağladığı ileri sürülmektedir (Alen ve ark. 2006).

2.3.5.3.3. Lipaz

S.aureus suşlarının tümü ve KNS'ların yaklaşık % 30'undan fazlası lipaz enzimi üretir. Yağları hidrolize ederek vücudun lipid içeren bölgelerinde stafilokokların kolonize olmasını sağlar. Lipaz yüzeysel dokuların invazyonuna neden olarak karbonkül gibi infeksiyonların gelişimine yol açar (Alen ve ark. 2006).

2.3.5.3.4. Hiyalüronidaz

Konak bağ dokusu matrisinde asit mukopolisakkaritlerden olan hiyalüronik asiti parçalayarak mikroorganizmanın kolayca yayılmasını sağlar. Antijenik özelliğe sahip bir enzimdir. *S.aureus* suşlarının %90'dan fazlası hiyalüronidaz oluşturur (Alen ve ark. 2006).

2.3.5.3.5. Fibrinolizin (Stafilokinaz)

Stafilokoklar tarafından ortama salınan kinazlar, plazmada bulunan plazminojeni aktive ederek plazmin oluşturur. Fibrinolitik etki ile fibrini parçalayarak organizmanın yayılmasına yardımcı olur (Alen ve ark. 2006).

2.3.5.3.6. Deoksiribonükleaz (DNaz)

Nükleik asitleri parçalayan bu enzim ekstraselüler olarak sentezlenmektedir. Termostabil özelliğe sahiptir. *S. aureus* suşlarının % 90'dan fazlasında bulunur (Alen ve ark. 2006).

2.3.5.3.7. Beta-laktamaz (penisilinaz)

Stafilokoklar salgıladıkları beta-laktamaz enzimi beta-laktam halkasının hidroksil grubunu parçalayarak etkisizleştirir. Büyük oranda plazmidler tarafından kodlanmaktadır (Peacock 2005, Alen ve ark. 2006).

2.3.5.4. Toksinler

Stafilokoklar, konak hücre morfolojisini ve/veya fonksiyonunu etkileyen çok sayıda ekstrasellüler toksin üretebilir. Bu toksinler sayesinde stafilokoklar yoğun inflamatuvar yanıt olan bölgelerde üremelerini sürdürebilirler. Bunlardan en iyi tanımlananları hemolizinler ve lökositin'dir (Alen ve ark. 2006).

2.3.5.4.1. Hemolizinler

Hemolizinler, çeşitli hayvan eritrositleri üzerinde hemolitik etki yapıp yapmamalarına, hemoliz için gerekli ısı derecesi ve zamana, toksisite derecelerine bağlı olarak ayrımlar gösterirler. Bu toksinler dört tiptir.

2.3.5.4.1.1. Alfa-hemolizin (Alfa toksin)

S. aureus suşlarının en güçlü membran hasarına neden olan ana hemolizini olup; 33 kDa ağırlığındadır. Bakteriyel kromozom ve plazmidlerce kodlanır. Tavşan eritrositleri için hemolitik aktivitesi yüksektir. İnsan makrofaj ve trombosit hücre membranları üzerinde litik etkiye sahiptir fakat monositler bu toksinin etkisine dirençlidir.

Hemolitik, dermonekrotik ve sitolitik etkileri vardır. Formol ile toksoid haline getirilebilir (Peacock 2005, Alen ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005).

2.3.5.4.1.2. Beta-hemolizin (Beta toksin)

Stafilokokal sfingomyelinaz olup; 35 kDa ağırlığındadır. En iyi koyun eritrositlerine, daha az olarak da insan ve tavşan eritrositlerine litik etki gösterir. Toksinin en önemli özelliği sıcak-soğuk lizis yapabilme yeteneğidir. Eritrositler üzerindeki etkisi soğukla artar. Fibroblast ve lökosit hücrelerine de toksik etki gösterir. Antijeniktir, antitoksini ile nötralize olur ve formol ile toksoid haline getirilebilir (Peacock 2005, Alen ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005).

2.3.5.4.1.3. Gama-hemolizin (Gama toksin)

İnsan eritrositleri üzerine orta derecede etkilidir. Tavşan ve koyun eritrositleri duyarlıdır. Özellikle stafilokokal kemik infeksiyonlarında kanda bu toksine karşı antikor düzeyinin yüksek bulunması, toksinin bu hastalıklarda etkili olduğunu düşündürmektedir (Alen ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005).

2.3.5.4.1.4. Delta-Hemolizin (Delta toksin)

İnsan, tavşan ve maymun eritrositleri üzerine etkilidir. Ayrıca lökosit, makrofaj, lenfosit ve trombositleri de hasara uğratar. İnsanlarda hastalık oluşturan stafilokok şuşlarının % 90'ından fazlası alfa ve delta toksini birlikte sentezler (Peacock 2005, Alen ve ark. 2006).

2.3.5.4.2. Lökosidin (Panton-Valentine Leukocidin)

Birbirlerini sinerjik olarak etkileyen F (fast) ve S (slow) adında iki protein komponentinden olan bir ekzotoksindir. Bunların moleküler ağırlıkları 32 ve 35 kDa'dur. Her biri iyi antijen olup her birinden ayrı toksoid oluşturulur. Toksin aktivitesi için bu alt birimlerin her ikisi de gereklidir. Toksin, hücre zarında potasyum ve diğer katyonlara karşı geçirgenliği arttırıcı gözeneklerin açılmasını sağlayarak etkili olur. Lökositler ve makrofajlar üzerine litik etkisi vardır. Lökositler tarafından fagosite edilseler de lökosidin üreten stafilokoklar hücre içerisinde üremeye devam ederler. Bu toksini bulunduran

türlerin infeksiyonlarında hızlı ilerleme, kanama ve nekrotizan pnömoni tablosu görülmektedir (Peacock 2005, Alen ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005).

2.3.5.4.3. Enterotoksin

Stafilokokal enterotoksinler (SE) ısıya dirençli, 100°C'ye 30 dakika dayanabilen, polipeptid yapısındadır. SE'ler primatlardaki emetik aktivitelere göre adlandırılmaktadır. Primatlarda emetik aktiviteye sahip olmayan veya bu etkileri test edilmemiş olan SE'ler staphylococcal enterotoxin-like (SEI) süperantijenler adlandırılmaktadır (Lina ve ark. 2004). Günümüzde klasik 5 SE tipine (SEA, SEB, SEC, SED, ve SEE) ek olarak 15 yeni SE (SEG, SEH, SEI, SEJ, SER, SES ve SET) ve SEI (SEIK, SEIL, SEIM, SEIN, SEIO, SEIP, SEIQ ve SEIU) bildirilmiştir (Wang ve ark. 2009, Ono ve ark. 2008, Zschöck ve ark. 2005). SE'ler nonspesifik olarak yardımcı T lenfositlerinden aşırı sitokin sentezine neden olması nedeniyle süperantijenik etkileri bulunmaktadır. SEA ve SED besin zehirlenmesi olgularında sıklıkla karşılaşılan enterotoksinlerdir (Alen ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005).

2.3.5.4.4. Eksfoliyatif toksin

Epidermolitik bir toksindir. Stafilokok infeksiyonlarında veziküler ve eksfoliyatif deri lezyonlarından sorumludur. Antijenik ve biyokimyasal özelliklerine göre iki tipe ayrılır. Eksfoliyatif toksin A ısıya duyarlı ve plazmid orjinli; eksfoliyatif toksin B ise ısıya dirençli ve kromozomal orjinlidir. Bu iki protein yapısal olarak farklı olmasına rağmen benzer biyolojik aktiviteye sahiptir. Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu (SHDS)'ndan sorumludur (Alen ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005).

2.3.5.4.5. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1)

Toksik şok sendromunun patogenezinde rol oynayan TSST-1 çok geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Ateş, deri döküntüleri, hipotansiyon ve çoklu organ yetmezliği, kusma ve diareye neden olur. Ayrıca kalp kası, iskelet sistemi, karaciğer ve böbrek dokusu üzerine de doğrudan toksik etkisi vardır. Süperantijen aktivitesine sahiptir. T lenfosit proliferasyonu ve monositlerden IL-1 salınımını uyarır. *S. aureus* suşlarının % 5-25'inin TSST-1 geni taşıdığı ve son yıllarda KNS kaynaklı toksik şok sendromu vakaları da bildirilmiştir (Alen ve ark. 2006, Moreillon ve ark. 2005, Dinges ve ark. 2000).

2.3.5.5. Biyofilm

Biyofilm bakteri hücreleri etrafında oluşan ekzopolisakkarit bir matrikstir (Costerton ve ark. 1999). Biyofilm sentezleme yetenekleri stafilokokların konağa aderansına, kolonizasyonuna ve konaktaki savunma mekanizmalarına rağmen canlı kalmasına yardımcı olur. Bakteriyel kolonilerin etrafında oluşan ekzopolisakkarit matriks bakteriyi fagositozdan, yüksek antimikrobiyal konsantrasyondan korur ve infeksiyonun persiste hale geçmesine yardımcı olur (Melchior ve ark. 2006, Fox ve ark. 2005).

2.4. Epidemiyoloji

S. aureus yaygın olarak insanların burun mukozalarına geçici olarak yaklaşık %60 gibi bir oranda kolonize olur (Hanselman ve ark. 2006). Persiste nazal taşıyıcılık oranları geçici taşıyıcılık oranından (yaklaşık %30) daha düşüktür. MRSA için persiste nazal taşıyıcılık oranı ise % 1-15'ten azdır (Gorwitz ve ark. 2008, Leonard ve Markey 2008, Moodley ve ark. 2009).

Tarihsel olarak MRSA infeksiyonları büyük oranda nozokomiyal olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda herhangi bir sağlık kuruluşuna gitmeden insanlarda oluşan MRSA infeksiyonlarının sayısındaki büyük artış, özellikle yakın fiziksel temasın fazla olduğu insanlarda (mahkûmlar, askerler, sporcular, kreşlerdeki çocuklar vb) rapor edilmiştir (Crum ve ark. 2006, Lu ve ark. 2005, Ellis ve ark. 2004). Bu nedenle, MRSA infeksiyonları hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) veya toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) olarak tanımlanmıştır. TK-MRSA'ların moleküler mikrobiyolojisi HK-MRSA'lardan oldukça farklılık gösterir. HK-MRSA izolatlarında, genellikle tip I, II veya III SCC_{mec} genetik elemanı bulunmaktadır. TK-MRSA izolatlarında ise başta tip IV olmak üzere tip V veya VI SCC_{mec} elemanı ve bakterinin virulansında rol oynayan bir toksini kodlayan "Panton-Valentine leukocidin (PVL)" geni bulunmaktadır. PVL önemli virulans faktörü olup; invaziv deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve nekrotizan pnömoni ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, HK-MRSA izolatlarında metisilin direnci yanı sıra makrolid, klindamisin, streptogramin B ve tetrasiklin direnci de görülürken; TK-MRSA izolatları sıklıkla klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin, gentamisin, florokinolonlar ve kloramfenikole duyarlıdır (Popovich ve ark. 2009). Fakat hastanede yatan hastaların bazen TK-MRSA ile infekte olduğu, sağlık kuruluşları ile hiçbir şekilde

teması olmayan insanların da HK-MRSA suşları ile infekte veya kolonize olduğu bildirilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1992 ve 2003 yılları arasında hastanelerin yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan *S. aureus* izolatları arasında MRSA'nın prevalansı %35.9'dan %64.4'e yükselmiştir (Klevens ve ark. 2006). *S. aureus* suşları arasında metisilin direncinin prevalansı büyük oranda coğrafik bölgelere ve çalışılan gruplara göre farklılık göstermektedir. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System kandan izole edilen *S. aureus* suşları arasında MRSA prevalansını Kuzey Avrupa'da <% 1, Güney ve Batı Avrupa'da ise >%40 olarak rapor etmiştir (Tiemersma ve ark. 2004). Amerika Birleşik Devletleri gibi bazı ülkelerde MRSA infeksiyonunun prevalansında artış bildirilirken (Klevens ve ark. 2006); bazı ülkeler uygulanan kontrol programlarına bağlı olarak *S. aureus* izolatları arasında MRSA prevalansında önemli oranda azalma kaydetmişlerdir. Örneğin, Danimarka ve Hollanda klinik hastalarından izole edilen *S. aureus* suşlarında MRSA prevalansını uyguladıkları yoğun test ve eradikasyon programları sayesinde %1'in altına düşürmüşlerdir (Rosdahl ve ark. 1991, Wertheim ve ark. 2004).

İnsanlarda *S. aureus* ve MRSA kolonizasyonunun prevalansı yapılan işe ve etkene maruziyet olasılığına göre değişebilmektedir. Çok sayıda çalışmada sağlık çalışanlarının genel populasyon ile karşılaştırıldığında MRSA ile yüksek kolonizasyon prevalansına sahip olduğu bildirilmiştir (Saxena ve ark. 2003, Wang ve ark. 2004, Nulens ve ark. 2005, Popovich ve ark. 2009, Johnson ve ark. 2009). Bu çalışmalar sağlık alanında çalışan farklı meslek çalışanlarını (diyaliz doktor ve hemşireleri, acil servis doktorları ve hemşireleri, bakımevi çalışanları) içermektedir. Veteriner Hekimlerin MRSA ile kolonizasyonu da araştırılmıştır. İngiltere'de üniversite eğitim hastanesinde çalışan veteriner hekim ve veteriner teknisyenlerinin %17.9'undan (14/78) MRSA izole edilmiştir (Loeffler ve ark. 2005). Danimarka'da Ağustos 2006 ve Şubat 2007 tarihleri arasında farklı meslek (veteriner hekim, çiftçi, öğrenci) dernekleri tarafından düzenlenen 5 konferansa katılan 702 katılımcının MRSA ile nazal kolonizasyonu araştırılmış; pratisyen veteriner hekimlerin %3.9'undan (11/231) MRSA izole edilirken çiftçilerden ve veteriner hekim olmayanlardan MRSA izolasyonu yapılamamıştır (Moodley ve ark. 2008). Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenlenen uluslar arası veteriner konferansına katılan katılımcılar içinden alınan 417 (345 veteriner hekim, 34 veteriner teknisyeni ve 38 diğer veteriner

personel) nazal sıvab örneğinin %6.5'inden (27/417) MRSA izolasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada veteriner hekimlerin %7'sinden (23/345), veteriner teknisyenlerinin %12'sinden (4/34) MRSA izole edilirken, ilginç olarak hasta ile temas olmayanlarda MRSA kolonizasyonuna rastlanmadığı (0/50), büyük hayvanlarla temas edenlerin %15.6'sında (15/96) ve küçük hayvanlarla temas edenlerin %4.4'ünde (12/271) ise MRSA izolasyonu gerçekleştirilmiştir (Hanselman ve ark. 2006). Amerika Birleşik Devletleri'nde uluslararası at veteriner konferansına katılan katılımcılardan çalışmaya dahil edilen 257 at kliniği alanında çalışan personelin 26'sından (%10.1) MRSA izolasyonu yapılmıştır (Anderson ve ark. 2008). Danimarka'da domuz sağlığı konusunda yapılan uluslararası konferansa katılan katılımcılardan çalışmaya dahil olan 272 kişiden 34'ünün (%12.5) MRSA ile kolonize olduğu ve bu katılımcıların çoğunluğunun ilk defa Hollanda'da domuzlardan izole edilen MRSA ST398 ile kolonize oldukları bildirilmiştir (Wulf ve ark. 2008). Hong Kong'da yapılan diğer bir çalışmada sağlık alanında çalışanlara ait köpeklerin (19/45, %42.2) sahipleri sağlık alanında çalışmayan köpeklere göre (151/606, %24.9) *S. aureus* ile daha yüksek oranda kolonize olduğu bildirilmiştir (Boost ve ark. 2008).

