

YAZAR Gökçe GÜNTEPE

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS

GİRESUN -2018



T.C

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANSTEZİ

GİRESUN VE TRABZON BÖLGESİNDEKİ SÜT VEREN
İNEKLERDE VE BU İNEKLERİN SAHİPLERİNDE MRSA
TAŞIYICILIK ORANI

GÖKÇE GÜNTEPE

DOÇ. DR. EMEL UZUNOĞLU KARAGÖZ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

GİRESUN-2018

T.C
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GİRESUN VE TRABZON BÖLGESİNDEKİ SÜT VEREN İNEKLERDE VE BU
İNEKLERİN SAHİPLERİNDE MRSA TAŞIYICILIK ORANI**

GÖKÇE GÜNTEPE

TEZ DANIŞMANI

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Emel UZUNOĞLU KARAGÖZ

**Bu araştırma Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
SAĞ-BAP-C-160317-13 proje numarası ile desteklenmiştir.**

GİRESUN-2018

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

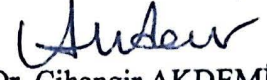
İmza
Gökçe GÜNTEPE

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü'nün onayı.


Doç. Dr. Aysegül CEBİ

26/11/2018 Müdür

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.


Doç. Dr. Cihangir AKDEMİR

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumuzu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarız


Doç. Dr. Emel UZUNOĞLU KARAGÖZ

Danışman

Jüri Üyeleri ve Üniversiteleri

Doç. Dr. Emel UZUNOĞLU KARAGÖZ

Doç. Dr. Şahin DİREKEL

Doç. Dr. Yeliz ÇETİNKOL

Giresun Üniversitesi

Giresun Üniversitesi

Ordu Üniversitesi

“Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, destek çıkan, eşime; kızıma; anneme ve merhumbabama ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca bilgi ve birikimini benden esirgemeyen bilmediklerimi gösteren ve sabırla dinleyip yol gösteren danışmanım Doç. Dr. Emel UZUNOĞLU KARAGÖZ'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Bilmediklerimizi öğreten, araştırmaya teşvik eden ve tecrübeleriyle yol gösteren Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri; Prof. Dr. Osman Birol ÖZGÜMÜŞ'e, Prof. Dr. Zihni YAZICI'ya, Doç. Dr. Kazım ŞAHİN'e; Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Cihangir AKDEMİR'e, Doç. Dr. Şahin DİREKEL'e ve Doktor Öğretim Üyesi Nejla CEBECİ GÜLER'e ve moleküler çalışmamda yardımını esirgemeyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde görev yapan Celal Kurtuluş BURAK'a olan emeklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans Eğitimim boyunca ve tez çalışmamda laboratuvarında çalışmama izin veren Mikrobiyoloji Uzmanları: Mediha UĞUR, Serpil GENÇ, Selami PEKMEZCİ, Murat BAKIR'a ve Mikrobiyoloji Asistan Hekimi Yunus Emre İBİK'e; aynı zamanda bana kolaylık sağlayan Başhekimlerimiz, başhekim yardımcılarımız, müdürlerimiz, müdür yardımcılarımıza ve çalışma arkadaşlarıma, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Hastane yöneticilerimize teşekkürü borç bilirim. Laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Biyolog Gamze KAÇMAZ, Saliha KESTİ, Şermin TOP ve Zeynep KARAYAVUZ BALKAN'a; güler yüzleriyle yanlarında çalışmama müsaade eden Giresun Üniversitesi Prof. Dr. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanları, Hasan PEKDEMİR, Hasan DEMİR, Hacıbey ÇAYAN, Mustafa ÖZTÜRK, Hasan Ali AYDIN, Kader CANSIZ, Şule CEYRAN, Şükran GÖDEK EMİROĞLU, Ayşe TEKİN ÜNLÜ, Ayşe ÜNLÜ, Melek KUL, Habibe Tuğçe TÜRÜDÜ, Semra KABACA, Şevki AYDIN, Şenel İPŞİR, Bilal DAMCI, Arzu BOLAT'a müteşekkirim.

Örnek toplamama izin verdiklerinden dolayı çalışmama katılan tüm ailelere teşekkür ederim.

SAĞ-BAP-C-160317-13 numaralı proje ile tezimin yürütülmesinde maddi olarak sağlayan Giresun Üniversitesi BAP koordinatörlüğüne teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar yanımda olan ve desteğini esirgemeyen kardeşlerime, varlığımın bir sebebi olan annem ve merhum babama, hep yanımda olan uykusuz kalsak bile tezime yardımcı olan hatta kendi işlerini bırakıp desteğini bir an kesmeyen eşim Ebru TURAN GÜNTEPE'ye şirinlikleriyle stresimi unutturan kızım İlay GÜNTEPE'ye desteklerinden dolayı müteşekkirim.



İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ	i
TEŞEKKÜR	iv
TABLolar DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 <i>S. aureus</i> 'un Morfolojik Özellikleri.....	4
2.3 <i>S. aureus</i> 'un Üreme Özellikleri	4
2.4 <i>S. aureus</i> 'un Biyokimyasal Özellikleri	5
2.5 <i>S. aureus</i> 'un Sınıflandırılması	6
2.6 <i>S. aureus</i> 'un Tanımlanması	6
2.7 <i>S. aureus</i> 'un Genom Yapısı	6
2.8 <i>S. aureus</i> 'un Patogenez, Virülans ve Hücre Yapısı	7
2.8.1 Hücre yapısı ve Kapsüller	7
2.8.2 Yüzey Proteinleri.....	9
2.8.3 Toksinleri	10
2.8.3.1 Alfa Toksin (α hemolizin)	10
2.8.3.2 Beta Toksin (β hemolizin)	10
2.8.3.3 Gama Toksin (γ hemolizin)	10
2.8.3.4 Delta Toksin (δ hemolizin).....	10
2.8.3.5 Panton Valentine Lökosidin (PVL)	11
2.8.3.6 Eksfoliyatif Toksin	11
2.8.3.7 Enterotoksin.....	11
2.8.3.7.1 Toksik Şok Sendromu.....	12
2.8.4 Enzimler	12
2.8.4.1 Katalaz	12
2.8.4.2 Koagülaz.....	12

2.8.4.3 Penisilinaz (Beta-laktamaz).....	12
2.8.4.4 Lipaz	13
2.8.4.5 DNaz.....	13
2.8.4.6 Hyaluronidaz	13
2.8.4.7 Fibrinolizin	14
2.8.4.8 Slaym Faktör	14
2.9 <i>S. aureus</i> 'un Yaptığı Enfeksiyonlar.....	14
2.9.1 Deri Enfeksiyonları	14
2.9.2 Eklem ve Kemik Enfeksiyonları	15
2.9.3 Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	15
2.9.4 Besin Zehirlenmesi	15
2.9.5 Endokardit	15
2.9.6 Menenjit	15
2.10 Tedavi ve Antibiyotik Direnç	15
2.11 MRSA (Metisilin Resistant [Dirençli] <i>Staphylococcus aureus</i>).....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1 Gereçler.....	20
3.2 Çalışma Yeri	21
3.3 Örneklerin Toplanması	22
3.4 Örneklerin Çalışılması	23
3.5 MRSA ve MSSA Ayrımı ve Kullanılan Yöntemler	25
3.5.1 Besiyerde Koloni İncelemesi	26
3.5.2 Gram Boyama	26
3.5.3 Katalaz Testi.....	28
3.5.4 Koagülaz Testi.....	28
3.5.4.1 Lamda Koagülaz.....	28
3.5.4.2 Tüpte Koagülaz Testi.....	29
3.5.5 <i>S. aureus</i> 'un Antibiyogram testi.....	30
3.5.6 <i>mecA</i> Geninin Tespiti.....	31
3.5.6.1 DNA Ekstraksiyonu.....	32
3.5.6.3 PZR siklusu	32
3.5.6.4 Amplikonların Elektrofrezisi	32
4. BULGULAR.....	34

4.1 PZR Sonuçları.....	50
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7.KAYNAKÇA	57
EKLER	67
ÖZGEÇMİŞ.....	70



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2-1 <i>S. aureus</i> 'un biyokimyasal özellikleri	6
Tablo 2-2 <i>S. aureus</i> 'un antibiyotik direnç mekanizmaları	17
Tablo 3-1 <i>S. aureus</i> için CLSI sınır değerleri	30
Tablo 3-2 Stafilokok için EUCAST sınır değerler	31
Tablo 3-3 <i>mecA</i> geni	32
Tablo 4-1 Yaş gruplarına göre izole edilen KNS ve MSSA izolat sayıları	35
Tablo 4-2 İllere göre izole edilen MSSA ve KNS izolat sayıları	35
Tablo 4-3 İllere göre ineklere ait izolat sayıları	36
Tablo 4-4 İzolatların cinsiyet ve il bazında dağılımları	36
Tablo 4-5 İ-1 ve ürünleri ile beslenen kişiler	37
Tablo 4-6 İ-2 ve İ-3'ün ürünleri ile beslenen kişiler	38
Tablo 4-7 İ-4 ve ürünleri ile beslenen kişiler	38
Tablo 4-8 İ-5 ve ürünleri ile beslenen kişiler	39
Tablo 4-9 İ-6 ve ürünleri ile beslenen kişiler	40
Tablo 4-10 İ-7 ve ürünleri ile beslenen kişiler	40
Tablo 4-11 İ-8 ve ürünleri ile beslenen kişiler	41
Tablo 4-12 İ-9 ve ürünleri ile beslenen kişiler	42
Tablo 4-13 İ-10 ve ürünleri ile beslenen kişiler	43
Tablo 4-14 İ-11 ve ürünleri ile beslenen kişiler	43
Tablo 4-15 İ-12 ve ürünleri ile beslenen kişiler	44
Tablo 4-16 İ-13 ve ürünleri ile beslenen kişiler	45
Tablo 4-17 İ-14 ve ürünleri ile beslenen kişiler	45
Tablo 4-18 İ-15 ve ürünleri ile beslenen kişiler	46
Tablo 4-19 İ-16 ve ürünleri ile beslenen kişiler	47
Tablo 4-20 İ-17 ve ürünleri ile beslenen kişiler	48
Tablo 4-21 18,19 ve ürünleri ile beslenen kişiler	48
Tablo 4-22 İ-20 ile İ-31 arası ve ürünleri ile beslenen kişiler	49

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1 MRSA'nın kanlı agardaki görüntüsü	4
Resim 2.2 Mannitol Salt Agarda <i>S. aureus</i> 'un koloni görüntüsü	5
Resim 2.3 <i>S. aureus</i> 'un virülans faktörleri	7
Resim 2.4 <i>S. aureus</i> 'un hücre duvarı ve peptidoglikan yapıları	8
Resim 2.5 MRSA'nın yüzey proteinleri	8
Resim 2.6 <i>S. aureus</i> 'un bazı yüzey proteinleri	9
Resim 2.7 Haşlanmış deri sendromu	11
Resim 2.8 DNaz agarda <i>S. aureus</i>	13
Resim 3.1 Yavuz Kemal Beldesi örnek toplama alanı	22
Resim 3.2 Örnek toplanması	23
Resim 3.3 Çalışmada MRSA tespiti için kullanılan yöntemler	25
Resim 3.4 İ-15 ve İ-16'ya ait örneklerin kanlı agar besiyerindeki koloni görüntüleri	26
Resim 3.5 Gram boyama yöntemi	27
Resim 3.6 Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin ışık mikroskobu altında 1000x büyütme ile görüntüleri	27
Resim 3.7 Katalaz Testi (pozitif)	28
Resim 3.8 Lamda koagülaz testi	29
Resim 3.9 Tüpte koagülaz test sonucu	30
Resim 4.1 İ- 16'nın memelerinde bulunan çıkıntılar	47
Resim 4.2 1-11 arası MSSA suşlarının elektroforez ile %2'lik agaroz jelde UV görüntüsü	50
Resim 4.3 12-16 arası MSSA suşlarının elektroforez ile %2'lik agaroz jelde UV görüntüsü	51