Sağlık alanında çalışmayan bazı popülasyonların, tarım sektöründe çalışan insanlar dahil, tahmin edilenden yüksek MRSA kolonizasyon oranlarına sahip olduğu bulunmuştur. Hollandalı domuz yetiştiricilerinin Hollanda hastanelerine kabul edilen hastalara göre >760 kat MRSA taşıma olasılığına sahip olduğu bildirilmiştir (Voss ve ark. 2005). Günümüzde ise özellikle Avrupa'da domuz yetiştiriciliği ve MRSA ST398 ile kolonizasyon arasında bir korelasyon olduğunu rapor eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Ruhlmann ve ark. 2008, van Belkum ve ark. 2008, Lewis ve ark. 2008, Schwarz ve ark. 2008, Denis ve ark. 2009, van Den Broek ve ark. 2009)

Avusturya'da yapılan bir çalışmada 2006 yılında insanlarda MRSA ST398'in 2006'da %1.3 olan prevalansının 2009'da %2.5'e yükseldiği rapor edilmiştir (Krziwanek ve ark. 2009). Danimarka'da yapılan diğer bir çalışmada domuzlar veya danalarla temas eden sağlık çalışanlarının MRSA ile kolonize olma olasılıklarının diğer sağlık çalışanlarına göre 10 kattan fazla olduğu tespit edilmiştir (Wulf ve ark. 2008). Hollanda'nın bir bölgesinde domuz veya danalar ile teması olan hastaların %32'sinin MRSA taşıdığı ve bu durumun hastanenin yıllık MRSA insidensini 3 kat artmaya neden olduğu gösterilmiştir

(van Rijen ve ark. 2008). Bu bulgular, çiftlik hayvanları ile ilişkili MRSA suşlarının ortaya çıkan zoonotik patojenler olabileceğini göstermektedir.

2.5. İnsanlarda MRSA İnfeksiyonları

İnsanlarda asemptomatik MRSA kolonizasyonu infeksiyondan daha yaygın olmasına rağmen; HK-MRSA veya TK-MRSA deri ve yumuşak doku lezyonlarına, osteomyelitis, endokarditis, nekrotizan fasitis, pneumoni veya sepsise neden olabilir (Chambers 2005, Klevens ve ark. 2007, Kennedy ve ark. 2008). Kolonizasyon mutlak infeksiyona yol açmazken, MRSA ile kolonizasyon infeksiyon riskini 10 kata kadar artırmaktadır (Ellis ve ark. 2004, Safdar ve ark. 2008, Johnson ve ark. 2009).

TK-MRSA infeksiyonlarının çoğu dermatopatolojik değişikliklerle sonuçlanır. İnfeksiyon bölgesinde gelişen sıklıkla kırmızı ve kabarıklık lezyonlar, yanlılıkla örümcek ısırıkları ile karıştırılır (Diederer ve ark. 2006, Kennedy ve ark. 2008). İnvaziv infeksiyonlar sıklıkla HK-MRSA kaynaklıdır. Bu durum, HK-MRSA suşlarının yapısal özelliklerinden ziyade tekrarlayan hastalık/yaralanmaların varlığı ve invaziv işlemler veya hastanede yatan hastalarla ilişkili medikal implantlardan ileri gelmektedir. Mortalite oranları invaziv kan dolaşımı infeksiyonlarda %55.6 ve pnömonik infeksiyonlarında ise %32.4 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılında yaklaşık 100 000 insanda invaziv MRSA infeksiyonu geliştiği ve infekte insanlardan yaklaşık 19 000'nin öldüğü tahmin edilmektedir (Klevens ve ark. 2007).

MRSA infeksiyonlarının sıklığı ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye ve hatta hastane içinde değişik servisler arasında bile büyük farklılık göstermektedir. Bu bakteri ile görülen infeksiyonların sıklığı İskandinav ülkelerinde % 1'den az, Yunanistan, İtalya, İspanya ve Fransa da olduğu gibi % 80'lere kadar çıkabilmektedir (Martins ve Cunha 2007). Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının %52'sinde, yoğun bakım dışı ünitelerden izole edilenlerin ise % 42'sinde metisiline direnç saptanmıştır (NNIS, 2004). İspanya'da 143 hastaneyi içeren geniş bir çalışmada stafilokok suşlarının metisilin direnci *S. aureus*'ta %31.7, KNS suşlarında % 67 olarak bulunmuştur. KNS türleri içinde en sık %56 ile *S. epidermidis*'e rastlanmaktadır (Martins ve Cunha 2007, Cuevas ve ark. 2004). ABD'de bakteriyemilerden KNS türleri açısından bakıldığında izole edilen suşların %65'inin metisiline dirençli olduğu görülmüştür (Martins ve Cunha 2007). Avrupa'da Bouza ve ark. (2005) kateterlerden

izole edilen MRS'lardan; *S. aureus* suşlarının %40'ının, KNS suşlarının %63.7'sinin metisilin dirençli olduğunu rapor etmişlerdir.

Türkiye'de 1996-1999 yılları arasında yapılan dokuz ayrı çalışmada bildirilen metisilin direncinin ortalama %47.5 olduğu hesaplanmış, 2000-2003 yıllarında ise sekiz ayrı çalışma sonucunun ortalaması da bu orana çok yakın (%46.6) bulunmuştur. Ancak son yıllarda hastanede yatan hastalardan izole edilen *S.aureus* suşlarına ilişkin verileri içeren yayınlar, metisilin direncinin %52'ye yükseldiğini göstermektedir (Derbentli 2004). Türkiye geneline bakıldığında KNS'larda 2003-2004 yıllarında belirlenen metisiline direnç oranının (%50), *S. aureus* suşlarındakine benzer olduğu gözlenmiştir (Derbentli 2005).

İster metisilin dirençli ister metisilin duyarlı olsun, *S. aureus* insandan insana bulaşır. İnsanların kolonizasyonu ya geçici ve persiste olabilir veya tekrarlayan temaslara (maruziyetlere) rağmen kolonizasyon gerçekleşmez (Kluytmans ve ark. 2005). Kolonize veya infekte insanlar direkt temas veya fomitler aracılığı ile MSSA veya MRSA'yı bulaştırabilir; patojenin yayılımından sorumlu olan kolonize insanlar bir başka sağlık kurumunda hasta, bakıcı veya aile üyesi, takım arkadaşı veya pet ile yakın temasta olabilir (Willemsen ve ark. 2008, Calfee ve ark. 2008, Treacle ve ark. 2009, Marshall ve ark. 2009, Gilroy ve ark. 2009).

Çok sayıda hayvan türü de MRSA ile infekte veya kolonize olabilir; insanların infeksiyonu için potansiyel rezervuar olarak rol oynayabilir. MRSA suşlarının insanlara bulaşmasında hayvanların muhtemel sorumlu olduğunu gösteren çok sayıda çalışma rapor edilmiştir (Cefai ve ark. 1994, Manian 2003, Baptiste ve ark. 2005, Huijsdens ve ark. 2006, Juhasz-Kaszanyitzky ve ark. 2007, Declercq ve ark. 2008). Bununla birlikte, patojenin hayvandan insana veya insandan hayvana bulaşıp bulaşmadığının belirlenmesi mümkün olmakla birlikte zordur. Köpek ve kedilerin *S. aureus* için doğal bir rezervuar olduğuna inanılmamaktadır. MRSA'nın bir petten ziyade bir insandan kaynaklanmış olması bu durumu daha büyük olasılık haline getirmektedir (van Duijkeren ve ark. 2004, Boost ve ark. 2008). Bununla birlikte bir kere kolonize olduktan sonra petler kesinlikle patojeni insanlara direkt veya indirekt olarak bulaştıracaktır (Duquette ve Nuttall 2004). Çiftlik hayvanları ile çalışan insanlar da temas ettikleri hayvanlardaki aynı MRSA suşu ile kolonize olmaktadır (Wulf ve ark. 2008, Leonard ve Markey 2008)

Bu vakaların çoğunda etkenin insandan mı hayvandan mı orijin alıp almadığı belirsizdir. Domuzlar bir istisna olarak görülmektedir. Son veriler domuzların MRSA

ST398'in spesifik major rezervuarı olduğunu göstermektedir. Çiftlik çalışanları ve aileleri büyük oranda MRSA'nın bu suşu ile kolonize ve infekte olma riski altındadır (Khanna ve ark. 2008, Cuny ve ark. 2008, Kehrenberg ve ark. 2009).

2.6. Hayvanlarda MRSA İnfeksiyonları

Hayvanları kolonize ve infekte eden predominant stafilocok türleri hayvan türlerine göre değişmektedir. MDS'lar kedi, köpek, at, sığır, tavuk, tavşan ve domuz dahil farklı omurgalı konakçılardan izole edilmiştir. Sağlıklı hayvanların MRSA veya metisilin dirençli *S. pseudointermedius* (MRSP) ile kolonizasyonu infeksiyonlara göre çok daha yaygındır. İnsanlarda olduğu gibi infeksiyona neden olan MDS türleri, metisilin duyarlı olan türlerine göre daha virulent değildir, ancak tedavileri daha güçtür. Ayrıca, MDS'lardan ileri gelen hayvan infeksiyonları potansiyel zoonozlardır (Leonard ve Markey 2008).

2.7. Stafilokoklarda Metisilin Direnci

MSSA'larda beş adet penisilin bağlayan protein (PBP) bulunmaktadır. MRSA izolatlarında ise bunlara ek olarak "PBP2a" olarak adlandırılan 78 kDa ağırlığında farklı bir PBP sentezlenmektedir (Hartman ve Tomasz 1986). PBP2a, diğer PBP'lerden farklı olarak beta-laktam antibiyotiklere karşı düşük afinite gösterir ve beta-laktam grubu antibiyotiklerin varlığında, yüksek afiniteli PBP'lerin fonksiyonunu görerek peptidoglikan sentezini sürdürür. Beta-laktam grubu antibiyotikler, normalde hücre duvarında yer alan PBP'lere bağlanarak peptidoglikan sentezini engeller (Mulligan ve ark. 1993, Chambers 1997).

2.7.1. Stafilokokal Kaset Kromozom (SCC)

Metisilin direncinden sorumlu olan *mecA* geninin üzerinde yer aldığı *SCCmec* genetik elementinin büyüklüğü 20 kb - > 60 kb arasındadır. *SCCmec* metisiline dirençten sorumlu *mec* ve bakteriyel genom üzerinde yer değiştirmeden sorumlu *ccr* kompleksinden oluşmaktadır. Ayrıca, *SCCmec* tipleri içinde farklılık gösteren ve J (junkyard) bölgesi olarak adlandırılan DNA dizileri bulunur. J dizileri arasında "insertion sequence" denilen IS elemanları ve farklı antibiyotiklere dirençten sorumlu transpozonlar yer almaktadır (Martins ve Cunha 2007). Günümüzde *S. aureus* suşlarında rapor edilmiş sırasına göre

SCC*mec*'nin roman rakamları ile ifade edilen 11 tipi (I-XI) tanımlanmıştır (http://www.sccmec.org, Martins ve Cunha 2007) (Şekil 1.1). Şu ana kadar *S. aureus* suşlarında *ccrA*, *ccrB* ve *ccrC* olmak üzere 3 *ccr* geni belirlenmiştir. Ayrıca, *ccrA* ve *ccrB* genleri *ccrA* (1-5) ve *ccrB* (1-4 ve 6) olmak üzere farklı allotiplere sınıflandırılmıştır (IWG-SCC, 2009). *mecA* gen kompleksinin ise A, B, C1, C2, D, E olarak tanımlanan 5 tipi vardır (Katayama ve ark. 2001, http://www.sccmec.org). *S. aureus* suşlarında belirlenen SCC*mec* tipleri Çizelge 1.3'te verilmiştir.

Çizelge 1.3. MRSA suşlarında SCC*mec* tipleri (IWG-SCC 2009).

SCC <i>mec</i> tipi	<i>ccr</i> gen kompleksi ^a	<i>mec</i> gen kompleksi
I	1 (A1B1)	B
II	2 (A2B2)	A
III	3 (A3B3)	A
IV	2 (A2B2)	B
V	5 (C)	C2
VI	4 (A4B4)	B
VII	5 (C)	C1
VIII	4 (A4B4) ^b	A

^agen kompleksinde *ccr* genleri parantez içinde gösterilmektedir.

^b*ccrA4B4* genleri SCC*mec* tip VIII'de bulunur.

İlk üç SCC*mec* tipi detaylı olarak Ito ve ark. (2001) tarafından tanımlanmıştır. Aynı araştırmacılar 2004 yılında SCC*mec* tip V'i rapor etmişlerdir. Daha çok TK-MRSA suşlarında bulunan SCC*mec* tip IV ise Ma ve ark. (2007) tarafından tanımlanmıştır. SCC*mec* I, II ve III başlıca nozokomiyal infeksiyonlara neden olur ve tip IV ile V'ten daha büyüktür.

SCC*mec* tip I; sınıf B *mec* ve tip 1 *ccr* gen komplekslerinden oluşmaktadır. Metisilin veya ağır metallerin dışında diğer antibiyotiklere direnç neden olan transpozon veya plazmid taşımamaktadır. Genom büyüklüğü 34 364 bp'dir. SCC*mec* tip IA olarak bilinen alt tipi, tip I'den kasete entegre pUB110 plazmidinin varlığı ile ayrılır (Martins ve Cunha 2007).

SCC*mec* tip II; sınıf A *mec* ve tip 2 *ccr* gen komplekslerinden oluşmaktadır. Genom büyüklüğü 53 017 bp olup; yapısında metisilin direncine neden olan *mecA* ve *mecRI* genlerinin dışında J bölgesinde pUB110 plazmidi ve Tn554 transpozonunu taşımaktadır. Tn554 makrolid, klindamisin ve streptogramin B'ye, pUB110 ise aminoglikozidlere karşı dirençten sorumludur. Tip IIA olarak adlandırılan ve tip II'den 40 bp daha büyük bir alt tipi bulunmaktadır (Martins ve Cunha 2007).

SCC*mec* tip III; sınıf A *mec* ve tip 3 *ccr* gen komplekslerinden oluşmaktadır. Beş SCC*mec* tipinin en büyüğüdür (66 896 bp). Yapısında *mecA* ve *mecRI* genlerini, Tn554 ve ΨTn554 transpozoonlarını ve pT181 plazmidini taşır. ΨTn554 kadmiyuma ve pT181 plazmidi tetrasiklin ve civaya dirençten sorumludur. Bu kaset tipinin IIIA ve IIIB olarak ifade edilen iki alt tipi vardır. Alt tip IIIA pT181 plazmidini veya IS431elementini içermezken, alt tip IIIB pT181 ve Tn554'ten yoksundur (Martins ve Cunha 2007).

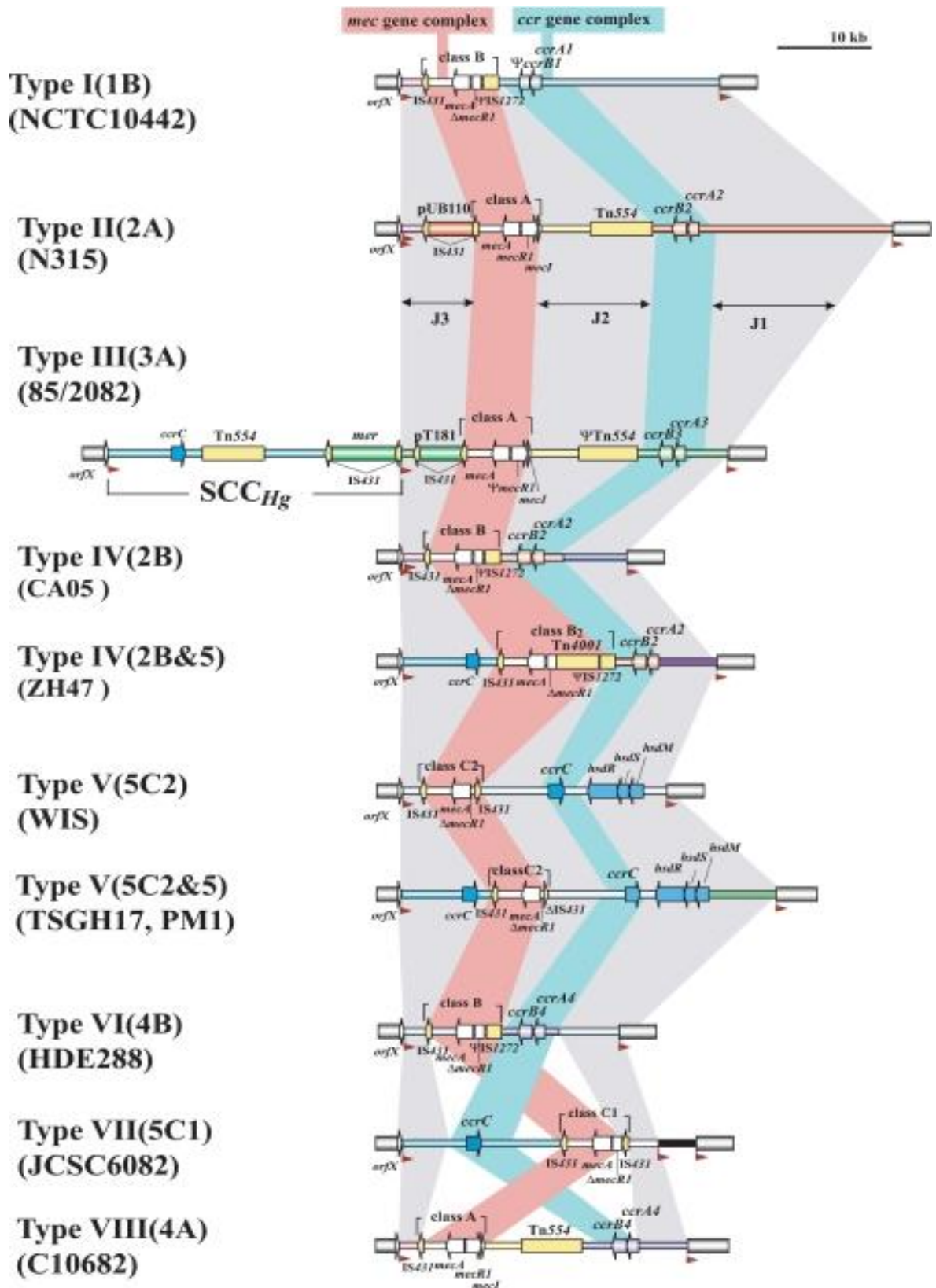
SCC*mec* tip IV; sınıf B *mec* ve tip 2 *ccr* gen komplekslerinden oluşmaktadır ve genellikle toplumsal kaynaklı infeksiyonlardan sorumludur. Bu kaset tipi küçüktür ve *mecA* dışında direnç geni taşımaz. Ayrıca, bu kaset tipinin çok sayıda alt tipi (IVa, IVb, IVc ve IVd) bulunmaktadır (Martins ve Cunha 2007).

SCC*mec* tip V; sınıf C2 *mec* ve tip 5 *ccr* (*ccrC*) gen komplekslerinden oluşmaktadır. Ito ve ark. (2004) tarafından bir Avustralya izolatında saptanmıştır. Tip V'in büyüklüğü 27 624 bp olup, tip IV'ten daha büyük, fakat diğer tiplerden ise daha küçüktür. Sadece metisilin direncini kodlayan genlere sahiptir (Ito ve ark. 2004, Martins ve Cunha 2007).

SCC*mec* tip VI; sınıf B *mec* ve tip 4 *ccr* gen komplekslerini içermektedir (IWG-SCC 2009).

SCC*mec* tip VII; sınıf C1 *mec* ve tip 5 *ccr* (*ccrC*) gen komplekslerini içermektedir (IWG-SCC 2009).

SCC*mec* tip VIII; sınıf A *mec* ve tip 4 *ccr* (*ccrC*) gen komplekslerini içermektedir (IWG-SCC 2009). SCC*mec* elementlerinin temel yapıları Şekil 1.1.'de verilmiştir.



Şekil 1.1. SCC_{mec} elementlerinin temel yapıları

2.8. Direnç Fenotipini Etkileyen Faktörler

2.8.1. Beta-laktamaz Plazmidi

Beta-laktamaz enzim yapımı *blaZ* adlı gen tarafından kodlanır ve antirepresör olan *blaR1* ve represör olan *blaI* olmak üzere iki gen tarafından kontrol edilir. Transmembran bir protein olan *blaR1*, beta-laktam varlığında ona bağlanır ve hücre dışından hücre içine sinyal iletimini sağlayarak beta-laktamaz enziminin sentezinin başlamasına yol açar (Maranan ve ark. 1997). *blaR1* ve *blaI* genleri, *blaZ* genini regüle eden plazmid kökenli genlerdir. Bu genlerin aynı zamanda metisilin direncinin fenotipik olarak ortaya konmasında rol aldığı düşünülmektedir. Beta-laktam grubunda yer alan bir antibiyotik ile indüksiyon yapıldığında, *blaR1-blaI* sisteminde meydana gelen indüklenme, *mecR1-mecI* sisteminden daha hızlı olmaktadır. Yine, *mecR1-mecI* sistemi ile kıyaslama yapıldığında, *mecA* geninin baskılanması, *blaR1-blaI* sistemine göre daha zayıf olmaktadır (Ryffel ve ark. 1992, Hackbarth ve Chambers 1993). MRSA'ların çoğunda beta-laktamaz genini taşıyan plazmid bulunması ve *mecR1-mecI* sisteminin defektif olması nedeniyle *mecA* geninin esas olarak “*bla* sistemi” ile indüklendiği düşünülmektedir. Ancak beta-laktamaz genlerini taşıyan plazmid, alıcı hücreye verildiğinde PBP2a sentezi konstitütif halden indüklenebilir hale geçmekle birlikte, PBP2a miktarı ya da indüklenebilir olma durumu ile direnç profili arasında bir ilişki kurulamamıştır. PBP2a yapımı konstitütif olabilir, ama suş heterojen direnç gösterebilir (Chambers 1997).

2.8.2. Fem Faktörleri

Metisilin direncinin ortaya çıkabilmesi için *mecA* geninin eksprese olması gerektiği, ancak ekspresyonun her bakteride aynı şekilde olmadığı ve bu nedenle *mecA* geni taşıyan stafilokokların metisiline değişik düzeylerde dirençli ve hatta duyarlı olabilecekleri bildirilmiştir. Metisilin direnci için *mecA* geninin mutlak gerekli, ancak yeterli olmadığı ve direnç oluşumunda *mecA* geninin ekspresyonunu kontrol eden bazı genlerin (*faktör X*, *femA*, *femB*, *mecR*, *mecI*) etkili olduğu ileri sürülmüştür (Ünal 1996, Chambers 1997). *mecA* geninin ekspresyonu üzerine etkili olan bu genler “auxiliary” veya “factors for essential for the expression of methicillin resistance” ya da kısaca “*fem*” olarak tanımlanmıştır (Henze ve ark. 1993). Bu genler ile *mecA* geninin karşılıklı etkileşimine bağlı olarak metisilin direnci homojen veya heterojen olmak üzere iki şekilde

gelişmektedir (Ünal 1996, Chambers 1997). Homojen dirençte, kolonide bulunan tüm stafilokokların *mecA* geni taşıdığı, bu genin hepsinde eksprese edildiği ve bu direnç üzerine çevresel faktörlerin (pH, ısı, tuz konsantrasyonu, inkübasyon süresi) etkili olmadığı; çevresel koşullardan etkilenen heterojen dirençte ise koloniyi oluşturan bakterilerin tamamının *mecA* genini taşımakla birlikte direncin 10^6 - 10^8 bakteriden birinde geliştiği ve bu durumun da kontrol genlerine (*femA*, *femX*, *mecR*, *mecI*) bağlı geliştiği ileri sürülmüştür (Ünal 1996, Chambers 1997). Ayrıca stafilokoklarda *mecA* genini taşımadığı halde metisiline azalmış duyarlılık gösteren ve sınırdaki direnç olarak adlandırılan düşük düzeyli metisilin direnç (borderline-resistant *S.aureus*-BORSA) mekanizmaları da tanımlanmıştır. Bu tür dirence aşırı miktarda penisilinaz salgılanmasının veya mevcut PBP'lerin beta-laktamlara zayıf affinite göstermesinin neden olduğu belirtilmiştir (Derbentli 2004).

2.9. Stafilokoklarda Metisilin Direncinin Belirlenmesi

Stafilokok suşlarında metisilin direncinin kısa sürede doğru olarak saptanması infeksiyonların kontrol altına alınması ve tedavisinde etkili antibiyotik seçilmesinde büyük öneme sahiptir. Ancak klinik izolatlarda daha fazla rastlanan heterojen direncin varlığı ve çevresel koşullardan (tuz konsantrasyonu, pH, ozmolarite ve ortam ısı) fazla etkilenmesi nedeniyle fenotipik olarak bu suşların belirlenmesini güçleştirmektedir. Düşük inkübasyon ısısının (30-35 °C), yüksek tuz konsantrasyonunun (%6.5) ve inkübasyon süresinin 16-18 saat yerine 24 saat olarak uygulanmasının metisilin dirençli suşların saptanma oranını artırdığı bilinmektedir (Ünal 2004, Bachi ve Rohrer 2002). Günümüzde *mecA* geninin moleküler yöntemlerle saptanması altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, konvansiyonel yöntemlerden daha hızlı ve güvenilir olan bu yöntemlerin klinik laboratuvarlarda uygulanması zor ve pahalı olduğundan; stafilokok suşlarında metisilin direncinin saptanmasında çeşitli fenotipik yöntemler kullanılmaktadır.

2.9.1. Fenotipik Yöntemler

2.9.1.1. Disk Difüzyon Yöntemi

Disk difüzyon yöntemi, klinik laboratuvarlarda en sık kullanılan yöntemdir (Brown ve ark. 2005). Bu amaçla en çok oxacillin ve cefoxitin disk difüzyon yöntemleri

kullanılmaktadır. Her bir izolatın fizyolojik tuzlu içinde MacFarland No 0.5'e göre fizyolojik tuzlu içinde süspansiyonları yapılarak steril pamuk sıvab ile %2 oranında sodyum klorür içeren Mueller-Hinton agar yüzeyine yayılarak ekimleri yapılır, antibiyotik diskleri yerleştirilerek, plaklar 35 °C'de 18 saat aerobik koşullarda inkübe edilir. İnkübasyon süresinin sonunda inhibisyon zon çaplarına göre izolatlar dirençli, orta duyarlı ve duyarlı olarak değerlendirilir (CLSI 2010). Disk difüzyon yönteminde kullanılan antibiyotik disklerinin içerdiği etken miktarları ve inhibisyon zon çapları Çizelge 2.4.'te verilmiştir.

Çizelge 2.4. Metisilin direncinin belirlenmesinde kullanılan antibiyotik diskleri ve inhibisyon zon çapları

Antibiyotik	<i>S. aureus</i>			KNS		
	R	I	S	R	I	S
Oxacilin (1 µg)	≤10 mm	11-12 mm	≥13 mm	≤17 mm	-	≥18 mm
Cefoxitin (30 µg)	≤19 mm	-	≥22 mm	≤24 mm	-	≥25 mm

2.9.1.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Bu yöntemde %2 NaCl içeren Mueller-Hinton sıvı besiyeri kullanılmaktadır. CLSI, testte kullanılacak olan inokulum miktarının 5×10^5 cfu/mL olmasını ve 35°C'de 24 saat inkübasyonu önermektedir. Antibiyotik olarak oxacillin tercih edilmektedir. Oxacillin ile yapılan sıvı mikrodilüsyon yönteminde *S. aureus* için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ≤ 2 µg/mL olan izolatlar duyarlı, ≥ 4 µg/mL olan izolatlar ise dirençli; KNS için MİK değeri ≤ 0.25 µg/mL olan izolatlar duyarlı, ≥ 0.5 µg/mL olan izolatlar ise dirençli olarak kabul edilmektedir (CLSI 2010).

2.9.1.3. Tuz Agar Tarama

Bu yöntemde, 6 µg/mL oxacillin ve %4 NaCl içeren MHA'ya 0.5 McFarland bulanıklığa ayarlanmış olan bakteri süspansiyonundan ekim yapılır. Plaklar 35°C'de 24 saat inkübe edilir. Herhangi bir koloni üremesi halinde test edilen suş metisiline dirençli olarak kabul edilir. Testin duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksektir (CLSI 2010).

2.9.1.4. E-Test Yöntemi

Bakteri süspansiyonu yine McFarland 0.5 standardında hazırlanır ve MHA'a eküvyon ile ekimi yapılır. E-test stribi yerleştirilip, 35°C'de 24 saat inkübe edilir. İnkübasyon süresi sonunda, elips şeklindeki inhibisyon alanının stribi kestiği konsantrasyon MİK olarak belirlenir (Skov ve ark. 2003).

2.9.1.5. Lateks Aglutinasyon

Oldukça kısa bir sürede sonuç veren lateks aglutinasyon testi, PBP2a saptanmasını temel alan bir yöntemdir. Koloni süspansiyonlarından PBP2a ekstraksiyonu yapıldıktan sonra ekstraktın monoklonal antikorlarla kaplanmış lateksle olan aglutinasyon durumu saptanır. *S. aureus* için testin duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksektir (Velasco ve ark. 2005).

2.9.1.6. Kromojenik Yöntemler

Son yıllarda MRSA'ların saptanmasında kromojenik enzimatik substratları içeren kromojenik besiyerleri kullanılmaktadır. Bu amaca yönelik farklı ticari firmalar tarafından hazırlanmış MRSA-ID (bioMerieux), BBL CHROM agar MRSA II (Becton-Dickinson), Brilliance MRSA AGAR (Oxoid) ve MRSA-Select (Bio-Rad) gibi değişik kromojenik besiyerleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda örneklerin direkt inokulasyon yerine ön zenginleştirme işleminden sonra kromojenik besiyerlerine inokulasyonunun bu besiyerlerinin sensitivite ve spesifitelerini artırdığı bildirilmiştir (Nonhoff ve ark. 2009, Graveland ve ark. 2009).