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ddw	Distile Deiyonize Water
HK	Hastane Kaynaklı
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	Metisilin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Metisilin Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
MHA	Müller Hinton Agar
PZR	Polimeraz Zincir (Chain) Reaksiyonu
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S.albus</i>	<i>Staphylococcus albus</i>
<i>S.epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
TK	Toplum Kaynaklı

ÖZET

GİRESUN VE TRABZON BÖLGESİNDEKİ SÜT VEREN İNEKLERDE VE BU İNEKLERİN SAHİPLERİNDE MRSA TAŞIYICILIK ORANI

Amaç: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) insan ve hayvanlarda normal flora üyesi olarak, immün sistemi baskılanmış hastalarda ise fırsatçı patojen olarak da karşımıza çıkmaktadırlar. İnsanlar ve hayvanlar arasında geçişi mümkün olan, Metisilin Dirençli *S. aureus* (MRSA) toplumda kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Çalışmamızın amacı Giresun ve Trabzon bölgesindeki süt veren inekler ile uğraşan kişilerde ve bu kişilerin beslediği ineklerde MRSA taşıyıcılık oranlarının tespit edilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız; 10 Eylül 2016 ile 30 Haziran 2018 tarihleri arasında, Giresun ve Trabzon yörelerinde yürütülmüştür. Çalışmaya; 31 süt veren inek ile bunların bakımı yapan veya aynı ineğin ürünleri ile beslenen 67 kişiden izole edilen örnekler dâhil edilmiştir. Transport vasatlı besiyeri ile hayvanların meme uçlarından ve gönüllülerin burunlarından alınan sürüntü örnekleri; Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında kanlı agar besiyerine ekilmiştir. Kültürde 24 saat inkübasyon sonunda üreyen şüpheli kolonilere Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri uygulanmıştır. Katalaz ve koagülaz pozitif olan izolatlarda oksasilin gradient testi ve sefoksitin diski ile metisilin dirençleri incelenmiştir. Metisilin direncinde altın standart olarak kabul edilen *mecA* geninin varlığı, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 67 insan ve 31 ineğe ait örnek üzerinde yaptığımız tarama sonucunda hiç MRSA suşuna rastlanmamıştır. Ancak çalışma sırasında 16 Metisilin Duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ve 61 adet Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) izolatu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmada hiç MRSA suşuna rastlanmamıştır. Bu durumun bölgemizde büyükbaş hayvan yetiştiriciliğindeki yüksek farkındalık düzeyi, antibiyotik kullanımı ile ilgili ve hijyen kurallarına dikkat edilmesinden kaynaklandığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, Nazal Taşıyıcılık, MRSA, Antibiyotik Direnci, Hayvancılık

ABSTRACT

THE MRSA CARRIAGE IN DAIRY COWS AND THEIR OWNERS IN GİRESUN AND TRABZON PROVINCES

Aim: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) can be found as a member of normal flora in humans and animals, and also as an opportunistic pathogen in immune suppressed patients. Methicillin resistant *S.aureus* (MRSA) which can be transmitted between humans and animals, has an important role among the community acquired infectious agents. The aim of our study is to determine the MRSA carriage rate in people dairy farming and their animals.

Material and Methods: The study took place in Giresun and Trabzon provinces between September 10th 2016 and June 30th 2018. The samples were taken from 31 dairy cows and 67 farmers who took care the same cows and were fed with the products of them. Specimens were collected from the nipples of animals and nares of volunteers with the transport vasate medium and cultured on 5% sheep blood agar in Giresun University Prof. Dr. A. Ilhan Ozdemir Training and Research Hospital Microbiology Laboratory. After 24 hours incubation, Gram staining, catalase and coagulase tests were performes to the suspected colonies. Methicillin resistance were examined with oxacillin gradient and cefoxitin disc tests for the strains which were positive for catalase and coagulase tests. Polymerase Chain Reaction (PCR) was applied in order to investigate the presence of *mecA* gene which is accepted as the gold standard test for methicillin resistance.

Results: In our study we couldn't detect any MRSA strain in the samples of 67 people and 31 cows. However, during our study 16 Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and 61 Coagulase Negative *Staphylococcus* (CNS) were found.

Conclusion: In the study, MRSA strain was not detected. This result showed up due to the high level of awaraness in livestock raising, antibiotic use and paying attention to the hygiene rules in our region.

Key words: *Staphylococcus aureus*, nasal carriage, MRSA, Antibiotic resistance, Dairy farming

1. GİRİŞ

Mikroorganizmalar dünyanın en eski canlılarıdır. Değişen ortam koşullarına hızlı bir şekilde uyum sağlayabilirler (Yavari, 1992). Hastalıklar ile mikroorganizmalar arasındaki ilişkiyi ilk kez bilimsel temellere dayandıran Louis Pasteur'dur. Robert Koch, Pasteur'u takip eden ve ilk kez bir bakteriyi canlı ve saf kültür şeklinde elde edebilen ilk bilim insanıdır (Vahapoğlu, 2004). Enfeksiyonlara en sık neden olan patojen bakterilerden biri stafilokoklardır (Vardar ve ark., 2006). 1878 yılında Robert Koch tarafından stafilokoklar ilk kez keşfedilmiş, 1880 yılında Pasteur tarafından sıvı besiyerinde üretilmiştir. 1881 yılında Alexander Ogston fare ve kobaylar için patojen etkileri olduğunu bildirmiştir. Winslow tarafından 1920 yılında Micrococcaceae familyasına katılmıştır (Devriese ve ark., 1972, İnal, 2014). Stafilocoklar insan ve hayvanların deri, üst solunum sistemi, sindirim sistemi mukozalarında kommensal olarak yaşamaktadır. İnsan ve hayvanlarda normal flora elemanı olarak bulunmasının yanında fırsatçı patojendirler. Solunum sistemi, üriner sistem, genital sistem enfeksiyonları, piyojenik deri enfeksiyonları, besin zehirlenmeleri, mastit gibi hastalıklardan sıklıkla izole edilmektedirler.

Toplum kaynaklı (TK) ve hastane kaynaklı (HK) enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biri olarak *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) gösterilmektedir. Ayrıca kullanılan antibiyotiklere de kısa zamanda direnç geliştirmesi nedeniyle stafilocokların neden olduğu enfeksiyonların mortalite ve morbiditesi artmaktadır (Karlıbaş, 2012). *S. aureus*'da antibiyotik direnci ilk kez 1930'larda sülfonamid grubu antibiyotiklerle başlamışken, günümüzde vankomisin gibi yeni antibiyotiklere de direnç geliştirdiği gözlemlenmektedir (Sancak, 2011). Beta-laktamaz enzimine dayanıklı metisilin 1959'da keşfiyle penisilin direncinin aşıldığı düşünülse de çok geçmeden, *S. aureus* metisiline karşı Penisilin Bağlayan Protein 2a (PBP2a) proteini ile direnç geliştirmiş ve bu yeni suşa Metisilin (Methicilin) Dirençli (Resistant) *S. aureus* (MRSA) adı verilmiştir. (Vural ve ark, 2011; Sancak, 2011).

Antimikrobiyal direnç halk sağlığı açısından önemli bir sorundur. MRSA; ilk olarak 1972 yılında Belçika'da bir süt hayvanından izole edilmiş ancak bu hayvana bakım veren kişide herhangi bir inceleme yapılmamıştır (Devriese ve ark., 1972; Smith ve ark., 2011). MRSA hem evcil hayvanlarda hem de yabani hayvanlarda kolonize olabilmektedir

(Leonard ve ark., 2008; Van Duikeren ve ark., 2004; Lee ve ark., 2003; Devriese ve ark.,1972; Baptiste ve ark., 2005). Hayvanlar tesadüfen insan suşlarıyla enfekte olabilmektedirler ancak son yıllarda özellikle domuzlarda ortaya çıkan MRSA suşlarının hayvanlardan insanlara geçişinin söz konusu olabileceği göstermiştir (Kaynarca, 2009). Evcil hayvanlardan izole edilen MRSA suşlarının insan nazokomiyal suşlarıyla olan genotipik akrabalığı tespit edilmiştir (Garipçin ve ark.,2013). Özellikle kedi, köpek, at ve domuz gibi evde ve çiftlikte beslenen hayvanlar MRSA rezervuarları olabileceği bildirilmiş olsada literatürde bu konu ile ilgili halen yeterli çalışma bulunmamaktadır (Bochev ve ark.,2005; Seguin ve ark., 1999).

Çalışmamızda bölgemizde yetiştirilen süt veren ineklerin memelerinde ve onlara bakım veren ya da ürünleriyle teması olan kişilerin burun mukozalarında olası MRSA kolonizasyonunun saptanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Değişen ortam koşullarına hızlı bir şekilde adapte olabilmelerinden dolayı mikroorganizmalar dünyanın en eski canlılarından sayılmaktadır (Demirtürk ve ark. 2004). Mikroorganizmaların hastalığa sebep olduğunu bilimsel temellere dayandıran ilk bilim insanı Louis Pasteur olmuştur. Hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara sebep olan mikroorganizmaların başında stafilokoklar gelmektedir (Vardar ve ark.,2006). Alexander Ogston 1881'defare ve kobaylar için patojen etkileri olduğunu bildirmiş ve yaptığı incelemelerde birbirinden ayrılmayan üzüm salkımı şeklinde olduklarından bu bakterileri, üzüm salkımı anlamına gelen (Staphy=üzüm salkımı) *Staphylococcus* olarak adlandırmıştır (Devriese ve ark.,1972).

Stafilokoklar ilk kez 1884 yılında insan örneklerinden üretilmiş, beyaz renkli koloniler *S. albus* ve sarı renkli koloniler altını anımsattığından dolayı onlara *S. aureus* ismi verilmiştir. Winslow tarafından 1920 yılında stafilokoklar *Micrococcaceae* familyasına katmıştır (İnal, 2004). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology' ye göre de (1986) mikrokok familyasının içerisinde tanımlanmıştır. Von Daranyi 1925 yılında *S.aureus*'un plazmayı koagüle edici özelliğini keşfetmiş, yapılacak olan tanımlamalarda önemli bir yol olduğunu göstermiş ve Koagülaz Pozitif Stafilokoklar ve Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS) adında iki yeni tür doğmuştur (Baird-Parker, 1963). *S.albus*'un birçok alttür içerdiği 1970'lerden sonra keşfedilmiş ve sonrasında da KNS türleri keşfedilmeye başlanmıştır (Karlıbaş, 2012).

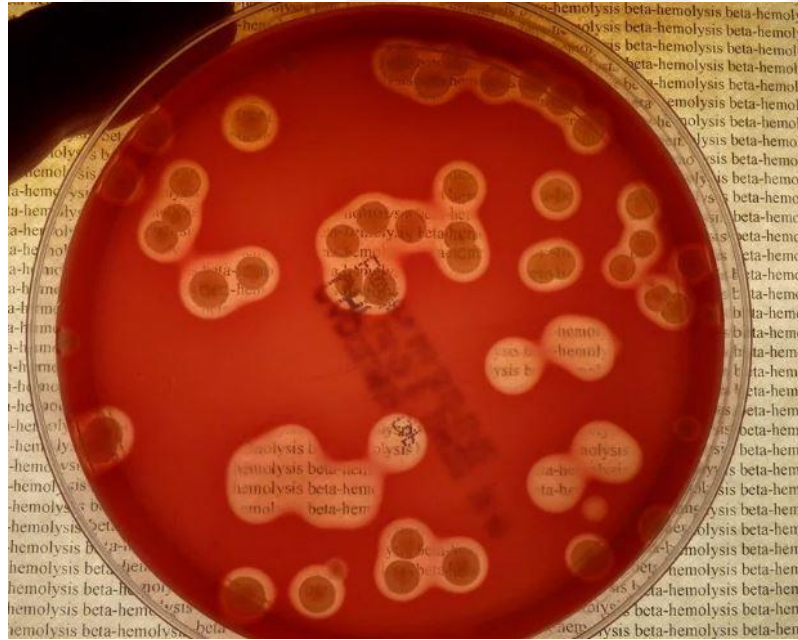
Stafilokoklar içerisinde 32'si insan örneklerinden üretilen 60'm üzerinden tür saptanmıştır. Bunlardan *Staphylococcus epidermidis* (*S.epidermidis*) deri florasından, *Staphylococcus saprophyticus* ise kadınların idrar yollarından sıklıkla izole edilmektedir. Diğer fırsatçı stafilokok türleri: *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus caprea*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus lugdunensis*'tir. *S. aureus* diğer stafilokoklar arasından en patojenidir. *S. aureus* kan plazmasını pıhtılaştırma özelliği (koagülaz üretebilmesi) ilk kez 1903 yılında Loeb tarafından keşfedilmiş ve sonrasında Much, Kleinschmidt, Von Gonzenbach, Uemara ve Von Daranyi yaptıkları çalışmalarda patojen stafilokokların (Stafilokoagülaz) tespitinde en iyi yöntem olarak göstermişlerdir (Bekker, 1946; Maza ve ark. 1997; Yavari, 1992).