Ayrıca metisilin dirençli stafilokokların tanısında oxacillin ve/veya cefoxitin kullanıldığı BD Phoenix (BD Diagnostics) ve Vitek 2 (BioMerieux) gibi otomatize sistemlerde bulunmaktadır (Junkins ve ark. 2009).

2.9.2. Moleküler Yöntemler

Stafilokoklarda metisilin direncinin belirlenmesinde *mecA* geninin moleküler yöntemlerle saptanması altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, *mecA* genine sahip, ancak bu geni eksprese etmeyen suşların mevcudiyeti unutulmamalıdır (Swenson ve Tenover 2005, Velasco ve ark. 2005).

MRSA suşlarının moleküler karakterizasyonu farklı genotipik yöntemler kullanılarak yapılabilmektedir. Genotiplendirme yöntemleri ile MRSA suşlarının orijini, yayılımı ve suşlar arasındaki genetik ilişki araştırılabilmektedir. Bu amaçla Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE), Multi Locus Sequence Typing (MLST), stafilakokal protein A (*spa*) analizi ve *SCCmec* tipinin belirlenmesi olarak özetlenebilir. PFGE, moleküler tiplendirme yöntemleri içinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemde, sıvı ve katı besiyerinde üretilen bakteriler, düşük erime ısıyla agaroz (low melting agarose) karıştırılıp küçük kalıplar içine dökülmektedir. Agaroz içine karıştırılan bakteriler, deterjan ve enzim yardımı ile parçalanarak (*in situ* lysis) DNA izolasyonu yapılmaktadır. PFGE’de bozulmamış DNA gerekli olduğundan, DNA’da kırılmalara yol açabilen geleneksel DNA izolasyonu bu yöntem için uygun değildir. Lizis işlemini takiben agaroz kalıpları iyice yıkanarak veya diyalize edilerek protein ve karbonhidrat gibi kontaminantların uzaklaştırılması sağlanır. Büyük olan kromozomal DNA agaroz jel içinde tutulu kalır. Agaroz içindeki bakteriyel DNA, nispeten az sayıda ve büyük parçalar oluşturan bir restriksiyon enzimi (RE) ile kesim işlemine tabi tutulur (*in situ* digestion). Daha sonra kesime uğratılmış DNA parçaları bulunan kalıplar, elektroforez uygulanacak jel içindeki uygun çukurlara yerleştirilerek belirli aralıklarla yönü değiştirilen elektrik akımına tabi tutulmaktadır. Uygulanan elektrik akımı, 10-800 kb’lık DNA segmentlerinin net olarak ayırt edilmesini sağlar. Elektroforez sonucunda jel etidyum bromid ile boyanarak, her bir izolata ait bant profili görünür hale getirilir. Bu bant profilleri bilgisayar programları yardımı ile değerlendirilerek suşların birbiriyle olan ilişkileri ortaya konulur (Durmaz ve Durmaz 2001).

MLST, bakteri izolatlarını hücresel fonksiyonlarında görev alan ve house-keeping gen olarak ifade edilen 7 genin yaklaşık 450 bp’lik internal fragmentlerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile amplifiye edilmesi ve sekans analizine dayalı olarak karakterize edilmesi esasına dayanan ayırım gücü (discriminatory power) oldukça yüksek bir metoddur. Her bir gen fragmenti için, farklı sekanslar ayrı alleller olarak belirlenir ve her izolat yedi house keeping genin her birindeki allellere göre tanımlanır [allelic profile veya sequence type (ST)]. Herbir lokusta çok sayıda allel mevcut olduğundan, izolatların tesadüfi olarak aynı allellik profilleri içermesi ihtimali oldukça düşüktür ve aynı allellik profile sahip izolatlar aynı klonun üyeleri olarak belirlenir (CC, clonal complex). Sekans bilgileri kolayca laboratuvarlar arasında karşılaştırılabilir. MLS tiplendirmenin en önemli

avantajı ise internet (www.mlst.net) aracılığı ile farklı çalışmalarda elde edilen sonuçların kolaylıkla karşılaştırılabilmesidir (Enright ve ark. 2000).

spa tiplendirme, *S. aureus* izolatlarının protein A (*spa*) geninin polimorfik X bölgesindeki farklı sayıda ve yaklaşık 24 baz çiftlik tekrarlardan oluşan kısa dizi tekrarlarının çoğaltılması ve sekans analizi yapılması esasına dayanmaktadır. Ridom StaphType veri programı kullanılarak tekrarların toplam sayısı ve her tekrarın sekansı profiline göre *spa* tipi belirlenir *spa* tiplendirme *S. aureus* izolatları arasındaki klonal ilişkinin belirlenmesinde ve tekrarlanabilirlik açısından MLS tiplendirmeye eş değer sonuçlar vermektedir (Harmsen ve ark. 2003).

MDS'larda SCC*mec* tipinin ve alt tiplerinin belirlenmesine yönelik farklı araştırmacılar tarafında multipleks PZR (mPZR) yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde izolatların SCC*mec* tipi veya alt tipinin belirlenmesi *mec* gen kompleksi, *ccr* gen kompleksi ve junkyard bölgelerin kombinasyonuna göre yapılmaktadır (Ito ve ark 2001, Oliveira ve Lancastre 2002, Zhang ve ark. 2005, Kondo ve ark. 2007).

2.10. MRSA İnfeksiyonlarının Tedavisi

Sistemik antimikrobialerin kullanımı kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre seçilmeli, seçilen antimikrobialin infeksiyonun geliştiği dokuda yeterli terapötik konsantrasyonlara ulaşip ulaşmayacağı ve bireye ait spesifik faktörler (gebelik, primer infeksiyonun dışında sekonder infeksiyonlar) bilinmelidir. Kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına bakılmaksızın MRSA kaynaklı infeksiyonların tedavisinde beta-laktam antibiyotikler (beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları dahil), sefalosporinler veya karbapenemler *in vivo* doğal olarak dirençli olduğundan kullanılmaz. MRSA suşlarının büyük bir kısmı *in vitro* florokinolonlara duyarlı görülmeyle birlikte, *in vivo* hızlı direnç gelişebilmektedir. Bu nedenle, fluorokinolonlar MRSA infeksiyonlarının tedavisinde zayıf bir seçenektir (Pan ve ark. 2008).

Günümüzde MRSA infeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Glikopeptidlerin yanı sıra linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotiklerde kullanılmaktadır. Ancak, stafilokoklarda antibiyotiklere karşı görülen hızlı direnç gelişimi hem glikopeptid grubu ilaçlara hem de yeni geliştirilen ilaçlara karşı da ortaya çıkmıştır.

Sadece Gram pozitif bakterilere karşı etkinliği bulunan vankomisin, 1958 yılında klinik kullanıma girmiş ve yıllarca bu antibiyotiğe karşı direnç saptanmamıştır. Ancak, 1989 yılında vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) görülmeye başlanmış; bunu 1996 yılında orta düzeyde duyarlı *S. aureus* (VISA), 1997 yılında heterojen VISA (hVISA) olarak adlandırılan yeni bir direnç tipi ve 2002 yılında da vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) izolatları izlemiştir (Sancak 2011).

Kinupristin-dalfopristin etki spektrumu metisiline dirençli stafilokoklar dahil olmak üzere Gram pozitif bakterilerle sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda stafilokoklarda genellikle düşük oranda kinupristin-dalfopristin direnci saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %0-5 arasında belirlenmiştir (Sancak 2011).

Daptomisin, MRSA ve VRE gibi çoklu ilaç direnci gösteren bakteriler dahil olmak üzere Gram pozitif mikroorganizmalar üzerinde hızlı ve konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir. Kanada ve Amerika'da yapılan bir çalışmada *S. aureus* izolatları arasında daptomisin direnç oranı %0.01'den az olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise MRSA izolatları arasında daptomisin direnci saptanmamıştır (Sancak 2011).

Tigesiklin komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında ve komplike intraabdominal infeksiyonlarda standart tedaviler kadar etkili bulunmuştur. Yurt dışında yapılan çalışmalarda, *S. aureus* izolatlarında %0-0.02 oranlarında; İngiltere ve İrlanda'da yapılan bir çalışmada MRSA izolatları arasında %0.4 oranında tigesiklin direnci saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise *S. aureus* izolatlarında tigesiklin direnci saptanmamıştır (Sancak 2011).

Yurdumuzda Veteriner Hekim ve Veteriner Fakültesi öğrencilerinde MRSA taşıyıcılığını belirlemeye yönelik yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, i) Hatay ilinde kamuda ve serbest olarak çalışan Veteriner Hekimler ile Veteriner Fakültesi öğrencilerinden alınan nazal sıvab örneklerinde MRSA taşıyıcılığının prevalansının belirlenmesi, ii) MRSA suşlarının SCC_{mec} tipinin tespit edilmesi ve iii) MRSA suşlarının antimikrobilyallere olan duyarlılıklarının saptanması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Nazal Sıvab Örnekleri

Kasım 2009 - Haziran 2010 yılları arasında Hatay'da kamuda (belediye, fakülte, il ve İlçe tarım teşkilatı) ve serbest olarak çalışan veteriner hekimlerden alınan 89 ve öğrenim sürelerinin son yıllarında olan Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğrencilerinden alınan 83 nazal sıvab örneği çalışmanın materyalini oluşturdu (Çizelge 2.1).

Çizelge 3.1. Alınan örneklerin meslek gruplarına göre dağılım tablosu

	Çalıştığı Kurum	Alınan Örnek Sayısı
Veteriner Hekim (n: 89)	Serbest	70
	Kamu	10
	M.K.Ü. Veteriner Fakültesi	9
Öğrenci (n: 83)	M.K.Ü. Veteriner Fakültesi	83
Toplam		172

3.1.2. Kullanılan Besiyerleri, Antibiyotik ve Antibiyotik Diskleri

Metisilin dirençli stafilocokların izolasyonunda ve identifikasyonunda Stuart Transport Medium (Merck), Blood Agar (Merck 1. 10886), Mannitol Salt Phenol Red Agar (MSPRA) (Merck 1.05404), Brain Heart Infusion Broth (BHIB) (Merck 1.10493), Trypton Soya Broth (TSB) (Merck 1.05459) ve oxacillin sodium salt (Sigma, 2821) kullanıldı. İzolatların antimikrobiyallere olan duyarlılıklarının belirlenmesi Mueller-Hinton Agar (MHA) (Merck 1.05437), erythromycin (Oxoid, 15 µg), trimethoprim-sulfamethoxazole (Oxoid, 1.25 µg/23.75 µg), vancomycin (Oxoid, 30 µg), gentamycin (Oxoid, 10 µg), quinopristin-dalfopristin (Oxoid, 15 µg), ciprofloxacin (Oxoid, 5 µg), mupirocin (Oxoid, 5 µg), fusidic acid (Oxoid, 10 µg), rifampycin (Oxoid, 5 µg), amoxycillin-clavulanic acid (Oxoid, 20 µg/10 µg), clindamycin (Oxoid, 2 µg) ve

tetracyclin (Oxoid, 30 µg) diskleri kullanılarak gerçekleştirildi. İzole edilen MDS suşlarının saklamak amacıyla %20 oranında (v/v) gliserin içeren BHIB besiyeri kullanıldı.

3.1.3. DNA Ekstraksiyonunda Kullanılan Besiyeri, Enzim, Solusyon ve Kimyasallar

DNA ekstraksiyonunda BHIB, lizostafin (Sigma), lizozim (Sigma), TES buffer, Sodium Dodecyl Sulfate (Vivantis), Proteinaz K (Vivantis), phenol:chloroform:isoamyl alcohol (Vivantis), sodium acetate (AppliChem), absolut etanol (AppliChem) kullanıldı.

3.1.4. PZR'da Kullanılan Buffer, Solüsyon, Primer ve Enzimler

İzole edilen metisilin dirençli stafilokok suşlarında *mecA*, *femA* ve 16S rRNA genlerinin ve SCC*mec* tiplerinin PZR ile saptanması amacıyla Taq Polimeraz (Fermentas), 10X PZR buffer (Fermentas), 25 mM MgCl₂ (Fermentas), 10 mM dNTP Miks (Fermentas), DNA marker (Vivantis), Agaroz (Vivantis), 6X Loading dye (Fermentas), Ethidium Bromide, Dietilpirokarbonatlı su (DPEC) (Fermentas), TBE solüsyonu (Vivantis), primerler (Çizelge 3.2) kullanıldı.

Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan primerler

Hedef Gene	Sekans (5'→3')	Amplikon Büyüküğü (bp)	Kaynak
<i>mecA</i> (mA1-mA2)	TGCTATCCACCCTCAAACAGG	286	Kondo ve ark. (2007)
	AACGTTGTAACCACCCAAGA		
<i>ccrA1-ccrB</i> ($\alpha1-\beta c$)	AACCTATATCATCAATCAGTACGT	695	
<i>ccrA2-ccrB</i> ($\alpha2-\beta c$)	TAAAGGCATCAATGCACAAACACT	937	
<i>ccrA3-ccrB</i> ($\alpha3-\beta c$)	AGCTCAAAGCAAGCAATAGAAT	1791	
	ATTGCCTTGATAATAGCCTTCT		
<i>ccrA1-ccrB</i> ($\alpha4.2-\beta4.2$)	GTATCAATGCACCAGAACTT	1287	
$\beta4.2$	TTGCGACTCTCTTGCGGTTT		
<i>ccrC</i> ($\gamma R-\gamma F$)	CCTTTATAGACTGGATTATTCAAAATAT	518	
	CGTCTATTACAAGATGTTAAGGATAAT		
<i>mecA-mecI</i> (mA7-ml6)	CATAACTTCCCATTCTGCAGATG	1963	
<i>mecA-IS1272</i>	ATGCTTAATGATAGCATCCGAATG	2827	
<i>mecA-IS431</i>	TGAGGTTATTCAGATATTTTCGATGT	804	
	ATATACCAAACCCGACAACACTACA		
16S rRNA	CAGCTCGTGTGAGATGT	420	
	AATCATTTGTCCACCTTCG		
<i>mecA</i>	CCTAGTAAAGCTCCGAA	314	Choi ve ark. (2003)
	CTAGTCCATTCGGTCCA		
<i>femA</i>	AAAAAAGCACATAACAAGCG	132	Mehrotra ve ark. (2000)
	GATAAAGAAGAAACCAGCAG		

3.1.5. PZR'de Kullanılan Alet ve Ekipmanlar

Thermal Cycler (Techne T-312), elektroforez tankı ve güç kaynağı (Thermo), jel dokümantasyon sistemi (UVP), soğutmalı santrifüj (Hettich), steril kabin (Bioair), vorteks (Velp Scientifica), hassas terazi (Presica) kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. İzolasyon ve İdentifikasyon

Alınan nazal sıvab örnekleri Stuart Transport Medium içerisinde soğuk zincirde laboratuvara getirildi. Sıvablar 10 g/L tryptone, 75 g/L NaCl, 10 g/L mannitol, 2.5 g/L yeast extract ve 2 µg/ml oxacillin içeren 5 ml zenginleştirme sıvı besiyerine konularak 35 °C'de 24 saat inkube edildi. Bu sürenin sonunda 2 µg/ml oxacillin içeren MSPRA'a

ekimleri yapılarak 35 °C'de 24 saat inkube edildi. İnkubasyon süresi sonunda üreme görülen petrilere koloniler Gram boyama yöntemi ile boyandı ve katalaz pozitif koloniler *Staphylococcus* spp. olarak kabul edildi. İzole edilen stafilocoklar Kanlı Agarda pasajlandı ve daha sonra kullanılmaya kadar %20 gliserinli BHIB içerisinde – 20 °C'de saklandı.

3.2.2. Metisilin Direncinin Fenotipik Olarak Belirlenmesi

İzole edilen stafilocok suşlarında fenotipik olarak metisilin direnci oxacillin ve cefoxitin diskleri kullanılarak CLSI (2010) önerileri doğrultusunda yapıldı ve değerlendirildi.

3.2.3. Metisilin Dirençli İzolatların Antimikrobiyallere Olan Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Metisilin dirençli izolatların antimikrobiyallere olan duyarlılıklarının belirlenmesi CLSI (2010) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile yapıldı ve değerlendirildi. Mupirocin ve fusidic acid için CLSI (2010) tarafından bildirilen eşik değerleri olmadığından; fusidic acid için Toma ve Barriault (1995), mupirocin için Fuchs ve ark. (1990) tarafından tavsiye edilen değerler kriter kabul edildi.

3.2.4. Metisilin Dirençli Stafilocokların Tür Düzeyinde İdentifikasyonu

Metisilin dirençli stafilocok suşlarının tür düzeyinde identifikasyonu VITEK®2 Compact cihazında yapıldı.

3.2.3. Moleküler Analiz

3.2.3.1. DNA Ekstraksiyonu

Stafilocok suşlarından DNA izolasyonu Hesselbarth ve Schwarz (1996) tarafından bildirilen yöntemine göre yapıldı. Bu amaçla, izolatlar 10 ml BHIB'da bir gece inkube edildikten sonra 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve supernatant atılarak bakteri pelleti 1 ml TES buffer (10 mM Tris-HCl [pH 8], 1 mM EDTA, 100 mM NaCl) eklenerek süspansiyon edildi. Supernatant atıldıktan sonra pellet 2 µl lizostafin (10 mg/ml) ve lizozim (12.5 µg/ml) içeren 500 µl TES buffer ile süspansiyon edilerek 37 °C'de 30 dk inkube edildi. Bu sürenin sonunda 20 µl % SDS ve 50 µl Proteinaz K ilave

edildikten sonra 65 °C'de 20 dakika inkube edildi. DNA ekstraksiyonu için karışım üzerine, eşit miktarda phenol:chloroform:isoamyl alcohol (25:24:1) ilave edilip vortekslendikten sonra 10 000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Üst tabaka dikkatlice yeni bir tüpe alınarak üzerine 0.1 hacim 3 M sodium acetate ve 2-3 hacim absolut etanol ilave edilerek -20 °C'de 2 saat tutuldu. Karışım 13 000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra supernatant atıldı, önce pellet %90 sonra %70'lik etanol ile yıkandı. Pelet kurutulduktan sonra 100 µl DPEC su ile süspanse edildi.

3.2.3.2. Stafilokok Suşlarının Genotipik İdentifikasyonu

Stafilokok suşlarının genotipik identifikasyonu 16S rRNA, *femA* ve *mecA* spesifik primerler kullanılarak yapıldı (Mehrotra ve ark. 2000, Choi ve ark. 2003, Strommenger ve ark. 2003).

3.2.3.3. SCC*mec* Tipinin Multipleks PZR ile Belirlenmesi

Metisilin dirençli izolatların SCC*mec* tipi Kondo ve ark. (2007) tarafından bildirilen iki mPZR yöntemi kullanılarak belirlendi. mPZR I beş *ccr* allotipinin (*ccrAB* ve *ccrC*), mPZR II *mec* kompleksinin üç tipinin (A-C) belirlenmesine yönelik uygulandı. mPZR I karışımı 50 µl total hacimde 5 µl Taq buffer, herbir primerden 0.1 µM, 200 µM dNTP, 2.5 U Taq polimeraz, 3.2 mM MgCl₂, 2 µl kalıp DNA olacak şekilde hazırlandı. PZR siklusları 94 °C'de 5 dk başlangıç denaturasyonunu takiben 30 siklus boyunca 94 °C 2 dk denaturasyon, 57 °C'de 1 dk bağlanma, 72 °C'de 2 dk uzama ve 72 °C'de 8 dk son uzama olarak programlandı. mPZR II karışımı MgCl₂ konsantrasyonu hariç (2 mM) mPZR I karışımı gibi hazırlandı ve bağlanma ısısı 60 °C'de 1 dk olacak şekilde aynı amplifikasyon prosedürü uygulandı. PZR ürünleri ethidium bromide (0.5 µg/ml) ilave edilmiş %1.5'lük agaroz jelde yürütülerek UV transilliminatorde görüntülendi. SCC*mec* tiplerinin *ccr* ve *mec* gen komplekslerine göre klasifikasyonu Çizelge 3.3'te belirtildiği şekilde yapıldı.

Çizelge 3.3. SCC*mec* tiplerinin *ccr* ve *mec* gen komplekslerine göre klasifikasyonu (Kondo ve ark. 2007)

SCC<i>mec</i> tipi	M-PZR 1 <i>ccr</i> gen kompleks tipi (bp)	Amplikon Büyüklüğü (bp)	M-PZR 2 <i>mec</i> gen kompleks sınıfı (bp)	Amplikon Büyüklüğü (bp)
I	<i>ccrAB1</i>	695	B	2827
II	<i>ccrAB2</i>	937	A	1797-1963
III	<i>ccrAB3</i>	1791	A	1797-1963
IV	<i>ccrAB2</i>	937	B	2827
V	<i>ccrC</i>	518	C	804
VI	<i>ccrAB4</i>	1287	B	2827

4. BULGULAR

4.1. İzolasyon ve İdentifikasyon Bulguları

Alınan örneklerin hiçbirinden MRSA izole edilemedi. Veteriner Hekimlerden alınan 89 sıvab örneğinin 39'undan (%43.8), 83 Veteriner Fakültesi öğrencisinin 37'sinden (%44.6) metisilin dirençli koagulaz negatif stafilokok (MDKNS) izole edildi. Veteriner Hekimlerden izole edilen MDKNS izolatlarının 33'ü *S. epidermidis*, 3'ü *S. haemolyticus*, 2'si *S. hominis subsp. hominis*, 1'i *S. lentus*; Veteriner Fakültesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS izolatlarının 26'sı *S. epidermidis*, 5'i *S. haemolyticus*, 4'ü *S. cohnii* ve 2'si *S. hominis subsp. hominis* olarak identifikasyonları yapıldı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. İzole edilen MDKNS suşlarının tür düzeyinde dağılımı

Tür	Veteriner Hekim	Veteriner Fakültesi Öğrencisi
<i>S. epidermidis</i>	33	26
<i>S. haemolyticus</i>	3	5
<i>S. hominis subsp. hominis</i>	2	2
<i>S. lentus</i>	1	-
<i>S. cohnii</i>	-	4
Toplam	39	37

4.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Test Sonuçları

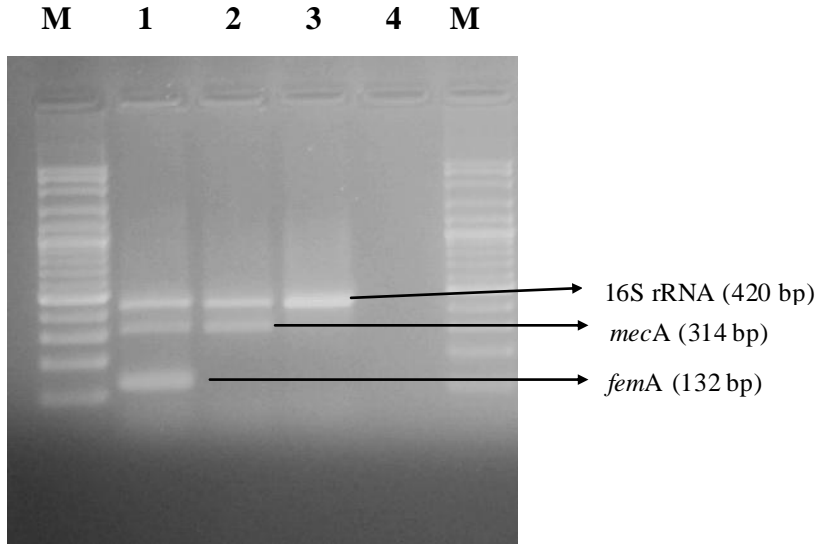
MDKNS izolatlarının tamamı vancomycin ve quinopristin-dalfopristine duyarlı bulundu. Veteriner hekimlerden izole edilen MDKNS suşlarının 33'ü tetracycline, 32'si erythromycine, 26'sı gentamycine, 17'si ciprofloxacin, 17'si mupirocine, 15'i amoxicillin-clavulanic acide, 14'ü trimethoprim-sulfamethoxazole, 8'i clindamycine, 5'i fusidic acide ve 3'ü de rifampycine dirençli bulundu. Veteriner Fakültesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS suşlarının 18'si erythromycine, 15'i trimethoprim-sulfamethoxazole, 15'si gentamycine, 13'i amoxicillin-clavulanic acide, 10'u tetracycline, 9'u ciprofloxacin, 8'si mupirocine, 8'i fusidic acide, 3'ü clindamycine ve 3'ü de rifampycine dirençli bulundu (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Veteriner Hekim ve Veteriner Fakültesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS suşlarının antimikrobiyal direnç oranları.

Antimikrobiyal	Veteriner Hekim n (%)	Veteriner Fakültesi Öğrencisi n (%)
Tetracycline	33 (84.6)	10 (27.0)
Erythromycin	32 (82.1)	18 (48.6)
Gentamycin	26 (66.7)	15 (40.5)
Ciprofloxacin	17 (43.6)	9 (24.3)
Mupirocin	17 (43.6)	5 (12.8)
Amoxicillin-clavulanic acid	15 (38.5)	13 (35.1)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	14 (35.9)	15 (40.5)
Fusidic acid	8 (20.5)	8 (21.6)
Clindamycin	8 (20.5)	4 (10.8)
Rifampicin	3 (7.7)	3 (8.1)

4.3. Stafilokok Suşlarının Genotipik İdentifikasyonu

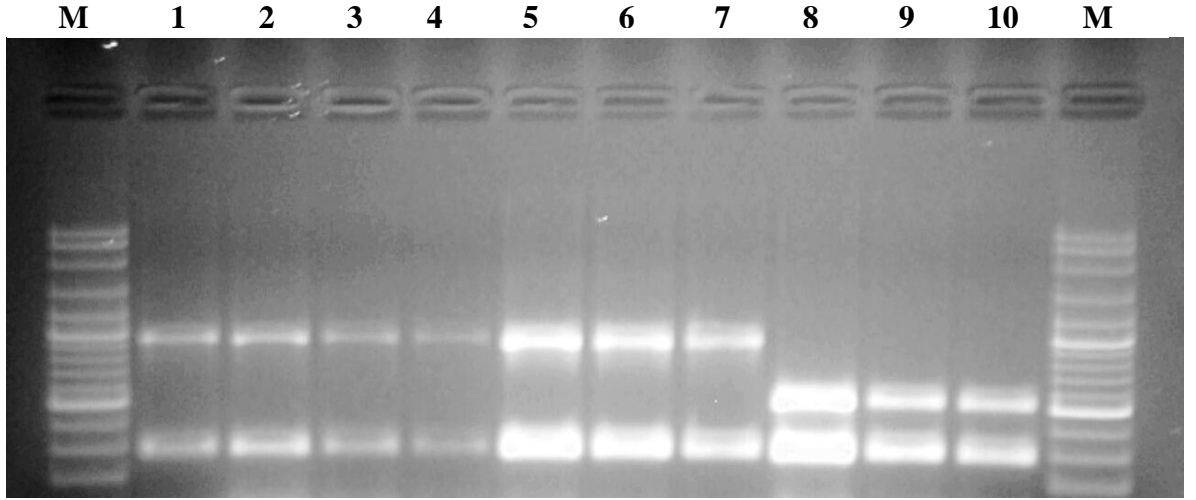
Stafilokok izolatlarının tamamı 16S rRNA ve *mecA* genleri yönünden pozitif bulunurken, *femA* geni yönünden negatif bulundu (Şekil 4.1).



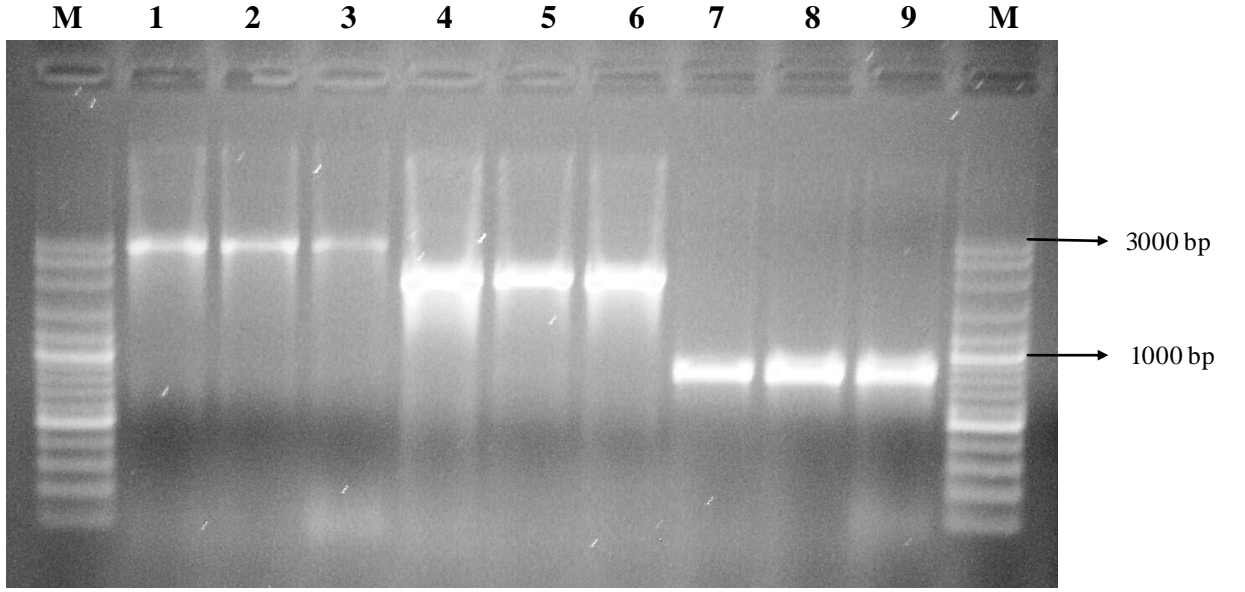
Şekil 4.1. 16S rRNA, *femA* ve *mecA* genlerinin agaroz jeldeki görüntüsü. Kuyucuk M: 100 bp moleküler marker; Kuyucuk 1: 16S rRNA, *femA* ve *mecA*; Kuyucuk 2: 16S rRNA ve *femA*; Kuyucuk 3: 16S rRNA; Kuyucuk 4: Negatif Kontrol

4.4. MDKNS Suşlarında SCCmec Tiplerinin Dağılımı

MDKNS suşlarının mPZR ile belirlenen SCCmec tiplerinin dağılımı Tablo 2’de verilmiştir. Veteriner hekimlerden izole edilen MDKNS suşlarının 22’i SCCmec tip IV, 14’ü SCCmec tip V ve 2’si de SCCmec tip II olarak belirlendi. Veteriner Fakültesi öğrencilerinden izole edilen suşların ise 18’i SCCmec tip V, 13’ü SCCmec tip IV ve 4’ü SCCmec tip II olarak saptandı (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3). Veteriner hekimlerden izole edilen 1 ve Veteriner Fakültesi öğrencilerinden izole edilen 2 suşun ise SCCmec tipi belirlenemedi. Veteriner hekimlerden ve Veteriner Fakültesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS suşlarında SCCmec tipleri ve antimikrobiyallere olan duyarlılıkları Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4’te verilmiştir.