2.2 *S. aureus*'un Morfolojik Özellikleri

S. aureus Gram pozitif kok şeklinde, katalaz, koagülaz testleri pozitif oksidaz testi negatif olan, hareketsiz sporsuz bakterilerdir. 0,1-1,5 µm çapında mikroskopta tek tek, ikili ikili, tetrat olarak görülebilirken üç düzlemde bölünme yetenekleri olduğundan bölünme sırasında yeni oluşan mikroorganizmalar üst üste düzensiz küme gibi, üzüm salkımı şeklinde de görülebilen mikroorganizmalardır (Bremer ve ark. 2004; Cengiz, 1999). Bazen kısa zincirler şeklinde de görülebilirler, bu şekillerinden dolayı streptokoklarla karıştırılabilir olsa da streptokokların katalaz negatif olmasıyla streptokoklardan kolay şekilde ayrılabilirler (Leleoğlu, 1999).

2.3 *S. aureus*'un Üreme Özellikleri

S. aureus optimal üreme sıcaklığı 37 °C'dir. Kanlı agar, basit besiyerleri veya %10'luk NaCl yüksek tuz konsantrasyonunda üreyebilen bir mikroorganizmadır. İnsan, at ve koyun kanlı agarlarda 18-24 saatte β (beta) hemoliz oluşturabilmekte krem rengi, sarı portakal rengi S tipi hafif yuvarlak kabarık koloniler oluşturmaktadır (Proctor ve ark 1998; Karlıbaş 2012). Resim 2.1'de *S. aureus*'un kanlı agardaki görünümü verilmiştir.



Resim 2.1 MRSA'nın kanlı agardaki görüntüsü

(<https://picturelights.club/galleries/colony-morphology-blood-agar-mrsa.html>)

2.4 *S. aureus*'un Biyokimyasal Özellikleri

S. aureus suşları koagülaz enzimine sahiptirler ve mannitolü fermante eden tek stafilokok türüdür. Dezenfektan ve antiseptiklere duyarlı olup kuruluğa ve yüksek ısıya dayanıklıdır. Basitrasin ve lizozime direnç gösterir (Turaç Biçer 2009; Cengiz T.A 1999). Kuruluğa dirençli olduklarından haftalarca kurumuş balgam veya irin içerisinde canlılığını sürdürebilmektedir (İnal M. 2014). Resim 2.2'de Mannitol Salt agarda üreyen *S. aureus*'un koloni görünümü izlenmektedir.



Resim 2.2 Mannitol Salt Agarda *S. aureus*'un koloni görüntüsü

[\(https://microbeonline.com/mannitol-salt-agar-msa-composition-uses-and-colony-characteristics/\)](https://microbeonline.com/mannitol-salt-agar-msa-composition-uses-and-colony-characteristics/)

Sporsuz olarak vücut dışında canlılığını uzun süre devam ettirebilen tek insan patojen türüdür. Işıl işleme direnci düşük olduğu halde ve birçok antimikrobiğe karşı direnç geliştirmiştir (Halkman, 2013). *S.aureus*'un bazı biyokimyasal özellikleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2-1 *S. aureus*'un biyokimyasal özellikleri (Bayhün, 2008)

Clumping faktör	+
Aerop üreme	+
Anaerop üreme	+
%15'lik NaCl'de üreme	+
Asaton oluşturma	+
Sukroz	+
Maltöz	+
Mannitol	+
DNaz	+
Üreaz	+
Katalaz	+
Koagülaz	+
Hemoliz	+
45 °C üreme	+
Novabisin direnci	-

2.5 *S. aureus*'un Sınıflandırılması

Stafilokoklar insan ve hayvanlarda normal flora elemanı olarak bulunabilirken immün sistemin baskılandığı durumlarda fırsatçı patojen olarak ortaya çıkabilmektedirler. *S. aureus*; *Eubacteria* aleminin, *Firmicutes* bölümünün, *Bacilli* sınıfının, *Bacillales* takımının, *Staphylococcaceae* ailesinin, *Staphylococcus* cinsinin bir türüdür (Wkly, 2007; Paul De Vos ve ark., 2009)

2.6 *S. aureus*'un Tanımlanması

Stafilokoklar katalazın pozitif olmasıyla birlikte streptokoklardan, oksidaz negatif bazitrasine dirençli olmasıyla mikrokoklardan ayrılırlar. Günümüzde tüpte koagülaz testi referans yöntem olarak kabul edilmekte olup bunun dışında; lateks aglütinasyon testi, florejenik koagülaz testi deoksiribonükleaz (DNaz) enziminin varlığı, anti protein A antikorlarının araştırılması alfazulin boyasının kullanıldığı besiyerler, mannitolü fermente etmesi gibi birçok yöntem kullanılmakla birlikte moleküler olarak da enzim immunassay, DNA prob ve PZR yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak yine de referans testleri katalaz ve koagülaz testlerinin pozitifliği kabul edilmektedir (Forbes ve ark., 2002; Tünger ve ark., 2004)

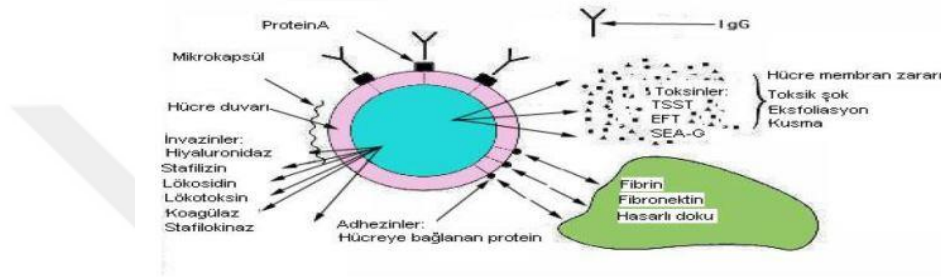
2.7 *S. aureus*'un Genom Yapısı

Stafilokoklar yaklaşık 2500 geni kodladığı düşünülen 2800 baz çifti profaj, plazmid ve transpozonlar içermektedir. Kromozomal yapılarda antibiyotik direnç ve virülans faktörleri bulunmakta olup sıklıkla diğer Gram (+) türlere ya da stafilocok türlerine

transdüksiyon yoluyla aktarılabilir (Tünger ve ark., 2004; Lowy, 1998). Stafilocokların DNA'sındaki Guanin (G) + Sitozin (C) oranı %30-39 moldür (Peacock ve ark., 2005).

2.8 *S. aureus*'un Patogenez, Virülans ve Hücre Yapısı

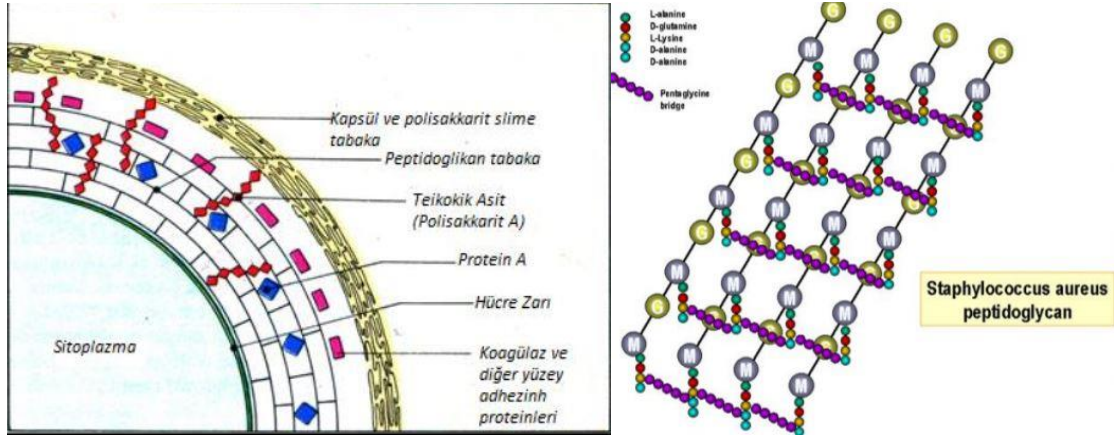
Resim 2.3'te *S. aureus*'un virülans faktörleri gösterilmektedir.



Resim 2.3 *S. aureus*'un virülans faktörleri (Erdem Z., 2011)

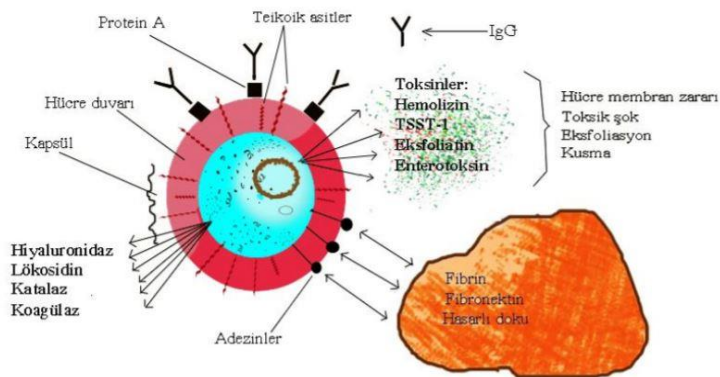
2.8.1 Hücre yapısı ve Kapsüller

Peptidoglikan hücre duvarının ana yapısı oluşturur. Kapsüller *S. aureus*'un hedeflerine yapışmasını kolaylaştıran polisakkarit yapılar olup aynı zamanda hücreyi fagositoya karşıda korumaktadır. Hücre içi osmotik basınç hücre dışına göre yüksek olduğundan hücre duvarına destek oluşturarak bakterinin parçalanmasını engeller. Aynı zamanda antimikrobiyal ilaçların hedefi olup çapraz bağlantısı çok olduğundan lizozime karşı dirençlidir (Peacock ve ark., 2005; Koneman ve ark. 2006; Morillon ve ark., 2005; Ünal ve ark., 2004; Lodise ve ark., 2005). Resim 2.4'te *S. aureus*'un hücre duvarı ve peptidoglikan yapıları gösterilmiştir.



Resim 2.4 S. aureus'un hücre duvarı ve peptidoglikan yapıları (Atmaca, 2013)

Kapsül yapısı polisakkarit yapıda olup bakteriyi fagositoza karşı dirençli duruma getirmektedir. Bu kapsül yapısı elektron mikroskobu incelemelerinde gösterilmekte olup enfekte kalp pillerinde ve periton kateterlerinde gösterilmektedir. Bu yapı aynı zamanda yabancı cisimlerle birlikte yapışmayı kolaylaştırır. *S.aureus'ta* 11 tip mikro kapsül tanımlanmış olup %80'ine yakını tip 5 ve tip 8 kapsül serotipi bulunmaktadır. Tip 5 serotipi penisilin dirençli suşlarda bulunurken tip 8 serotipi toksik şok sendromu toksini üreten suşların çoğunda bulunmaktadır (Peacock ve ark., 2003; Alen ve ark., 2006; Moreillon ve ark., 2005; Atmaca, 2013).