Şekil 4.2. mPZR I ile *ccr* gen kompleksinin belirlenmesi. Kuyucuk M: 100 bp moleküler marker, Kuyucuk 1-4: *ccrAB2* (SCCmec tip II); Kuyucuk 5-7: *ccrAB2* (SCCmec tip IV); Kuyucuk 8-10: *ccrC* (SCCmec tip V)



Şekil 4.3. mPZR II ile *mec* gen kompleksinin belirlenmesi. Kuyucuk M: 100 bp moleküler marker, Kuyucuk 1-3: *mec* kompleks B (SCC*mec* tip IV); Kuyucuk 4-6: *mec* kompleks A (SCC*mec* tip II); Kuyucuk 7-9: *mec* kompleks C (SCC*mec* tip V)

Çizelge 4.3. Veteriner hekimlerden izole edilen MDKNS suşlarında belirlenen SCCmec tipleri ve direnç fenotipleri

Kod	Tür	ccr gen Kompleks	mec Kompleks	SCCmec tip	Direnç Fenotipi
VH 1	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, TE, E, MUP
VH 4	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	A	II	OXA, CN, TE, E, DA, RA, CIP, SXT
VH 5	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, E, TE, MUP
VH 8	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN
VH 20	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, TE, E, CIP, SXT, MUP
VH 22	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, TE, E, DA, SXT
VH 23	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, TE, E
VH 24	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, CN, TE, E, CIP
VH 25	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE, E, FD, MUP
VH 29	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE, E, MUP
VH 30	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, TE, E, CIP, MUP
VH 31	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, TE, E, MUP
VH 33	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, CN, TE, E, DA, CIP
VH 36	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE, E, CIP
VH 37	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, CN, TE, E, CIP, FD,
VH 39	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, CN, TE, E, CIP, MUP
VH 41	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, TE, FD
VH 43	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, TE,
VH 46	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, TE, E, DA, SXT, FD,
VH 48	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, CN, TE, E, DA, CIP,
VH 49	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, SXT, TE
VH 51	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, E, DA,
VH 53	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, CN, TE, E, DA, RA, CIP,
VH 54	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, TE, E, MUP
VH 56	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, TE, E, SXT
VH 64	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, E
VH 65	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, TE
VH 81	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, TE, E, MUP
VH 83	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE, E, CIP
VH 85	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, E, SXT
VH 101	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, CN, TE, E, DA, CIP
VH 102	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, TE, E, SXT, MUP
VH 109	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, TE, E, CIP, SXT, MUP
VH 6	<i>S. haemolyticus</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, CN, TE, E, RA, CIP, SXT
VH 17	<i>S. haemolyticus</i>	mecA	-	-	OXA, AMC, CN, TE, DA, CIP, SXT
VH 34	<i>S. haemolyticus</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, CN, TE, E, DA, CIP,
VH 80	<i>S. lentus</i>	ccrAB2	A	II	OXA, AMC, CN, TE, E, DA, MUP
VH 86	<i>S. hominis subsp.</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CIP
VH 88	<i>S. hominis subsp.</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, E

Çizelge 4.4. Veteriner fakültesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS suşlarında belirlenen SCC*mec* tipleri ve direnç fenotipleri

Kod	Tür	ccr gen Kompleks	mec Kompleks	SCC<i>mec</i> tip	Direnç Fenotipi
VFÖ 3	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, TE, RA, MUP
VFÖ 4	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, CN, DA
VFÖ 6	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, CN, TE, E, SXT
VFÖ 7	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, TE, E, SXT
VFÖ 8	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, TE
VFÖ 14	<i>S. epidermidis</i>	mecA	-	-	OXA, AMC, CN, E, RA
VFÖ 17	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE, SXT
VFÖ 33	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, E, DA, RA, CIP, SXT, FD
VFÖ 37	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, TE, FD
VFÖ 39	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, E, SXT, FD
VFÖ 40	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, E
VFÖ 41	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, E, MUP
VFÖ 43	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, E, MUP
VFÖ 48	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, E, MUP
VFÖ 55	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, E
VFÖ 57	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, TE, MUP
VFÖ 58	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, SXT
VFÖ 64	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE
VFÖ 66	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, TE, CIP
VFÖ 74	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, CN, MUP
VFÖ 79	<i>S. epidermidis</i>	ccrC	C	V	OXA, CN, E
VFÖ 80	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE, E,
VFÖ 82	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	A	II	OXA, E
VFÖ 83	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE, CIP,
VFÖ 76	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, AMC, E, DA, SXT
VFÖ 70	<i>S. epidermidis</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE, FD
VFÖ 25	<i>S. haemolyticus</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, CN, TE
VFÖ 50	<i>S. haemolyticus</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, CIP, SXT
VFÖ 52	<i>S. haemolyticus</i>	ccrC	C	V	OXA, RA, CIP, SXT, MUP
VFÖ 75	<i>S. haemolyticus</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, RA, CIP, SXT, FD
VFÖ 77	<i>S. haemolyticus</i>	mecA	C	V	OXA, AMC, RA, CIP, SXT, FD
VFÖ 59	<i>S. hominis subsp.</i>	ccrC	A	V	OXA, CN, TE, E, RA, CIP, FD, SXT
VFÖ 62	<i>S. cohnii subsp cohnii</i>	ccrC	C	V	OXA, AMC, E, CIP, SXT
VFÖ 65	<i>S. hominis</i>	mecA	-	-	OXA, CN, TE, SXT, FD
VFÖ 49	<i>S. cohnii</i>	ccrAB2	A	II	OXA, E, SXT, TE
VFÖ 78	<i>S. cohnii</i>	ccrAB2	A	II	OXA, AMC, E, SXT, MUP
VFÖ 15	<i>S. cohnii</i>	ccrAB2	B	IV	OXA, TE, E, DA

5. TARTIŞMA

Stafilokoklar insan ve hayvanların deri ve mukoz membranlarına kolonize olan etkenlerdir ve özellikle yeni antimikrobiyallerin klinik kullanıma girmesinden sonra antimikrobiyal direnç determinantlarını hızlı bir şekilde kazanma yeteneğine sahiptirler. Direnç determinantlarının stafilokok türleri tarafından kazanılması bu etkenlerden ileri gelen infeksiyonların tedavisinde ve kontrolünde büyük problem teşkil etmektedir (IWG-SCC, 2009).

MRSA ve MDKNS suşlarının değişik hayvan türlerinin nazal mukozalarına kolonize olduğunun bulunması (Yasuda ve ark. 2000, Loeffler ve ark. 2005, Strommenger ve ark. 2006) halk ve hayvan sağlığı açısından önemli endişelerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu nedenle, farklı hayvan türleri ile yakın temasta olan başta veteriner hekimler ve veteriner fakültesi öğrencileri olmak üzere diğer risk gruplarında MDS taşıyıcılığının belirlenmesine yönelik değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Tunus'ta hayvanlarla farklı düzeylerde teması olan 423 sağlıklı insandan (111'i hayvanlarla teması fazla olan veteriner hekim, veteriner fakültesi öğrencisi, mezbaha işçisi, çiftçi; 57'si kedi ve köpek ile sık teması olan, 94'ü hayvanlarla sporadik teması olan ve 161 hiçbir teması olmayan) alınan nazal sıvab örneklerinin sadece birinden (veteriner hekim) (%0.24) MRSA izolasyonu yapılmıştır (Ben Slama ve ark. 2011). Hollanda'da eğitimlerinin son dönemlerinde olan 80 veteriner fakültesi öğrencisinden 2'sinin (%2.5) ve çiftlik hayvanları ile ilgili bir konferansa katılan 99 veteriner hekimden 5'inin (%5.1) MRSA taşıyıcısı olduğu bulunmuştur. Avustralya'da 2009 yılında düzenlenen 4 veteriner konferansına katılan ve veteriner hekimliğin farklı alanlarda çalışan 771 veteriner hekimden (kamu, sanayi, serbest veteriner hekim) alınan nazal sıvab örneklerinin %5.84'ünde (45/771) MRSA taşıyıcılığı bildirilmiştir. Veteriner hekimler majör çalışma alanlarına göre gruplandırıldığında; at kliniği yapan veteriner hekimlerin %11.88'inden (24/202) ve kedi-köpek kliniği yapan veteriner hekimlerin %4.88'inden (21/430) MRSA izolasyonu yapılmıştır (Jordan ve ark. 2011). Hollanda'da domuz sağlığı konusunda düzenlenen uluslararası bir konferansa katılan katılımcılardan (veteriner hekim, çiftçi) 272'sinden alınan nazal ve boğaz sıvab örneklerinde MRSA taşıyıcılığı araştırılmış; 34 (%12.5) katılımcının MRSA taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir (Wulf ve ark. 2007).

Danimarka'da farklı meslek (veteriner hekim, çiftçi, öğrenci) dernekleri tarafından düzenlenen 5 konferansa katılan 702 katılımcının MRSA ile nazal kolonizasyonu araştırılmış; pratisyen veteriner hekimlerin %3.9'undan (11/231) MRSA izole edilirken çiftçilerden ve veteriner hekim olmayanlardan MRSA izolasyonu yapılamamıştır (Moodley ve ark. 2008). Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenlenen uluslararası veteriner konferansına katılan katılımcılar içinden alınan 417 (345 veteriner hekim, 34 veteriner teknisyeni ve 38 diğer veteriner personel) nazal sıvab örneğinin %6.5'inden (27/417) MRSA izolasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada veteriner hekimlerin %7'sinden (23/345), veteriner teknisyenlerinin %12'sinden (4/34) MRSA izole edilirken, ilginç olarak hasta hayvanlarla teması olmayanlarda MRSA kolonizasyonuna rastlanmadığı (0/50), büyük hayvanlarla temas edenlerin %15.6'sında (15/96) ve küçük hayvanlarla temas edenlerin %4.4'ünden (12/271) MRSA izolasyonu gerçekleştirilmiştir (Hanselman ve ark. 2006). Amerika Birleşik Devletleri'nde uluslararası at veteriner konferansına katılan katılımcılardan çalışmaya dahil edilen 257 at kliniği alanında çalışan personelin 26'sından (%10.1) MRSA izolasyonu yapılmıştır (Anderson ve ark. 2008). Bu çalışmada alınan örneklerin hiçbirinden MRSA izole edilemedi. Ancak, hem veteriner hekimlerde (%43.8, 39/89) hem de veteriner fakültesi öğrencilerinde (%44.6, 37/83) yüksek oranda MDKNS taşıyıcılığı belirlendi. Huber ve ark. (2011) İsviçre'de domuzların kastrasyonu üzerine düzenlenen bir kursa katılan 133 veteriner hekimin %37.6'sinden (50) ve 148 domuz yetiştiricisinin %33.8'inden (50) MDKNS izole etmişlerdir. Veteriner hekimlerden izole edilen suşların 33'ünü *S. haemolyticus*, 14'ünü *S. epidermidis*, 1'ini *S. flueretti*, 1'ini *S. cohnii* ve 1'ini *S. warneri*; domuz yetiştiricilerinden izole edilen suşların ise 25'ini *S. epidermidis*, 23'ünü *S. haemolyticus* ve 2'sini de *S. flueretti* olarak tanımlanmışlardır. Busscher ve ark. (2006) Hollanda'da atlarla yakın temasta olan 42 insandan %35.7'sinin (15/42) MDS taşıyıcısı olduğunu; sadece bir veteriner hekimden MRSA izole ettiklerini, diğer izolatların 7'sini *S. epidermidis*, 2'sini *S. haemolyticus*, 1'ini *S. sciuri* ve 1'ini de *S. capitis* olarak tanımlanmışlardır. İnegöl (2010) Aydın yöresinde süt ineği yetiştiriciliği yapan işletmelerinde çalışan 29 bakıcıdan 14'ünde (%48.3) ve bu işletmelerden sorumlu 5 veteriner hekimden 4'ünde (%80) MDS izole etmişlerdir. Bu çalışmada bakıcılardan izole ettikleri MDS suşlarından 4'ünü *S. epidermidis*, 4'ünü *S. haemolyticus*, 3'ünü *S. aureus*, 1'ini *S. succinus*, 1'ini *S. cohnii* ve 1'ini de *S. xylosus* olarak tanımlanmışlardır. MDS taşıyıcısı olan 4 Veteriner Hekimden 2'sinde MRSA ile

birlikte *S. epidermidis*; diğ er iki veteriner hekimden birinde *S. aureus* diğ erinde ise sadece *S. epidermidis* identifiye edilmiştir. Bu çalışmada veteriner hekimlerden izole edilen MDKNS suşlarının 33'ü *S. epidermidis*, 3'ü *S. haemolyticus*, 2'si *S. hominis subsp. hominis*, 1'i *S. lentus*; veteriner fakültesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS izolatlarının 26'sı *S. epidermidis*, 5'i *S. haemolyticus*, 4'ü *S. cohnii* ve 2'si de *S. hominis subsp. hominis* olarak identifiye edilmiştir.

KNS türlerinin antibiyotiklere *S. aureus*'a göre çok daha dirençli olduğu (Diekema ve ark. 2011), fakat çoğunlukla sadece kalıcı cihaz taşıyan insanlarda ve/veya immun yetmezliği olan insanlarda enfeksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir (Huebner ve Goldman 1999). Ayrıca KNS türlerinin *S. aureus* suşları için direnç genleri yönünden rezervuar olduğu bildirilmiştir (Hanssen ve Ericson Sollid 2006). Higuchi ve ark. (2007) Japonya'da tıp fakültesi öğrencilerinin nazal mukozalarından izole ettikleri *S. aureus* ve KNS suşlarının 16 antimikrobiyale olan duyarlılıklarını incelemişler; *S. aureus* suşlarında metisilin direnci tespit edemezlerken (0/36), KNS suşlarının %23.5'inde (23/84) metisilin direnci saptamışlardır. Ayrıca, *S. aureus* suşlarının %47.2'sinin (17/36) ve KNS suşlarının %48.8'inin (41/84) antimikrobiyal direnç gösterdiği; dirençli KNS suşlarının da %26.8'inde (11/41) çoğul dirence (5 veya daha fazla antimikrobiyale) rastladıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, veteriner hekimlerden izole edilen 39 MRS suşundan %12.8'i 2 (5/39), %5.2'si 3 (2/39), %17.9'u 4 (7/39), %20.5'i 5 (8/39), %7.7'si 6 (3/39), %17.9'si 7 (7/39), %12.8'i 8 (5/39), %2.6'sı 9 (1/39) ve %2.6'sı 11 (1/39) antimikrobiyale; veteriner fakültesi öğrencilerinden izole edilen 37 MDKNS suşundan %8.1'i 2 (3/37), %32.4'ü 3 (12/37), %21.6'sı %13.5'si 4 (8/37), %24.3'ü 5 (9/37), %8.1'i 6 (3/37) ve %5.4'ü de 8 (2/37) antimikrobiyale dirençli bulundu. Veteriner hekim ve veteriner fakültesi öğrencilerinin çoğul dirençli MDKNS yönünden mesleki bir risk grubu olduğu görülmektedir. Bu nedenle hayvanlarla temasta olan insanların hastanelere kabulünde bu etken yönünden gerekli kontrolleri yapılmalıdır. Ayrıca, MDS türlerinin evcil hayvanlarda kesin kaynağının ve olası risk faktörlerinin (antmikrobiyal kullanımı gibi) belirlenmesi için daha detaylı çalışmalar planlanmalı ve gerekli koruyucu önlemler alınmalıdır.

MDS suşlarında SCCmec tipinin belirlenmesi epidemiyolojik açıdan önem taşımaktadır. SCCmec Tip I-III HK-MRSA suşlarında; Tip IV ve V ise TK-MRSA suşlarında bulunmaktadır (Zaoutis ve ark. 2006). Türkiye'de insanlarda en çok görülen

SCC*mec* tipinin tip III olduğu bildirilmiştir. SCC*mec* tip III'ün yaygınlığı Kılıç ve ark. (2008) tarafından %82.1 ve Yıldız ve ark. (2010) tarafından ise %90.4 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Türkyılmaz ve ark. (2010), veteriner sahada yurdumuzda mastitisli sığır sütlerinden izole edilen 16 *S. aureus* suşunun 14'ünün SCC*mec* tip III ve 2'sinde SCC*mec* Tip IV taşıdığını saptamışlardır. İnegöl (2010) süt ineği işletmelerinden, bu işletmelerde çalışan bakıcılardan ve sorumlu veteriner hekimlerden izole ettikleri 59 MDKNS suşunun 38'inde tip III, 18'inde tip IV, 2'sinde tip II, 1'inde tip V tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, veteriner hekimlerden ve veteriner fakóltesi öğrencilerinden izole edilen MDKNS suşlarının yüksek oranda SCC*mec* tip IV ve V taşıdığını bulundu. Fessler ve ark. (2010) belirli KNS türlerinde spesifik bir SCC*mec* tipinin baskın olarak görölmesinin ihtiyatla yaklaşılması gereken bir durum olduğunu ifade etmişlerdir. Daha fazla materyal kullanılarak yapılan çalışmalarda ise aynı KNS türlerinde dominant SCC*mec* tipleri yanı sıra diğer tiplerinde göröllebileceği bildirilmiştir (Ruppé E ve ark. 2009, Jamaluddin ve ark. 2008). Zhang ve ark. (2009) hayvan orijinli MDKNS suşlarında farklı SCC*mec* tiplerinin olduğunu, hayvanlar arasında bu etkenlerin klonal olarak bulaştığını ve SCC*mec* elementinin KNS türleri arasında horizontal olarak yayıldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen bulgular ışığında, Hatay yöresinde evcil hayvanların belirli SCC*mec* tipine sahip MDKNS suşlarının rezervuarı olduğunu söylenebilir.

6. SONUÇ

Hatay yöresinde çalışan veteriner hekimlerde ve veteriner fakültesi öğrencilerinde MDKNS taşıyıcılığının prevalansı önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum hem halk sağlığı hem de meslek sağlığı yönünden önem taşımaktadır. Pet ve çiftlik hayvanları yeni MRSA klonlarının ortaya çıkmasında rezervuar olarak rol oynayabileceğinden etken yönünden devamlı olarak izlenmeli ve veteriner hekimler konu hakkında bilgilendirilmelidir. Ayrıca veteriner hekimliği alanında başta MRSA olmak üzere diğer MDS türlerinden kaynaklanacak infeksiyonların önlenmesinde infeksiyon kontrol programları uygulanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **Akan M.** Staphylococcus infeksiyonları. İçinde: Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel hastalıklar), Ed. Nejat Aydın, Jale Paracıkoğlu. İlke Emek Yayınları, Ankara, **2006**, s. 5-15.
2. **Alen S, Koneman E, Janda W, Schreckenberger P, Winn W ve ark.** The gram-positive cocci: Part 1: Staphylococci and related organism. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, **2006**, s. 539-576.
3. **Anderson ME, Lefebvre SL, Weese JS.** Evaluation of prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference. *Vet Microbiol*, **2008**, s. 129(3-4): 410-417.
4. **Bachi BB, Rohrer S.** Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Arch Microbiol*, **2002**, s. 178: 165-171.
5. **Baptiste KE, Williams K, Williams N, Wattret A, Clegg PD ve ark.** Methicillin-resistant staphylococci in companion animals. *Emerg Infect Dis*, **2005**, s.11: 1942-1944.
6. **Ben Slama K, Gharsa H, Klibi N, Jouini A, Lozano C ve ark.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy humans with different levels of contact with animals in Tunisia: genetic lineages, methicillin resistance, and virulence factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **2011**, s. 30(4): 499-508.
7. **Bilgehan H.** Gram olumlu koklar, Klinik Mikrobiyolojik Tanı, Fakülteler Kitabevi, İzmir, **2002**, s. 31: 496-523.
8. **Bhargava K, Wang X, Donabedian S, Zervos M, de Rocha L ve ark.** Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Retail Meat, Detroit, Michigan, USA, *Emerg Infect Dis*, **2011**, s. 17: 1135-1137.
9. **Boost MV, O'Donoghue MM, James A.** Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage among dogs and their owners. *Epidemiol Infect*, **2008**, s. 136(7): 953-964.
10. **Bouza E, Muñoz P, Burillo A, López-Rodríguez J, Fernández-Pérez C ve ark.** The challenge of anticipating catheter tip colonization in major heart surgery patients in the intensive care unit: are surface cultures useful? *Crit Care Med*, **2005**, s.33(9): 1953-1960.
11. **Brown DF, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL ve ark.** Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society, Infection Control Nurses Association. *J Antimicrob Chemother*, **2005**, s. 56(6): 1000-1018.
12. **Busscher JF, van Duijkeren E, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM.** The prevalence of methicillin-resistant staphylococci in healthy horses in the Netherlands. *Vet Microbiol*, **2006**, s. 10;113(1-2): 131-136.
13. **Calfee DP, Salgado CD, Classen D, Arias KM, Podgorny K ve ark.** Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **2008**, s. 29(1): 62-80.
14. **Cefai C, Ashurst S, Owens C.** Human carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* linked with pet dog. *Lancet*, **1994**, s. 344: 539-540.

15. **Chambers HF.** Community-associated MRSA—resistance and virulence converge. *N Engl J Med*, **2005**, s. 352(14): 1485-1487.
16. **Chambers HF.** Methicillin resistance in Staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Mikrobiol Rev*, **1997**, s. 10: 781-791
17. **Choi SM, Kim SH, Kim HJ, Lee DG, Choi JH ve ark.** Multiplex PCR for the detection of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes and methicillin resistance among Staphylococcus species. *Korean Med Sci*, **2003**, s. 18(5): 631-636.
18. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Seventeenth informational supplement, **2010**, M100-S20. Wayne, PA.
19. **Crum NF, Lee RU, Thornton SA, Stine OC, Wallace MR ve ark.** Fifteen-year study of the changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med*, **2006**, s. 119(11): 943-951.
20. **Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP.** Bacterial biofilms: a common cause of persistent infection. *Science*, **1999**, s. 284, 1318-1322.
21. **Cuny C, Witte W.** Importance of the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in fattened pigs for humans? *MMW Fortschr Med*, **2008**, s. 150(2): 65–67.
22. **Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sanchez-Conde M ve ark.** Evolution of the antimicrobial resistance of Staphylococcus spp. in Spain. Five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, s. 48: 4240-4245.
23. **Declercq P, Petre D, Gordts B, Voss A.** Complicated community-acquired soft tissue infection by MRSA from porcine origin. *Infection*, **2008**, s. 36(6): 590-592.
24. **Denis O, Suetens C, Hallin M, Catry B, Ramboer I ve ark.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in swine farm personnel, Belgium. *Emerg Infect Dis*, **2009**, s. 15(7): 1098-1101.
25. **Derbentli Ş.** Cerrahi infeksiyonlarda dirençli gram pozitif bakteri sorunu. *ANKEM Derg*, **2004**, s. 18: 215-221.
26. **Derbentli Ş.** Sitafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *ANKEM Derg*, **2005**, s. 19: 54-60.
27. **Devriese LA, Hommez J.** Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dairy herds. *Res Vet Sci*, **1975**, s. 19: 23-27.
28. **Diederens BM, Kluytmans JA.** The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect*, **2006**, s. 52(3): 157-168.
29. **Diekema D, Johannsson B, Herwaldt L, Beekmann S, Jernigan J ve ark.** Current practice in *Staphylococcus aureus* screening and decolonization. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **2011**, s. 32(10): 1042-1044.
30. **Dinges MM, Orwin RM, Schlievert RM.** Exotoxins of *Staphylococcus aureus*, *Clin Microbiol Rev*, **2000**, s. 13: 16-34.
31. **Durmaz B, Durmaz R.** Pulsed-Field Gel Electrophoresis, İçinde: Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji, Ed. Durmaz R., Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., Ankara, **2001**, s. 161-168.
32. **Duquette RA, Nuttall TJ.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dogs and cats: an emerging problem? *J Small Anim Pract*, **2004**, s. 45: 591-597.

33. **Duijkeren E, Wolfhagen M, Box ATA, Heck M, Wannet WJB ve ark.** Human-to dog transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Dis*, **2004**, s. 10: 2235-2237.
34. **Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK.** Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis*, **2004**, s. 39(7): 971-979.
35. **Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG.** Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*, *J Clin Microbiol*, **2000**, s. 38(3): 1008-1015.
36. **Fessler AT, Billerbeck C, Kadlec K, Schwarz S.** Identification and characterization of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from bovine mastitis. *J Antimicrob Chemother*, **2010**, s. 65(8), 1576-1582.
37. **Fox LK, Zadoks RN, Gaskins CT.** Biofilm production by *Staphylococcus aureus* associated with intramammary infection. *Vet. Microbiol*, **2005**, s. 107: 295-299
38. **Fuchs PC, Jones RN, Barry AL.** Interpretive criteria for disk diffusion susceptibility testing of mupirocin, a topical antibiotic. *J Clin Microbiol*, 1990, s. 28(3): 608-609.
39. **Gilroy SA, Stalh SB, Noonan C, Susman R, Johnson L ve ark.** Reduction of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by cohorting patients in a dedicated unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **2009**, s. 30(2): 203-205.
40. **Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK ve ark.** Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis*, **2008**, s. 197(9): 1226-1234.
41. **Graveland H, van Duijkeren E, van Nes A, Schoormans A, Broekhuizen-Stins M ve ark.** Evaluation of isolation procedures and chromogenic agar media for the detection of MRSA in nasal swabs from pigs and veal calves. *Vet Microbiol*, **2009**, s. 139: 121-125.
42. **Günaydn M, Leblebicioğlu H, Saniç A, Pirinççiler M.** Koagülaz negatif stafilkoklarda slime yapımı ve antibiyotik direnci ile ilişkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, **1995**, s. 29- 26
43. **Hackbarth CJ, Chambers HF.** blaI and blaR1 regulate β -lactamase and PBP 2a production in methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1993**, s. 37 1144-1149.
44. **Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, Low DE, Willey BM ve ark.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel. *Emerg Infect Dis*, **2006**, s. 12(12): 1933-1938.
45. **Hanssen AM, Ericson Sollid JU.** SCCmec in staphylococci: genes on the move. *FEMS Immunol Med Microbiol*, **2006**, s. 46: 28-20.
46. **Haznedaroğlu T.** Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA). Erişim: <http://www.gata.edu.tr/infkom/MRSA.pdf>, **2009**, Erişim Tarihi: 14.11.2011.
47. **Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothgänger J, Claus H ve ark.** Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management, *J Klin Mikrobiol*, **2003**, s. 41(12): 5442-5448.
48. **Hartman FA, Trostle SS, Klohnen AA.** Isolation of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* from a postoperative wound infection in a horse. *J Am Vet Med Assoc*, **1997**, s. 21: 590-592.

49. **Henze U, Sidow T, Wecke J, Labischinski H, Berger-Bachi B.** Influence of femB on methicillin resistance and peptidoglycan metabolism in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, **1993**, s. 175: 1612-1620.
50. **Hesselbarth J, Schwarz S.** Comparative ribotyping of *Staphylococcus intermedius* from dogs, pigeons, horses and mink. *Vet Microbiol*, **1996**, s. 45(1): 11-17.
51. **Higuchi W, Isobe H, Iwao Y, Dohmae S, Saito K ve ark.** Extensive multidrug resistance of coagulase-negative staphylococci in medical students. *J Infect Chemother*, **2007**, s. 13(1): 63-66.
52. **Huebner J, Goldmann DA.** Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. *Annu Rev Med*, **1999**, s. 50: 223-236.
53. **International Working Group on the Classification of Staphylococcal CassetteChromosome Elements (IWG-SCC).** Classification of Staphylococcal CassetteChromosome mec (SCCmec): Guidelines for Reporting Novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, s. 12: 4961-4967.
54. **Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H ve ark.** Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, s. 48(7): 2637-2651.
55. **Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K ve ark.** Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2001**, s. 45(5): 1323-1336.
56. **İnegöl E.** Sığırlardan ve sektör çalışanlarından izole edilen metisilin dirençli stafilkoklarda SCCmec tiplerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, **2010**.
57. **Jamaluddin TZ, Kuwahara-Arai K, Hisata K, Terasawa M, Cui L ve ark.** Extreme genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strains disseminated among healthy Japanese children. *J Clin Microbiol*, **2008**, s. 46: 3778-3783.
58. **Johnson LB, Jose J, Yousif F, Pawlak J, Saravolatz LD.** Prevalence of colonization with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among end-stage renal disease patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **2009**, s. 30(1): 4-8.
59. **Juhász-Kaszanyitzky É, Jánosi S, Somogyi P, Dán Á, Bloois LG ve ark.** MRSA Transmission Between Cows and Humans. *Emerg Infect Dis*, **2007**, s.13: 630-632.
60. **Junkins AD, Lockhart SR, Heilmann KP, Dohrn CL, Von Stein DL ve ark.** BD Phoenix and Vitek 2 detection of mecA-mediated resistance in *Staphylococcus aureus* with cefoxitin. *J Clin Microbiol*, **2009**, s. 47: 2879-2882.
61. **Kadlec K, Van Dujkeren E, Wagenaar JA, Schwarz S.** Molecular basis of rifampicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. *J Chemother*, **2011**, s. 66/6: 1236-1242
62. **Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K.** Genetic organization of the chromosome region surrounding mecA in clinical staphylococcal strains: role of IS431-mediated mecI deletion in expression of resistance in mecA carrying, low-level methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2001**, s. 45: 1955-1963.