Resim 2.5 MRSA'nın yüzey proteinleri (Alboy, 2012)

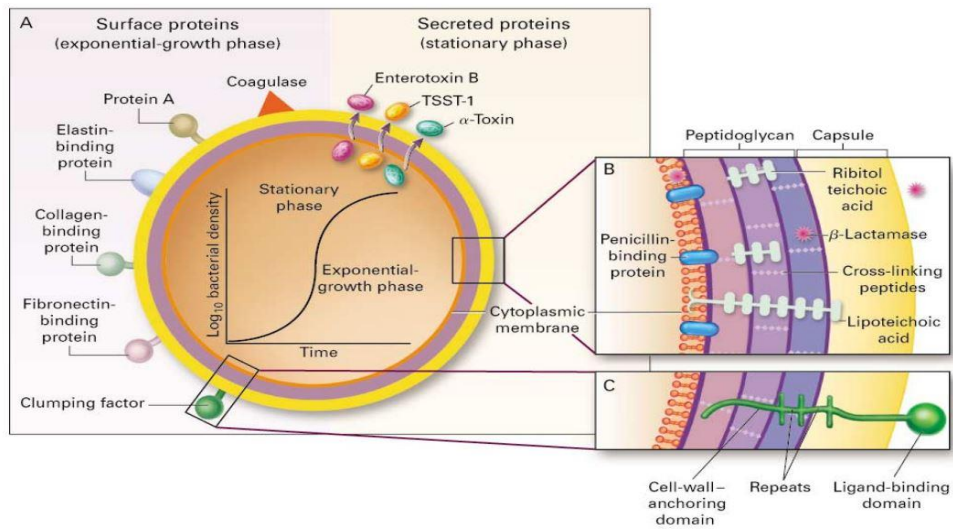
2.8.2 Yüzey Proteinleri

S. aureus'un birçok yüzey proteini bulunur. Bunlar Resim 2.5 ve 2.6'da gösterilmiştir. Bu proteinlerin görevi bakterinin kan ve doku elemanları ile kaplanması; dokuya bağlanmasını kolaylaştırmak ve vücudun bakteriye karşı immün cevap geliştirmesini engellemektedir (Tünger ve ark., 2004; Karlıbaş, 2012).

Protein A IgG'de Fc resöptörlerine bağlanarak hücreyi fagositoza karşı korumaktadır. (Karlıbaş, 2012). Protein A'nın olmadığı *S. aureus* suşları kolaylıkla fagosite edildiği gösterilmiş olduğundan Protein A virülans faktörlerinin en önemlilerinden biri kabul edilir (Tünger ve ark., 2004).

Fibronektin bağlayan protein, bakterinin yapışmasında rol oynayan proteinler olup iki gen tarafından kodlanmaktadır. Bunlardan biri fibronektin bağlayan Protein A (FnBPA) diğeri FnBPB'dir. Bu proteinler *S. aureus*'un biyomateryallere yapışmasını sağlar bazı durumlarda enfeksiyonların gelişimine sebep olur (Greene ve ark., 1995; Jonsson ve ark., 1991; Vaudaux ve ark., 1993).

Kollajen bağlayıcı protein, kollajen dokulara ve/veya maddelere yapışması için gerekli olup laboratuvar koşullarında *S. aureus*'un kıkırdağa yapışması için gereklidir (Foster ve ark., 1998).



Resim 2.6 *S. aureus*'un bazı yüzey proteinleri (Lowy ve ark., 1998)

2.8.3 Toksinleri

Enfeksiyonlardaki belirtilerden sorumlu konak hücreyi etkileyen çeşitli ekzotoksinler salgılanmakta olup bu toksinler konak hücrede yayılım, invaziv ve süperantien özellikleriyle etkilemektedir (Morellion ve ark., 2005). Bu toksinlerle birlikte inflamatuvar yanıt oluşturularak üreyebilmekte olup en güzel örnekleri hemolizinler ve lökositinlerdir. (Cengiz ve ark.,1999). *S. aureus*: alfa, beta, gama, delta, Panton Valentine Lökositin, eksfoliyatif toksin a-b, A,B,C,D,E,G,H ve I olmak üzere 8 enterotoksin ile toksik şok sendromu toksini bulunmaktadır (Morellion ve ark., 2005; Cengiz ve ark., 1999; Lowy ve ark., 1998).

2.8.3.1 Alfa Toksin (α hemolizin)

Molekül ağırlığı 33 kDa olan polipeptit yapılı bir ekzotoksin olup ilk olarak 1900 yıllarda Kraus ve Clairmont tarafından tanımlanmıştır. Trombosit, makrofaj ve doku kültürleri üzerinde paçalayıcı özelliğe sahip olup monositlerin bu toksine karşı dirençli oldukları belirtilmiştir (Forbes ve ark., 2007; Bannerman ve ark., 2003).

2.8.3.2 Beta Toksin (β hemolizin)

Glenny ve Stevens 1935 yılında tarafından bulunmuş antijenik bir yapıdır. Sfingomiyelinaz olarak da bilinmekte olup ısıya duyarlı bir proteinden ibarettir. Birçok hücrede; makrofalar, lökositler, eritrositler ve fibroblastlarda toksik etki göstermektedir. Hemolitik etki sayesinde doku hasarı oluşturmakta olup bunun için magnezyum iyonlarına ihtiyaç duymaktadır (Winn ve ark., 2006; Atmaca, 2013; Cengiz ve ark., 1999)

2.8.3.3 Gama Toksin (γ hemolizin)

Hemen hemen tüm *S. aureus* suşlarında üretilmekte olup ilk kez 1938 yılında Smith ve Price tarafından tanımlanmıştır. Hücre ve dokularda deteran benzeri etki eder (Martinsve ark., 2007; Cengiz ve ark., 1999).

2.8.3.4 Delta Toksin (δ hemolizin)

S. aureus suşlarının yaklaşık %97'si tarafından delta toksin oluşturulmaktadır. Adenilat siklazı aktive eder ve adenzin monofosfaat (cAMP) salınımı yapar. Bu etki toksik şok sendromu ve besin zehirlenmelerinde görülmektedir. Antijenik bir özelliğe sahip değildir (Pereria SF ve ark. 2007; Forbes ve ark., 2007)

2.8.3.5 Panton Valentine Lökosidin (PVL)

Fagozitoza ekti eder, lökosit ve monositleri etkilerken eritrositlere parçalayıcı etki etmez. Bakteriyofaj aracılığı ile aktarılmaktadır. *S. aureus* suşlarının %5'inden azında üretilmektedir. TK ve HK MRSA suşları daha çok PVL üretme eğilimindedirler. Yumuşak doku enfeksiyonu ve pnömoniye sebebiyet verdiği gösterilmiştir (Sohoni ve ark., 2013; Bannerman ve ark., 2013; Cengiz ve ark. 1999).

2.8.3.6 Eksfoliyatif Toksin

Haşlanmış deri sendromuna sebebiyet veren toksindir. Molekül ağırlığı (24+24) 48 kDa olan iki protein ETA ve ETB meydana gelmiştir. Sekonder enfeksiyonlarla birlikte cilt kaybına sebebiyet verir. (Murray ve ark., 2007; Cengiz ve ark., 1999). Resim 2.7'de haşlanmış deri sendromu gösterilmektedir.



Resim 2.7 Haşlanmış deri sendromu (Ladhani ve ark., 1999)

2.8.3.7 Enterotoksin

Mide asidine ve 100 °C'de 30 dakika kaynamaya dirençlidirler. A-D tipi stafilokokların oluşturduğu besin zehirlenmelerinden sorumludur. Enterotoksin içeren besinlerin vücuda alınmasını takiben 2-6 saat sonra bulantı, kusma ve ishal oluşur; 24 saat sonra belirtiler geçer. F serotipi toksik şok sendromundan sorumludur. B serotipi

nazokomiyal enfeksiyonlarda sıklıkla elde edilmektedir (Cengiz ve ark., 1999; Okumura ve ark., 2012; Koneman ve ark., 1997; Iwatsuki ve ark., 2006).

2.8.3.7.1 Toksik Şok Sendromu

Karakterize olarak; ateş, yüksek tansiyon, ciltte döküntüler ve çok sayıda organ tutulumu ile gösterilen bir süperantijenik yapılıdır. Monositlerden İnterloki – 1 (IL-1) salınımını sağlar ve enteretoksin F serotipi tarafından oluşturulmaktadır (Okumura ve ark., 2012; Koneman ve ark., 1997; Iwatsuki ve ark., 2006).

2.8.4 Enzimler

Stafilokoklarda; koagülaz, katalaz, penisilinaz, lipaz, DNaz, hyaluronidaz ve fibrinolizin gibi enzimleri bulunmaktadır (Holt ve ark., 1994). Bunların dışında; termostabil nükleaz (TNaz) ve Fosfatid-Spesifik Fosfalipaz İnositol C’de bulunmaktadır (Cords ve ark., 1973)

2.8.4.1 Katalaz

Tüm stafilokoklar tarafından üretilmekte olup stafilokok ve streptokokların ayırımında kullanılmaktadır. Bu enzim sayesinde fagositozda oluşturulan hidrojen peroksitin (H₂O₂) oksijen ve suya ayrıştırarak bakteriyi fagositoza karşı dirençli hale getirmektedir (Koneman ve ark., 1997; Kutlu, 2006). $H_2O_2 \xrightarrow{\text{Katalaz}} H_2O + O_2$

2.8.4.2 Koagülaz

Koagülaz fibrinojeni fibrine çeviren ve pıhtı oluşumuna sebep olan bir maddedir. İki şekilde bulunmaktadır; biri hücre tarafından ortama salınan serbest koagülaz diğeri ise *S. aureus*’un hücre duvarında bulunan bağlı koagülazdır. Serbest koagülaz tüpte koagülaz testi ile (sitratlı tavşan plazması) tespit edilirken, bağlı koagülaz ise lamda koagülaz “clumping” testi ile tespit edilmektedir (Huebner ve ark., 1999; Peacock ve ark. 2005).

2.8.4.3 Penisilinaz (Beta-laktamaz)

Penisilinaz enzimi bir diğeri adıyla beta-laktamaz enzimi penisilin ilk kullanılmaya başladığı 1941’li yıllardan sonra bakterinin penisilinde bulunan beta-laktam halkasını bozarak penisiline karşı direnç geliştirmektedir. Bundan dolayı bugün stafilokokların %90’ı penisiline karşı dirençli hale gelmiştir. Plazmidler tarafından kodlandığından dolayı bakteriler arasında konjugasyon yoluyla iletilir. Beta laktam antibiyotiklerle işleme giren

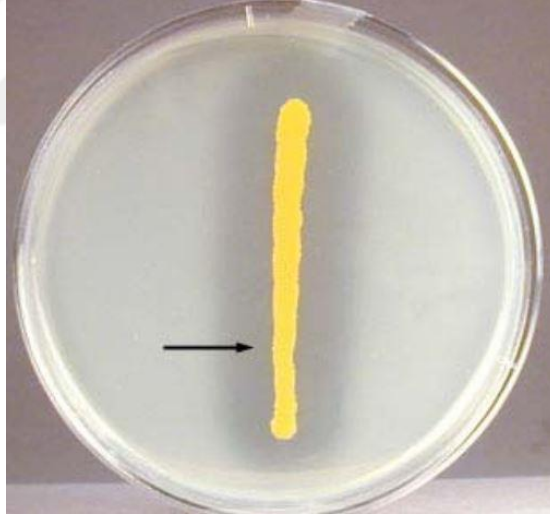
üç tip protein vardır bunlar; karboksipeptidazlar, transpeptidazlar ve beta laktamazlar (Murrey ve ark., 2002; Berger-Bachi ve ark., 2002; Livemore ve ark., 1995).

2.8.4.4 Lipaz

Lipitleri parçalayarak stafilokokların yağlı deriye yerleşmesinde rol oynarlar (Gündoğmuş, 2015)

2.8.4.5 DNaz

Nükleik asitleri 3'-fosfomononükleotitlere hidrolize eden endonükleaz ve ekzonükleaz aktivitesine sahip olan bir enzimdir. *S. aureus*'un %90'ında bulunmaktadır. Laboratuvarında ayırıcı tanı olarak kullanılmaktadır (Erdem, 2011; Forbes ve ark., 2005). Resim 2.8'de DNaz agarda *S. aureus* üremesi görülmektedir.



Resim 2.8 DNaz agarda *S. aureus* (Bayhün S. 2008)

2.8.4.6 Hyaluronidaz

Hyaluronik asidi parçalayarak *S. aureus*'un dokuda yayılımını sağlamaktadır (Murrey ve ark., 2002).

2.8.4.7 Fibrinolizin

Fibrin pıhtılarını çözerek enfeksiyonun dokularda daha hızlı yayılmasını sağlamaktadır. Sak geni tarafından kodlanmaktadır. Buna ek olarak IgG'yi ve kompleman C3b'yi parçalayarak da bakteriyi fagositoza karşı dirençli hale getirmektedir (Murrey ve ark., 2005).

2.8.4.8 Slaym Faktör

Slaym Faktör %40 karbonhidrat ve %27 protein barındırmaktadır. Kuvvetli bir antijen olup tavşanlara enjekte edildiğinde yüksek titrede antikor oluşturmaktadır. Slaym pozitif suşların daha virülan ve antibiyotiklere dirençli oldukları bildirilmiştir. Hücrel immün yanıtın oluşumunu engellemektedir (Cengiz ve ark., 1999).

2.9 *S. aureus*'un Yaptığı Enfeksiyonlar

S. aureus üç mekanizmayla enfeksiyon oluşturmaktadır bunlar; ekzotoksinlerle dokuya zarar vererek, ekzotoksinlerin dolaşıma katılmasıyla ve sistemik tutulumla enfeksiyon oluşturmaktadır. Stafilokokların insanlarda oluşturdukları enfeksiyonlarda en sık izole edilen türü *S.aureus*'tur (Bayhün, 2008).

2.9.1 Deri Enfeksiyonları

Organizmaya yağ, kıl dipleri ve terbezlerinden girerek enfeksiyon oluşturmaktadır. TK MRSA deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında son yıllarda artış yaşanmaktadır (Kutlu 2006).

- a- **İmpetigo:** Genellikle çocuklarda görülen deride kabuklu püstüllerin oluşumudur. (Kutlu, 2006, Cengiz ve ark.,1999).
- b- **Mastit:** Emziren annelerin %1-3'ünde ve süt veren hayvanların meme ucunda oluşan yaralardır (Kutlu, 2006, Cengiz ve ark.,1999).
- c- **Yara enfeksiyonları:** Cerrahi operasyondan iki veya daha sonraki günlerde oluşan ağrılı ve ödem oluşmuş yaralardır (Ünal, 2002).
- d- **Haşlanmış deri sendromu:** Sıklıkla 5 yaş ve 5 yaşın altındaki çocuklarda eksfoliyatif toksinler neticesinde ortaya çıkan ciltte 0,5 cm büyük kabarcık ve deri soyulması karakterizedir. Cildin sağlam bölgelerinde küçük sürtünmelerle soyulmalar oluşabilmekte olup sepsise neden olabilmektedir (Ünal, 2002).

2.9.2 Eklem ve Kemik Enfeksiyonları

Çoğunlukla diz, kalça, omuz, dirsek, el ve ayak parmaklarında görülmekte olup vücuda erişkinlerde travma sonucu çocuklarda kan yoluyla bulaşabilmektedir (Hackbarth ve ark. 1995).

2.9.3 Solunum Yolu Enfeksiyonları

Nazofaranjit ve akut sinüzitin en sık nedeni stafilokoklardır. Stafilokokların akciğere yerleşmesiyle birlikte oluşmaktadır. Yaşlı kişilerde daha çok sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (Hackbarth ve ark. 1995; Cengiz ve ark. 1999).

2.9.4 Besin Zehirlenmesi

Dünyadaki besin zehirlenmelerinin en sık sebeplerinden biri *S. aureus*'tur. Isıya dirençli stafilokok enterotoksinlerinin alınmasıyla birlikte salgınlar halinde ortaya çıkmakta olup 8-12 saat içerisinde kendiliğinden geçmektedir (Kernodle ve ark., 1990). Besin maddesinin kokusunda ve tadında herhangi bir değişiklik farkedilmemektedir. Son yıllarda süt, krema ve peynir olmak üzere çeşitli gıdalardan zehirlenme oranı yükselmektedir (Ball, 1990).

2.9.5 Endokardit

S. aureus tüm endokardit vakalarının %20-30'undan sorumlu olup, mortalitesi %40'lara çıkmaktadır. Stafilokal endokarditler akuttur, hızla ilerler yüksek ateş ve metastatik apseler görülür (Ünal ve Akhan, 1996)

2.9.6 Menenjit

Toplumda görülen tüm menenjit vakalarının %2,4'ünden *S. aureus* sorumludur. Sepsis ve endokardit sonrası ve/veya lokal enfeksiyonların yayılımıyla ortaya çıkabilmektedir (Öztürk ve Dündar Öztürk, 2002).

2.10 Tedavi ve Antibiyotik Direnç

Stafilokoklar oldukça çabuk direnç geliştirebilmekte olup 1940'larda penisilin bulunması enfeksiyonlarda hızla azalmaya sebep olsa da 1941'lerde penisilin dirençli stafilokoklar keşfedilmiş olup günümüzde stafilokoklarda %90'lara varan penisilin direnci görülmektedir (Murray ve ark., 2009; Öncül, 2006). *S. aureus*'un sebep olduğu sistemik ve

ağır seyreden enfeksiyonlarda uzun süreli antibiyotik kullanımı gerekmektedir (Cengiz ve ark., 1999).

Günümüzde stafilokoklar hemen hemen tüm antibiyotiklere direnç geliştirmiş olup sonra zamanlarda enfeksiyon tedavilerinde vankomisin kullanılmaya başlanmış; fakat vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) suşlarının olduğuda rapor edilmeye başlanmıştır. Tiwari HK ve ark., 2006'da 783 *S. aureus* üzerinde yapmış oldukları çalışmada 2 suşun VRSA olduğu tespit etmişlerdir. Penisilin dirençli *S. aureus* enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak amacıyla metisilin kullanıma girmesi ilk başlarda başarı sağlamış olsa da sonrasında MRSA suşlarının ortaya çıkmıştır (Ünal, 2009).

Metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin ve dikloksasiline yani betalaktam halkasına etki eden antibiyotikere karşı geliştirilmiş olan dirence metisilin direnci denilmektedir (Shukla, 2005; Ünal, 2009). Tablo 2.2'de *S. aureus*'un bazı direnç mekanizmaları gösterilmektedir.

Tablo 2-2 *S. aureus*'un antibiyotik direnç mekanizmaları (Stryjewski ve ark., 2014)

Antibiyotik	Direnç Geni	Gen ürünleri	Direnç Mekanizmaları	Bölgeler
Beta laktamlar	blaZ	Beta Laktamaz	Beta laktam çekirdeğinin enzimatik hidrolizi	Plasmid:Transposon
	<i>mecA</i>	PBP2a	PBP için azaltılmış afinite	Kromozom: SCCmec
Glikopeptit	GISA: bilinmiyor	Değiştirilmiş peptidoglikan	Hücre duvarında vankomisin yakalama	Kromozomal
	VRSA: vanA	D-ala-D-lac	Dipeptit sentezi	Plazmid:Transporon
Aminoglikozitler	Amino glikozit değiştirmeler (eg, aph, aac)	Asetiltansferaz Fosfat transferaz	Aminoglikozit enzim değişimi	Plazmid:Transporon
Trimethoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMZ)	Sulfanomid: sulA	Dihidropteroat sentaz	Enzim ile p-aminobenzoik asidin aşırı üretimi	kromozomal
Daptomisin	<i>mprF</i>	Lysylphosphatidylglycerol sentetaz (LPG) sentetaz	Artan: toplam LPG sentezi, dış LPG translokasyonu ve hücre membranı üzerinde pozitif net masraflar	kromozomal

2.11 MRSA (Metisilin Resistant [Dirençli] *Staphylococcus aureus*)

İlk olarak 1960'larda penisilinler kullanılmaya başladıktan kısa bir süre sonra kliniklerde izole edilmiş ve sonrasında dünya çapında bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Stryjewski ve ark., 2014; Uhlemann ve ark., 2014). Kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra İngiltere'de 1961'de ve 1968'de üç kıtadan belli ülkelerde metisilin dirençli suşların varlığı da ortaya çıkmıştır. 1970'lerin sonuna doğru stafilokoklarda çoklu antibiyotik dirençleri oluşmaya başlamıştır. İlk zamanlarda sadece nozokomiyal enfeksiyonlardan elde edilmiş olsa da günümüzde toplum kaynaklı suşların %20'sinde metisilin direnci görülmektedir (Shukla, 2005; Ünal, 2009; Cengiz ve ark., 1999).

Metisilin direnci staphylococcal cassette chromosome (SCC) içinde bulunan *mecA* geni tarafından kodlanan bir transpeptidaz olan penisilin bağlayıcı protein (PBP2a)'den kaynaklanmaktadır (Stryjewski ve ark., 2014; Hiramatsu ve ark., 2013). Dirençli suşların duyarlı suşlardan farkı penisilin bağlayan protein (PBP) bulunmaktadır. Betalaktam antibiyotiklerin PBP etki etmekteyken stafilokokların PBP2' ve PBP2A gibi bir alt grup oluşturduklarından beta-laktam grubu antibiyotiklere direnç gelişmiştir. PBP2A *mecA* geni tarafından kodlanmaktadır. *mecI*, *mecR* proteinleri metisilin direnci için gerekli olan faktörlerden bazılarıdır (Hiramatsu ve ark., 2002; Chambes, 1988). MRSA'nın oluşması MSSA'nın oriC bölgesine SCCmec'in bütünleşmesi sonucunda olup şimdiye kadar onbir tane SCCmec tipi kaydedilmiştir (Petinaki ve ark., 2015; Hiramatsu ve ark., 2013). SCCmec tip I-III hastane kökenli MRSA'larda, tip IV-V'te sıklıkla toplum kaynaklı MRSA'larda izole edilmiştir (Hiramatsu ve ark., 2013; Stryjewski ve ark., 2014). Başka bir *mecA* benzeri olan *mecC* SCCmec tip XI karakterize edere ve genellikle hayvan ve insan kaynaklı suşlarda elde edilmiştir (Hiramatsu ve ark., 2013). 2011 yılında USA rapor edilen 80.000 insanlarda oluşan MRSA enfeksiyonunun 11.000 ölümle sonuçlanmıştır (Dantes ve ark., 2013).

MRSA hayvanlar içinde önemli bir patojen olarak kabul edilmekte olup insanların ve hayvanların yakın ilişki içerisinde olması bakteriyel türlerin yayılımına sebep olabilmektedir (Petinaki ve ark., 2015). Faries ve ark. (2009) yapmış oldukları bir araştırmada; evcil hayvanlarında MRSA kolonizasyonu olmuş kişilerde ve MRSA kolonizasyonu olmuş kişilerin evcil hayvanlarında yapmış oldukları araştırma sonucuna göre evcil hayvanlarında MRSA kolonizasyonu olmuş kişilerin %25'inde, MRSA kolonizasyonu olmuş kişilerin evcil hayvanlarının %12,5'inde MRSA kolonizasyonu

olduğu tespit edilmiştir. MRSA suşları bir dizi omurgalı konakçıdan izole edilmekte olup bunlar; kedi, köpek, at, sığır, tavuk, tavşan ve domuzlardır. (Leonard ve ark., 2009). Evcil hayvanlar ve sahipleri arasındaki yakın temas MRSA taşıyıcılığını arttırmaktadır (Couto ve ark., 2015; Misic ve ark., 2015; Leonard ve ark., 2009). Evcil hayvanda enfeksiyona sebep olan suş sahibinden ve ev halkından da izole edilebilmektedir (Ferreria ve ark., 2011).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Gereçler

Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki cihazlar, malzemeler ve ayrıca ticari olarak elde edilen sarf malzemeler kullanılmıştır.