63. **Kehrenberg C, Cuny C, Strommenger B, Schwarz S, Witte W.** Methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains of clonal lineages ST398 and ST9 from swine carry the multidrug resistance gene cfr. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, s. 53(2): 779-781.
64. **Kennedy AD, Otto M, Braughton KR, Whitney AR, Chen L ve ark.** Epidemic community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: recent clonal expansion and diversification. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2008**, s. 105(4): 1327-1332.
65. **Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese JS.** Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol*, **2008**, s. 128(3-4): 298-303.
66. **Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K ve ark.** Invasive methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *J Am Med Assoc*, **2007**, s. 298(15): 1763-1771.
67. **Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T ve ark.** Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis*, **2006**, s. 42(3): 389-391.
68. **Kluytmans JA, Wertheim HF.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection*, **2005**, s. 33: 3-8.
69. **Kondo Y, Ito T, Ma XX, Watanabe S, Kreiswirth BN ve ark.** Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment: rapid identificationsystem for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, s. 51: 264-774.
70. **Krziwanek K, Metz-Gercek S, Mittermayer H.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from human patients, upper Austria. *Emerg Infect Dis*, **2009**, s. 15(5): 766-769.
71. **Leonard FC, Markey BK.** Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Animals: A review, *Vet J*, **2008**, s. 175: 27-36.
72. **Lewis HC, Mølbak K, Reese C, Aarestrup FM, Selchau M ve ark.** Pigs as source of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis*, **2008**, s. 14(9): 1383-1389.
73. **Lina G, Bohach GA, Nai SP, Hiramatsu K, Jouvin-Marche E ve ark.** Standard nomenclature for the superantigens expressed by *Staphylococcus*. *J Infect Dis*, **2004**, s. 189: 2334-2336.
74. **Lim SK, Nam HM, Park HJ, Lee HS, Choi MJ ve ark.** Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in raw meat in Korea. *J Microbio Biotechnol*, **2010**, s. 20: 775-778.
75. **Loeffler A, Boag AK, Sung J, Lindsay JA, Guardabassi L ve ark.** Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. *J Antimicrob Chemother*, **2005**, s. 56(4), 692-697.
76. **Lozano C, Aspiroz C, Ara M, Gómez-Sanz E, Zarazaga M ve ark.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 in a farmer with skin lesions and in pigs of his farm: clonal relationship and detection of *lnu(A)* gene, *Clin Microbiol Infect*, **2011**, s.17: 923-927.
77. **Lowy FD.** *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*, **1998**, s. 339(8): 520-532.
78. **Manian F.** Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts. *Clinical Infectious Disease*, **2003**, s.36: 26-28.

79. **Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS.** Antimicrobial resistance in staphylococci. *Infect Dis Clin North Am*, **1997**, s. 11: 813-849.
80. **Marshall C, Spelman D, Harrington G, McBryde E.** Daily hazard of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **2009**, s. 30(2): 125-129
81. **Martins A, Cunha MLRS.** Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci: Epidemiological and molecular aspects. *Microbiol Immunol Rev*, **2007**, s. 51: 787-795.
82. **Mehrotra M, Wang G, Johnson WM.** Multiplex PCR for detection of genes for *Staphylococcus aureus* enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. *J Clin Microbiol*, **2000**, 38: 1032-1035.
83. **Melchior MB, Vaarkamp H, Fink-Gremmels J.** Biofilms: A role in recurrent mastitis infections? *Review, Vet J*, **2006**, s. 171: 398-407.
84. **Moreillon P, Que Y, Glauser MP.** *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2005**, s. 2321-2351.
85. **Morgan M.** Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Animals: Zoonosis or Humanosis. *J Antimicrob Chemother*, **2008**, s. 10: 1093-1105.
86. **Moodley A, Guardabassi L.** Clonal spread of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci among horses, personnel and environmental sites at equine facilities. *Vet microbiol*, **2009**, s. 2/2009: 10-101.
87. **Moodley A, Nightingale EC, Stegger M, Nielsen SS, Skov RL ve ark.** High risk for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among Danish veterinary practitioners. *Scand J Work Environ Health*, **2008**, s. 34 (2): 151-157.
88. **Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Standiford HC.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med*, **1993**, s. 94: 313-328.
89. **National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System.** NNSI System Report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control*, **2004**, s. 32: 470-485.
90. **Nonhoff C, Denis O, Brenner A, Buidin P, Legros N ve ark.** Comparison of three chromogenic media and enrichment broth media for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from mucocutaneous screening specimens: Comparison of MRSA chromogenic media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2009**, s. 28: 363-369.
91. **Nulens E, Gould I, MacKenzie F, Deplano A, Cookson B ve ark.** *Staphylococcus aureus* carriage among participants at the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2005**, s. 24(2): 145-148.
92. **Oliveira DC ve de Lencastre H.** Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2002**, 46, 2155-2161.
93. **O'Mahony R, Abbott Y, Leonard FC, Markey BK, Quinn PJ ve ark.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Vet Microbiol*, **2005**, s. 109: 285-296.

94. **Ono HK, Omoe K, Imanishi K, Iwakabe Y, Hu DL ve ark.** Identification and characterization of two novel staphylococcal enterotoxin, types S and T, *Infect Immunol*, **2008**, s. 76: 4999-5005.
95. **Pan A, Lorenzotti S, Zoncada A.** Registered and investigational drugs for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, **2008**, s. 3(1), 10-33.
96. **Peacock SJ.** Staphylococcus, p. 771-832 In S. P. Borriello, P.R. Murry ve G. Funke (ed.), *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 10th ed. Hodder Arnold, London, United Kingdom, **2005**.
97. **Persoons D, Van Hoorebeke S, Hermans K, Butaye P, de Kruif A ve ark.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in poultry. *Emerg Infect Dis*, **2009**, s. 15: 452-453.
98. **Popovich KJ, Weinstein RA.** Commentary: the graying of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **2009**, s. 30(1): 9-12.
99. **Qudduomi SS, Bdour SM, Mahasneh SM.** Isolation and characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from livestock and poultry meat. *Ann Microbiol*, **2006**, s. 56: 155-161.
100. **Rosdahl VT, Knudsen AM.** The decline of methicillin resistance among Danish *Staphylococcus aureus* strains. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **1991**, s. 12(2): 83-88.
101. **Ruhmann CH, Kolmos HJ, Kristiansen JE, Skov R.** Pigs as an infection source for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in humans. *Ugeskr Laeger*, **2008**, s. 170(43): 3436.
102. **Ruppé E, Barbier F, Mesli Y, Maiga A, Cojocar R ve ark.** Diversity of staphylococcal cassette chromosome *mec* structures in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* strains among outpatients from four countries. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, s. 53: 442-449.
103. **Ruscher C, Lübke-Becker A, Semmler T, Wleklinski CG, Paasch A ve ark.** Widespread rapid emergence of a distinct methicillin- and multidrug-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) genetic lineage in Europe. *Vet Mikrobiol*, **2009**, s. 144 (3-4): 340-346
104. **Ryffel C, Kayser FH, Berger-Bachi B.** Correlation between regulation of *mecA* transcription and expression of methicillin-resistance in staphylococci. *J Antimicrob Chemother*, **1992**, s. 36: 31-37
105. **Safdar N, Bradley EA.** The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med*, **2008**, s. 121(4): 310-315.
106. **Sancak B.** *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bul* , **2011**, s. 45 (3): 565-576.
107. **Saxena S, Singh K, Talwar V.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence in community in the east Delhi area. *Jpn J Infect Dis*, **2003**, s. 56(2), 54-56
108. **Schaefer AM, Goldstein JD, Reif JS, Fair PA, Bossart GD.** Antibiotic-resistant organisms cultured from Atlantic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) inhabiting estuarine waters of Charleston, SC and Indian River Lagoon, FL, *Ecohealth*, **2009**, s. 6: 33-41.
109. **Schwarz S, Kadlec K, Strommenger B.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* detected in the BfT-GermVet monitoring programme 2004–2006 in Germany. *J Antimicrob Chemother*, **2008**, s. 61(2): 282-285.
110. **Skov R, Smyth R, Clausen M.** Evaluation of a cefoxitin 30 microg disc on Iso-Sensitest agar for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*, **2003**, 52: 204-7.

111. **Shopsin B, Kreiswirth BN.** Molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Emerg Infect Dis*, **2001**, s. 7: 323-326.
112. **Sunde M, Tharaldsen H, Marstein L, Haugum M, Norström M ve ark.** Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 8 in pigs, production environment, and human beings. *J Vet Diagn Invest*, **2011**, s. 23: 348-350.
113. **Strommenger B, Kehrenberg C, Kettlitz C, Cuny C, Verspohl J ve ark.** Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and their relationship to human isolates. *J Antimicrob Chemother*, **2006**, s. 57: 461-465.
114. **Strommenger B, Kettlitz C, Werner G, Witte W.** Multiplex PCR assay for simultaneous detection of nine clinically relevant antibiotic resistance genes in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*, **2003**, s. 41(9): 4089-4094.
115. **Swenson JM, Tenover FC.** Cefoxitin Disk Study Group. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mecA* in *Staphylococcus spp.* *Journal of Clinical Microbiology*, **2005**, 43: 3818-23.
116. **Şardan YÇ.** Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, **2000**, s. 4: 205-207.
117. **Taponen S, Pyorala S.** Coagulase-negative Staphylococci as cause of bovine mastitis not so different from *Staphylococcus aureus*? *Vet Microbiol*. **2009**, s. 134: 29-36.
118. **Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P ve ark.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis*, **2004**, s. 10: 1627-1634.
119. **Toma E, Barriault D.** Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for gram-positive cocci. *J Clin Microbiol*, **1995**, s. 33(7): 1712-1715.
120. **Treacle AM, Thom KA, Furuno JP, Strauss SM, Harris AD ve ark.** Bacterial contamination of health care workers' white coats. *Am J Infect Control*, **2009**, s. 37(2): 101-105.
121. **Tünger A.** *Staphylococcus aureus*, mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu Gram-pozitif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2004**, s. 9-68.
122. **Türkyılmaz S, Tekbıyık S, Oryasin E, Bozdoğan B.** Molecular Epidemiology and Antimicrobial Resistance Mechanisms of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Bovine Milk. *Zoonoses Public Health*, **2010**, s. 57: 197-203.
123. **Trülsch K, Grabein B, Schumann P.** *Staphylococcus pettenkofferi* sp. nov., coagulase negative staphylococcal species isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*, **2007**, s. 57: 1543-48.
124. **Ünal S.** Stafilkoklarda metisilin direnç mekanizmaları ve metisilin direnç tespit yöntemleri. *Flora Derg*, **1996**, s. 1: 14-17.
125. **Ünal S.** *Staphylococcus aureus*: Direnç mekanizmaları. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Gram pozitif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2004**, s. 23-38.
126. **van Belkum A, Melles DC, Peeters JK, van Leeuwen WB, van Duijkeren E ve ark.** Methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type 398 in pigs and humans. *Emerg Infect Dis*, **2008**, s. 14(3): 479-483.

127. **van Den Broek IV, Van Cleef BA, Haenen A, Broens EM, Van Der Wolf PJ ve ark.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans living and working in pig farms. *Epidemiol Infect*, **2009**, s. 137(5): 700-708.
128. **van den Eede A, Martens A, Lipinska U, Struelens M, Deplano A ve ark.** High occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in equine nasal samples. *Vet Microbiol*, **2009**, s. 133: 138-144.
129. **van Duijkeren E, Box AT, Heck ME, Wannet WJ, Fluit AC.** Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. *Vet Microbiol*, **2004**, s. 103: 91–97.
130. **van Duijkeren E, Wolfhagen MJ, Box AT, Heck ME, Wannet WJ ve ark.** Human-to-dog transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*, **2004**, s. 10(12): 2235-2237.
131. **van Rijen MM, Van Keulen PH, Kluytmans JA.** Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis*, **2008**, s. 46(2): 261-263.
132. **Velasco D, del Mar Tomas M, Cartelle M, Beceiro A, Perez A ve ark.** Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*, **2005**, s. 55: 379-382.
133. **Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klassen C, Wulf M.** Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*, **2005**, s. 11: 1965-1966.
134. **Yasuda R, Kawano J, Onda H, Takagi M, Shimizu A ve ark.** Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci isolated from healthy horses in Japan. *Am J Vet Res*, **2000**, s. 61, 1451-1455.
135. **Yıldız O, Kırdar S, Gülcü B, Aktepe O, Karabiber N ve ark.** Molecular epidemiology of 397 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 12 hospitals in Turkey. 110. General Meeting American Society for Microbiology, San Diego, California USA, San Diego Convention Center May, **2010**, s. 23-27.
136. **Walther B, Wieler LH, Friedrich AW, Hanssen AM, Kohn B ve ark.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from small and exotic animals at a university hospital during routine microbiological examinations. *Vet Microbiol*, **2008**, s. 127: 171-178.
137. **Wang JT, Lin SF, Chiu HL, Wang LC, Tai HM ve ark.** Molecular epidemiology and control of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a teaching hospital. *J Formos Med Assoc*, **2004**, s. 103(1): 32-36.
138. **Wang SC, Wu CM, Xia SC, Qi YH, Xia LN ve ark.** Distribution of superantigenic toxin genes in *Staphylococcus aureus* isolates from milk samples of bovine subclinical mastitis cases in two major dairy regions of China. *Vet Microbiol*, **2009**, s. 137: 276-281.
139. **Weese JS, Avery BP, Reid-Smith RJ.** Detection and quantification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones in retail meat products. *Lett Appl Microbiol*, **2010**, s. 51: 338-342.
140. **Weese JS, Caldwell F, Willey BM, Kreiswirth BN, McGeer A ve ark.** An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital. *Vet Microbiol*, **2006**, s. 114: 160-164.
141. **Wertheim HF, Verveer J, Boelens HA, van Belkum A, Verbrugh HA ve ark.** Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect*, **2004**, s. 56(4): 321-325.

142. **Willemsen I, Mooij M, van der Wiel M, Bogaers D, van der Bijl M ve ark.** Highly resistant microorganisms in a teaching hospital: the role of horizontal spread in a setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **2008**, s. 29(12): 1110–1117.
143. **Wulf MW, Markestein A, van der Linden FT, Voss A, Klaassen C ve ark.** First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital June 2007. *Euro Surveill*, **2008**, s. 13(9): 8051.
144. **Wulf MW, Sørum M, van Nes A, Skov R, Melchers WJ G ve ark.** Prevalance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Veterinarians: an international study. *Clin Microbiol Infect*, **2007**, s. 14: 29-34.
145. **Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J, Abrams T, Dul M ve ark.** Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001-2003. *Pediatr Infect Dis J*, **2006**, 25, 343-348.
146. **Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Conly JM.** Novel staphylococcal cassette designated type VIII, harboring class A *mec* and type 4 *ccr* gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*, **2009**, s. 53: 531-540.
147. **Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM.** Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*, **2005**, s. 43: 5026-5033.
148. **Zschöck M, Kloppert B, Wolter W, Hamann HP ve Lämmler CH.** Pattern of enterotoxin genes *seg*, *seh*, *sei* and *sej* positive *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *Vet Microbiol*, **2005**, s. 108: 243-249.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Gaziantep ili İslahiye ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini İslahiye’de tamamladı. 1997-1999 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Karacabey Meslek Yüksek Okulu Hayvan Yetiştiriciliği ve Sağlığı Bölümü’nde ön lisans eğitimi gördü. 2002 yılında girdiği Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nden 2007 yılında mezun oldu. Aynı yıl Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji (Vet) Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladı. Halen Kars Gıda, Tarım ve Hayvancılık İl Müdürlüğü’ne bağlı Susuz İlçe Müdürlüğü’nde Veteriner Hekim olarak görev yapmaktadır.