Hassas Terazî (Seles, JF, Türkiye): Gliserollü Müller Hinton ve kanlı agar besiyerinin hazırlanmasında ve besiyerleri için gerekli kimyasalların tartılmasında kullanılmıştır.

Eldiven (Braun, Almanya): Örnek alımında ve laboratuvarında örneklerin analiz sırasında kullanılmıştır.

Işık Mikroskobu (Olimpus, CX31RBSF, Japonya): Boyalı preparatların incelenmesinde kullanılmıştır.

Cama Yazar Kalem (Fabel Castel, 1523, Almanya): Her bir örneğin taşıma besiyerine yazılmasına, laboratuvarında analiz sırasında besiyerlerin üzerine yazılmasında ve saklamaya alınan örneklerin bulunduğu Ependorf tüplerine yazmak için kullanılmıştır.

Lam ve Lamel seti (Marienfeld, Almanya): Örneklerin boyanması ve ışık mikroskobu altında gözlenmesi sırasında; aynı zamanda katalaz ve lamda koagülaz testi için kullanılmıştır.

Ependorf Tüpü (Copp Expell, 45316, Danimarka): Laboratuvarında analiz edilen örneklerin saklanması sırasında gliserollü müller Hinton besiyeri olarak ve örneklerin -20 ve -80 °C saklanması sırasında kullanılmıştır.

Otoklav (Nüve, OT902, Türkiye) Ependorf tüplerinin steril edilmesinde ve gliserollü müller Hinton besiyerinin ve kanlı agar besiyerinin hazırlanması sırasında kullanılmıştır.

Etüv (Elektro-Mag, M504033, Türkiye): Toplanan örneklerin inkübasyon süresinde kullanılmıştır.

Kanlı Agar (Hi Media, M073, Hindistan): Toplanan örneklerdeki mikroorganizmaların üretilmesinde ve üreyen mikroorganizmaların koloni morfolojilerinin incelenmesi ve tanımlanmasında kullanılmıştır. Besiyerinde hastanenin kan bankasında serolojik testler negatif olan ve miyadı sona ermiş kan torbaları kullanılmıştır.

Katalaz (Bactident Catalaz, Merck 1.13351, Almanya): Ticari olarak elde edilen H₂O₂(katalaz) Gram pozitif bakterilerin ilk ayırımında kullanılmıştır.

Sitrathlı Tavşan Plazması (BD, BBL Koagülaz Plazması, Amerika Birleşik Devletleri): Lamda ve tüpte koagülaz testi için kullanılmıştır. 1/5 sulandırılmış olarak koagülasyon testinde kullanılarak stafilokok ayırımı yapılmıştır.

Tek Kullanımlık Plastik Öze (Laborant, 4010, Türkiye): Kültürü yapılacak örneklerin ekilmesinde, pasaj yapılması sırasında ve katalaz ve koagülaz testlerinde kullanılmıştır.

Taşıyıcı (transport) besiyeri (Lp İtaliana spa, 118598, İtalya): Toplanan örneklerin besiyerine ekilinceye kadar laboratuvara taşınması sırasında kullanılmıştır.

Gram Boya Seti (Mas Lab, 19042018, İtalya): Laboratuvarda incelenecek örneklerin lamda boyanması esnasında kullanılmıştır.

Müller Hinton Besiyeri: (Oxoid, CCM0405, İngiltere): Kültürü yapılan örneklerin antibiyogram testleri esnasında kullanılmıştır.

Sefoksitin Diski (Oxoid, İngiltere): Analizi yapılacak örneklerin direnç durumlarının gözlenmesi için kullanılmıştır.

Oksasilin Gradient testi (Biomerux, E-test, Amerika Birleşik Devletleri): İzolatların metisilin direnç durumlarının belirlenmesi için kullanılmıştır.

Cetvel (Yıldızlar, Daire Cetveli, Türkiye): Antibiyotik diskleri etrafındaki zonun çapının ölçülmesinde kullanılmıştır.

EC 105 Elektroforez (Thermo Fisher, 7218471, İsviçre): Nükleik asit jel yürütme işleminde kullanılmıştır.

ExiPrep (Bioneer, 16 plus, Kore): DNA izolasyonunda kullanılmıştır.

Thermo Fisher Applied Biosystems (Gene Amp PZR 9700, İsviçre); Hedef baz bölgesinin çoğaltılmasında kullanılmıştır.

Mikrodalga fırın (Beko, MD1585, Türkiye): Agaroz jelin hazırlanması sırasında kullanılmıştır.

3.2 Çalışma Yeri

Çalışmaya 10 Eylül 2016 ile 30 Haziran 2018 tarihleri arasında Trabzon ve Giresun illerinde süt veren inekler, bakımı yapan kişiler ve aynı ineğin süt ürünleri ile beslenen 67 kişi ve 31 inek dâhil edilmiştir. Çalışma sırasında ailelere yapılan araştırma hakkında bilgi verilmiştir. Tüm kişilere Form-1 uygulanmıştır. Bu sayede kişilerin yaşları kullandıkları

ilaçlar ve beslenme şekilleri ile ilgili bilgiler toplanmıştır. Yapılan araştırma sonuçları kişilere iletilmiştir. Resim 3.1’de örnek toplanma sırasında çekilmiş bir resim gösterilmektedir.



Resim 3.1 Yavuz Kemal Beldesi örnek toplama alanı

3.3 Örneklerin Toplanması

Ticari olarak elde edilen taşıyıcı (transport) besiyeri ile birlikte kişilerin her iki burun deliğinden ve ineklerin tüm meme uçlarında sürüntü örnekleri alınarak en geç 18 saat içerisinde laboratuvara getirilmiştir. Hayvanların memeleri nemli bezle silinerek örnek alınmıştır. Memelerde herhangi bir yara varsa yara üzerinden ve meme ucundan yara yoksa direk meme ucundan örnek alındı. Resim 3.2’de örnek toplanması gösterilmiştir.



Resim 3.2 Örnek toplanması

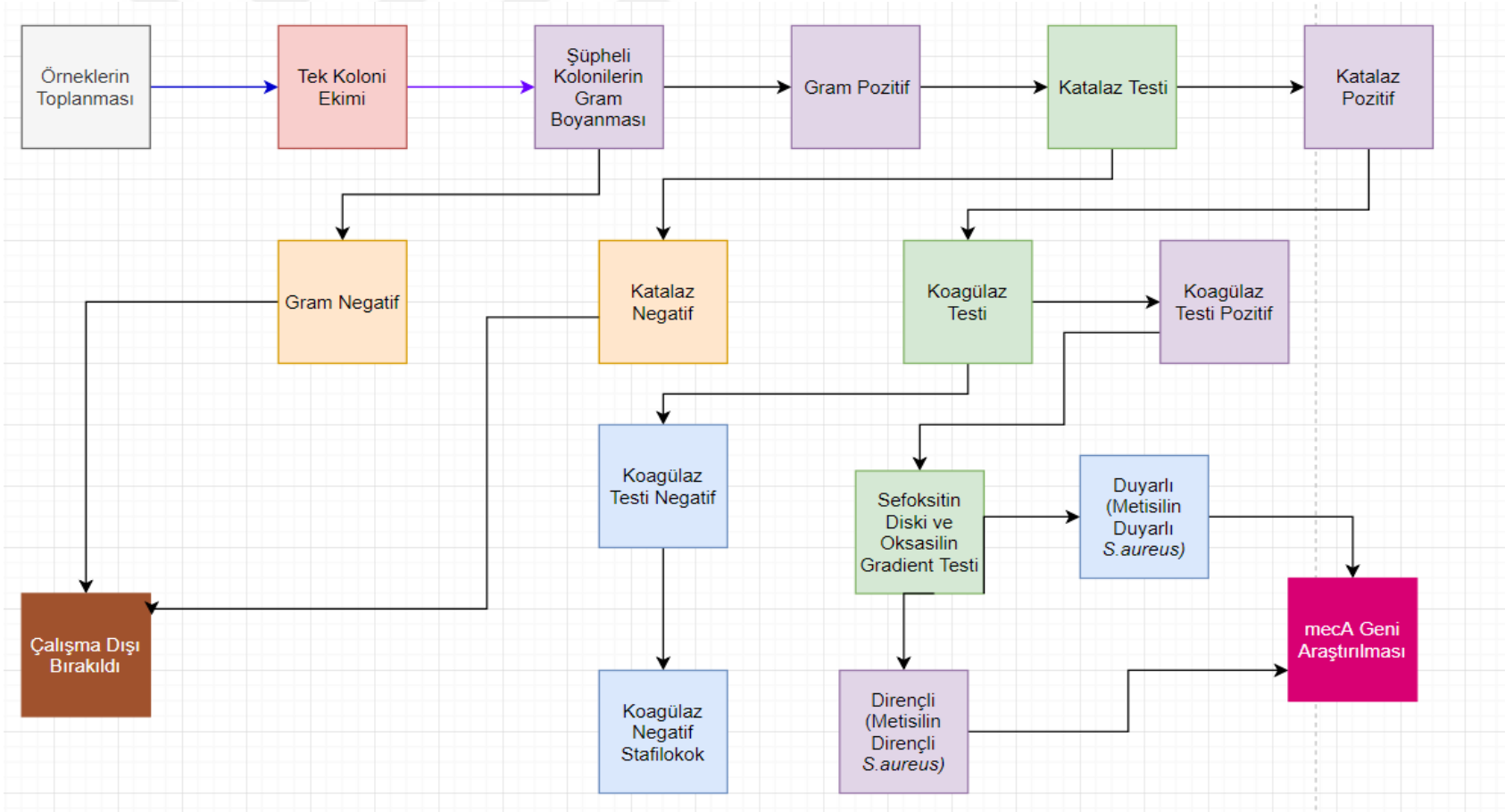
3.4 Örneklerin Çalışılması

Laboratuvara getirilen örnekler bekletilmeden %5 insan kanlı agarlara ekimleri yapıp 18-24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda beta hemolizi olan sarı, krem ve/veya portakal renkli kolonilere katalaz testi yapılmıştır. Katalaz testi negatif çıkanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Katalaz testi pozitif olan örneklerle lamda koagülaz testi yapılmıştır. Lamda koagülaz testinde negatif olan kolonilere tüpte koagülaz testi yapıp dört (4) saat, sekiz (8) saat ve yirmidört (24) saat sonunda pıhtı oluşumu veya pıhtı çözülmesi olup olmadığı kontrol edilmiştir. Yirmidört saat sonunda negatif sonuç veren tüm örneklerle KNS olarak değerlendirilmiştir. Lamda ve tüpte koagülaz testine pozitif olan tüm suşlar tek koloni pasajına alınmıştır. Katalaz ve koagülaz testlerinde pozitif olan örnekler Müller Hinton besiyerine ekimleri yapılmış olup oksasilin gradient testi ve sefoksitin disk difüzyon yöntemi ile suşların metisilin dirençleri incelendikten sonra *S. aureus* olarak tanımlanan örnekler pasaja alınıp laboratuvarında hazırlanan gliserollü Müller Hinton broth'a ekilip -30 C'de saklamaya alınmıştır. Tüm örneklerin *S. aureus* tespiti yapıldıktan sonra *mecA* geninin varlığının Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile araştırılması için kanlı agara tek koloni pasaja alınmıştır. 18-24 saat inkübasyon sonucunda ependorf tüpleri distile su ile 0,4 McFarland olarak hazırlanmıştır. Steril distile su ile hazırlanan suşlar ExiPrep DNA kiti ile (Bioomer, ExiPrep 16 plus, Kore) DNA'lar

izole edilmiştir. PZR (Applied Biosystems, Thermal Cyclers, İsveç) sonunda elektroforez jelde yürütme yöntemi ile *mecA* geninin varlığı tespit edilmeye çalışılmıştır.



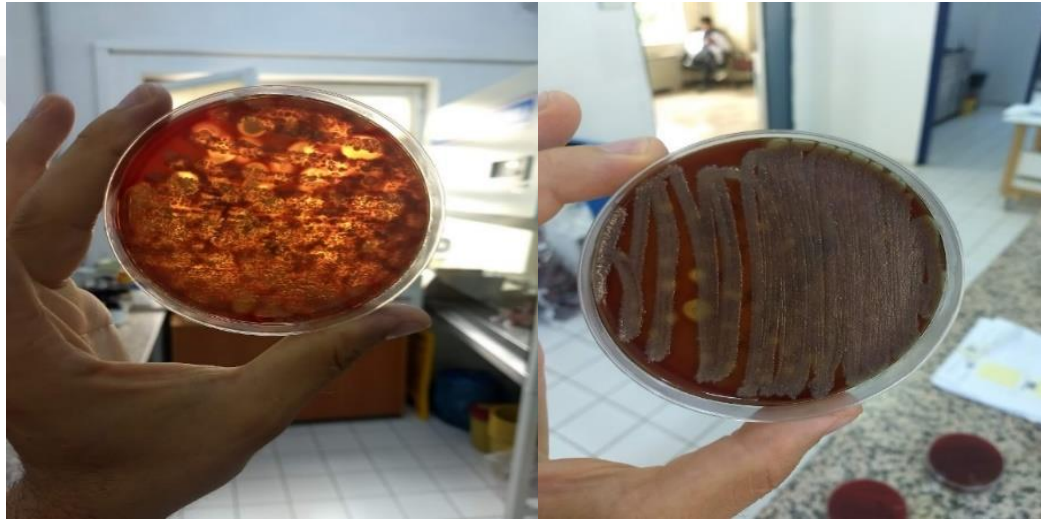
3.5 MRSA ve MSSA Ayırımı ve Kullanılan Yöntemler



Resim 3.3 Çalışmada MRSA tespiti için kullanılan yöntemler

3.5.1 Besiyerde Koloni İncelemesi

Besiyerinde 18-28 saat inkübe edilen ve üreyen kolonilerin, kanlı agardaki koloni morfolojileri ve boyanma özelliklerine göre ayrımları yapılmıştır. Gram negatif olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Gram pozitif üremesi olan kolonilerin identifikasyonu için ileri testlere geçilmiştir. Resim 3.4'te sırasıyla inek 15 ve inek 17'ye ait örneklerde üreyen bakteri kolonilerinin kanlı agar besiyerindeki görüntüsü gösterilmiştir.

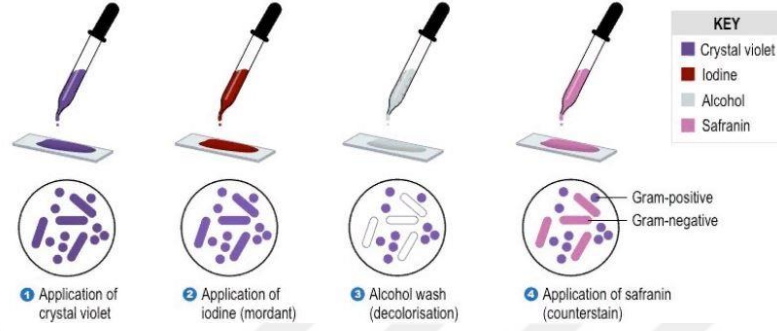


Resim 3.4 İ-15 ve İ-16'ya ait örneklerin kanlı agar besiyerindeki koloni görüntüleri

3.5.2 Gram Boyama

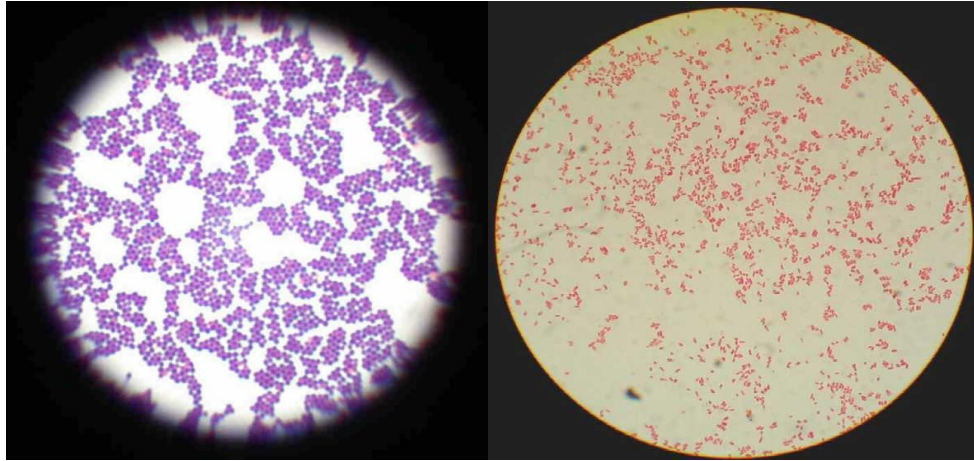
Gram boyaması yapılacak koloniden örnek alınıp, lam üzerinde serum fizyolojikle birlikte sulandırılıp ve kurumaya bırakılmıştır. Kuruduktan sonra lam üzerine önce kristal violet damlatılıp bir süre beklemiştir (süreler Gram boyama kitine göre değişiklik göstermekte olup çalışmamız sırasında kullandığımız kitin önerisi 1 dk olarak üretici firma tarafından belirlenmiştir.) Bekleme süresi sonunda kristal violet hafif suda temizlenerek lam üzerine lugol dökülüp yine 1 dk. beklenip yıkandıktan sonra %96'lık etil alkole 5-10 saniye maruz bırakılmıştır. Lam hafif suyla yıkandıktan sonra üzerine sulu fuksin

dökülerek 30 saniye bekledikten sonra yıkanıp ve kuruması beklenmiştir. Mikroskopi sonuçlarına göre değerlendirme yapılmıştır. Resim 3.5'te kısaca gösterilmiştir.



Resim 3.5 Gram boyama yöntemi (url-3)

Resim 3.6'da Gram pozitif bakteriler ve Resim 3.9'da Gram negatif bakterilerin ışık mikroskobu altındaki görünüşleri gösterilmiştir.



Resim 3.6 Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin ışık mikroskobu altında 1000x büyütme ile görüntüleri (URL-6)

3.5.3 Katalaz Testi

Katalaz testi bakteri süspansiyonu üzerine %3'lük H₂O₂ eklenmesiyle yapılmıştır. On saniye içinde güçlü köpük veya kabarcık oluşumu gözlenen koloniler katalaz pozitif olarak, herhangi bir tepkimenin oluşmadığı koloniler katalaz negatif olarak tanımlanmıştır. Katalaz testi en sık Gram pozitif bakterilerden stafilokok (katalaz pozitif) ve streptokokların (katalaz negatif) ayrımında kullanılmaktadır. Eritrositlerde de katalaz aktivitesi bulunduğundan kanlı agardan koloni alırken dikkatli olunmalıdır, yalancı pozitifliklere neden olabilmektedir (Dolapçı, 2016). Resim 3.7'de katalaz test sonucu gösterilmektedir.



Resim 3.7 Katalaz Testi (pozitif)

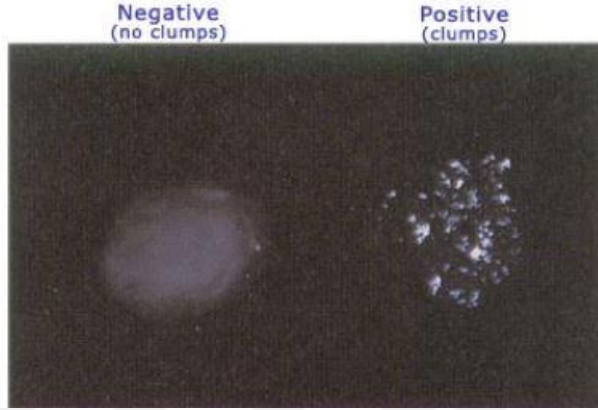
3.5.4 Koagülaz Testi

S. aureus'ta iki tip koagülaz bulunmaktadır. Bağlı koagülaz (clumping factor) (CF) plazmadaki fibrinojen için adezin görevi bulunur. Coagulaz reacting factor (CRF)'e ihtiyaç duymaz ve lamda koagülaz ile tespit edilir. Serbest koagülaz ise CRF ile etkileşerek fibrinojeni pıhtılaştırmaktadır ve tüpte koagülaz testiyle tespit edilmektedir (Kılınçel ve ark., 2016).

3.5.4.1 Lamda Koagülaz

Lam üzerine bir damla serum fizyolojik damlatılarak, test edilecek koloniden saf olarak besiyerine değdirmeden bir koloni alınmış ve serum fizyolojik ile karıştırılmıştır. Üzerine bir damla 1/5'lik sitrathlı tavşan plazması damlatılıp on saniye içerisinde

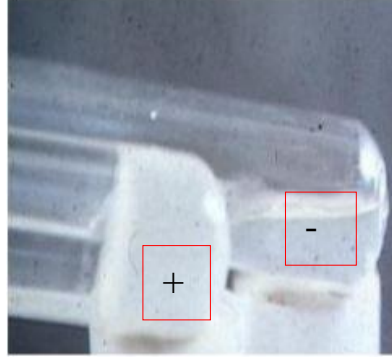
aglutinasyon olup olmadığı gözlemlenmiştir. Çökelme olan test pozitif kabul edilmiştir. Sonucu negatif olan suşlara tüpte koagülaz testi uygulanmıştır. Resim 3.8’de lamda koagülaz testi gösterilmektedir.



Resim 3.8 Lamda koagülaz testi (URL-4)

3.5.4.2 Tüpte Koagülaz Testi

Steril bir tüp içerisine 1/5’lik serum fizyolojik ile sulandırılmış sitratlı tavşan plazması konulmuştur. Test edilecek koloniden besiyerine değdirmeden alınarak tüp içerisindeki solüsyonda iyice ezilerek 37°C’de inkübasyona bırakılmıştır. İlk 4 saatte pıhtılaşma olup olmadığı gözlemlenmiş olmamışsa sonraki 8 saatte tekrar kontrol edilmiş pıhtılaşma yoksa geç pıhtılaşma için oda sıcaklığına alınan tüp 24 saat sonunda kontrol edilmiştir. Pıhtılaşma oluşan test pozitif, oluşmayan test ise negatif olarak değerlendirilmiştir (Kılınçel ve ark.,2016).



Resim 3.9 Tüpte koagülaz test sonucu (URL-5)

3.5.5 *S. aureus*'un Antibiyogram testi

Antibiyogramlar EUCAST ve CLSI standartları kullanılarak uygulanmış, sonuçlar yine aynı merkezlerin önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır. 0,5 McFarland eşeline göre hazırlanan bakteri kolonileri Müller Hinton agarı pamuklu eküvyon çubuğu ile sürülmüştür. Ekimden sonra 15 dk. içerisinde sefoksitin diski (Oxoid, UK) ve oksasilin E testi (biomerioux, France) besiyerine konmuştur. 24 saatlik inkübasyon sonunda antibiyotik diskinin etrafındaki zon çapı ölçülerek EUCAST (2018) standartlarına göre, oksasilin gradient testinde gözlenen direnç durumu CLSI (M-100, 28TH edition) standartlarına göre değerlendirilmiştir. Tablo 3.1'de EUCAST ve CLSI zon çap değerleri ve MİK değerleri gösterilmiştir.

Tablo 3-1 *S. aureus* için CLSI sınır değerleri

Antimikrobiyal	Disk ug	Zon çapı sınır değeri (mm)			MİK ug/mL		
		S	I	R	S	I	R
Penisilin	10	≥29	-	≤28	≤0,12	-	≥0,25
Sefoksitin	30	≥22		≤21	≤4		>4
Oksasilin	-				≤2		≥4

Direnç durumuna göre suşlar MRSA ve metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) olarak etiketlenerek saklamaya alınmıştır. Tablo:3.2’de Stafilokoklar için EUCAST sınır değerleri gösterilmiştir.

Tablo 3-2 Stafilokok için EUCAST sınır değerler (URL-2)

Antibiyotik	MIK (mg/L)		Disk içeriği (µg)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Aralık ²		Hedef ¹	Aralık ³
Amikasin	2	1-4	30	21	18-24
Ampisilin	-	-	2	18	15-21
Azitromisin	1	0.5-2	-	-	-
Benzilpenisilin	0.5-1	0.25-2	1 ünite	15	12-18
Sefoksitin	2	1-4	30	27	24-30
Seftarolin	0.25	0.125-0.5	5	27	24-30

3.5.6 *mecA* Geninin Tespiti

S. aureus’ta metisilin direncinin belirlenmesi kabul görmüş fenotipik testlerle (oksalin gradient testi ve sefoksitin diski) yetersiz kalabilmekte ve bu durum tedaviyi olumsuz etkileyebilmektedir (Deplano A. Ve ark., 1988). MRSA tespitinde “altın standart” *mecA* geninin varlığının gösterilmesidir (Leeuwen WB. Ve ark., 1999). *mecA* geni MRSA suşlarında bulunmaktadır ve metisilin direnci *mecA* geni aracılığıyla sentezlenen PBP 2A ile oluşturulmaktadır (Chambers, H. F., 1997). *mecA* geninin saptanması literatürde Geha DJ ve ark.’nın (1994) önerdiği şekilde yapılmıştır. Kullanılan primer seti Tablo 3.3.’te gösterilmiştir. ExiPrep DNA kiti (Biooner, 16Plus, Kore) ile DNA izolasyonu yapılmıştır. İzolasyonu yapılan DNA örnekleri; PZR işlemine alınmış sonrasında, %2’lik agaroz jelde (Serva, Germany) yürütme işlemi sonucunda UV ışık altında incelenmiştir.

Tablo 3-3 *mecA* geni (Geha ve ark., 1994)

GEN	PRİMERLER	Amplikon Büyüklüğü	Kaynak
<i>mecA</i>	F: 5'-GTA GAA ATG ACT GAA CGT CCG ATA A-3' R: 5'-CCA ATT CCA CAT TGT TTC GGT CTA A-3'	310 bp	Geha ve ark., 1994

3.5.6.1 DNA Ekstraksiyonu

S. aureus'un DNA izolasyonunda ExiPrep 16 Plus (Bioomer, Kore) cihazı ile birlikte yapılmıştır.

3.5.6.2 PZR Amplifikasyonu

PZR reaksiyonlarında amplifikasyon Gene amp PZR 9700 thermal siklus cihazı ile yapılmış olup; 1x master mix bileşimi:12,5 µl dNTP mix, 2 µl Taq Polimeraz, 5,5 µl deiyonize distile su (ddw), 25 µl template toplamda 40 µl olacak şekilde hazırlanmıştır.

3.5.6.3 PZR siklusu

Hedef DNA bölgesinin çoğaltılması

94 °C'de 4 dakika

94 °C'de 30 saniye

53 °C'de 30 saniye

72 °C'de 1 dakika

72 °C'de 7 dakika

30 siklus

3.5.6.4 Amplikonların Elektrofrezisi

Toz haldeki agaroz (2 g), 100 ml 0,5x TBE içerisinde çalkalandıktan sonra mikrodalga fırında ısıtılıp tamamen çözülmesi sağlanmıştır.

TBE buffer 5x olacak şekilde hazırlanırken; Tris base 54 g, Borik asit 27,5 g olacak şekilde tartılmış ve üzerlerine 20 ml EDTA (pH 8,0- 0,5 M) eklenmiş, karışım ddw ile 1 litreye tamamlanmıştır.

Elde edilen ürünler; %2'lik agaroz jel ve 0,5 x TBE buffer içerisinde, 2 µl Etilyum Bromür ile kuyucuklara yüklendi. 100 V, 400 A, 30 dakika elde edilen ürünler yürütülüp jel görüntüleri UV ışık altında incelenmiştir.



4. BULGULAR

Süt ineklerine bakım veren ve aynı evde yaşayan bireyler çalışmamızın kapsamına alınmıştır. Trabzon ili Vakfıkebir ilçesi Körez Mahallesi ve Beşikdüzü ilçesi Sayvancık Mahallesi, Giresun ili Espiye ilçesi Civil Köyü, Giresun ili Merkez ilçesi Orhaniye Köyü ve Giresun ili Dereli ilçesi Yavuz Kemal beldesindeki bir mandırada bulunan toplam 31 inek, ineklere bakım veren, süt ve süt ürünleri ile beslenen 67 kişiden örnekler toplanmıştır. Çalışmamızda ekimleri yapılan örnekler kanlı agar besiyerlerinde incelenmiş ve krem veya sarı renkli ve hemoliz yapmış olan koloniler Gram boya ile birlikte boyanmıştır. Gram pozitif koklara sırasıyla katalaz, lamda ve tüpte koagülaz testleri uygulanmıştır. Koagülaz testinde lamda koagülaz testinde pozitif sonuç verenlere tüpte koagülaz testi uygulanmamış, lamda koagülazda negatif sonuç verenlere tüpte koagülaz testi uygulanmıştır. Koagülaz testinden sonra Müller Hinton besiyerine ekimleri yapılarak sefoksitin diski ve oksasilin (gradient testi) E-test stripleri ile direnç durumları gözlemlenmiştir. Sonuçlar *mecA* geni aracılığıyla konfirme edilmiştir. *mecA* tespiti için yapılan PZR çalışmasının sonuçları Resim 4.2 ve 4.3'te gösterilmiştir. Kişiler yaş grupları olarak 0-12 çocuk, 12-24 genç grub, 24-40 orta yaş, 40-65 yetişkin, 65 ve üzeri gruplara ayrılmıştır. Ayrıca anket formları ile kişilerin antibiyotik kullanımları ve hayvanların beslenme durumları da not edilmiştir.

Yaş gruplarına göre KNS ve MSSA dağılımlarına baktığımızda; 16 adet MSSA örneği görülmektedir. Toplam 98 örneğin %16,3'ü (16) MSSA olarak belirlenmiştir. Yaş gruplarına göre 0-12 yaş grubunda yer alan 5 kişide (%45), 12-24 ve 24-40 yaş gruplarından 1'er kişide (%9), 40-65 yaş gruplarından 4 kişide (%36) MSSA saptanırken 65 yaş üstünde ise hiç kimsede MSSA saptanmamıştır. Hayvanlara baktığımızda 5 (%16,12) inekte MSSA saptanmıştır. Çocuk yaş grubundan 3 (%7,14) kişide, 12-24 yaş grubundan 7 (%16,6) kişide, 24-40 yaş grubundan 4 kişide (%9,5), 40-65 yaş grubundan 22 kişide (%52,38) ve 65 yaş üstünde 6 (%14,28) kişide KNS: ineklerden ise 19 (%61,29) inekte KNS ürediği görülmüştür. 7 (%22,5), inekte ise stafilokok dışı üreme görülmüştür. En yoğun MSSA üremesi 5 (%45) kişi ile çocuklarda, en yoğun KNS üremesi ise 22 (%52,38) yetişkin 40-65 yaş grubunda gözlenmiştir. Yaş gruplarına göre üreme dağılımları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1 Yaş gruplarına göre izole edilen KNS ve MSSA izolat sayıları

	0-12 y	12-24 y	24-40 y	40-65 y	65 +	İnek	Toplam
MSSA	5	1	1	4	-	5	16
KNS	3	7	4	22	6	19	61

MSSA üremesinin 16 tanesi 11(%68,75)'i insanlarda görülmüştür. Bunlardan 1 (%9)'i Trabzon'dan, 10 (%91)'u Giresun'dan izole edilmiştir. Toplam 61 KNS üremesinin 42 (%69)'si insanlarda olan üremedir. İl bazında ise Trabzon 21 (%50)'i ve Giresun'da 21 (%50)'i olarak görülmüştür. İllere göre olan üremeler Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2 İllere göre izole edilen MSSA ve KNS izolat sayıları

İL	MSSA	KNS
Trabzon	1	21
Giresun	10	21

Tablo 4.3'te il bazında ineklerde saptanan MSSA ve KNS üremeleri gösterilmektedir. Buna göre 16 MSSA izolatlarının 5 (%31,25)'i ineklerde görülmüştür. Bunlardan 1 (%20)'i Trabzon ilinde 4 (%80)'ü Giresun ilinde görülmektedir. Toplam 61 KNS üremesinin 19 (%31)'u ineklerde saptanmıştır. İneklerde görülen 19 KNS üremesinin 4 (%21)'ü Trabzon'dan 15 (%79)'ü Giresun'dandır.

Tablo 4-3 İllere göre ineklere ait izolat sayıları

İL	MSSA (İnek)	KNS (İnek)
Trabzon	1	4
Giresun	4	15

MSSA ve KNS üremelerinin il bazında ve cinsiyet bazında oranlarına bakıldığında; insanlarda oluşan 11 (%68,75) üremenin 7 (%63,63)'si erkeklerde 4 (%36,37)'ü kadınlarda görülmektedir. Erkeklerde de saptanan 7 (%63,63) üremenin 1 (%14,28)'i Trabzon'da, 6 (%75,72) tanesi Giresun'da; kadınlarda saptanan 4 (%36,37) üremenin tamamı (%100) Giresun'da görülmüştür. İnsanlarda saptanan 42 (%69) üremenin 21 (%50)'i Trabzon'da ve bunun 8 (%38)'i erkek, 13 (%62)'ü kadın; Giresun'da saptanan 21 (%50) üremenin 3 (%14,3)'ü erkek, 18 (%85,7)'i kadınlarda saptanmıştır. Genel olarak baktığımızda KNS üremelerinin 11 (%26)'i erkeklerde, 31 (%74)'i kadınlarda saptanmıştır. Tablo 4.4'de İl bazında ve cinsiyet bazında oluşan üremeler görülmektedir.

Tablo 4-4 İzolatların cinsiyet ve il bazında dağılımları

İL	Erkek (MSSA)	Kadın (MSSA)	Erkek (KNS)	Kadın (KNS)
Trabzon	1	-	8	13
Giresun	6	4	3	18

Tablo 4-5 İ-1 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Trabzon ili Vakfıkebir ilçesi Körez Mahallesi

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu	<i>mecA</i> geni
İ-1	K-1	Pozitif	Pozitif	58	Erkek	Kullanmıyor	Negatif
	K-2	Pozitif	Negatif	55	Kadın	Kullanmıyor	
	K-3	Pozitif	Negatif	20	Erkek	Kullanmıyor	
	K-4	Negatif	Yapılmadı	18	Kadın	Kullanmıyor	
	K-5	Pozitif	Negatif	93	Kadın	Tansiyon	
İ-1		Pozitif	Pozitif			Kullanmıyor	Negatif

Tablo 4.5'te Trabzon ili Vakfıkebir ilçesi Körez Mahallesinde yaşıyan 5 kişilik bir aileden; K-1 ve K-2'nin bakım verdiği ve ailenin diğer fertlerinin yalnızca hayvanın süt ve süt ürünlerini tükettiği saptanmıştır. İ-1'e yılda iki kere rutin veteriner kontrolü yapılmakta, ek ilaç kullanmamaktadır. Yazları merada kışları genelde kuru ot saman, kalan yemek artıkları ve yemle beslenmekte olduğu ve hayvanın yanında farklı olarak bir koyun aynı ortamda beslenmekte olduğu doldurulan formlarda belirtilmiştir. İneğin memelerinde herhangi bir yara olmadığı da örnek alımında görülmüştür.

Ailede ineğe ek olarak 1 köpek, 1 koyun, 2 ördek ve 5 tavuk beslenmektedir. Aile koyunlarını besilik olarak sakladıklarını belirterek onlardan örnek vermek istememiştir. K-1 ve bakım verdiği inekte *S. aureus* saptanmış ancak yapılan tanımlama testlerinde bu suşların MSSA oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca K-1'in 1 ay önce gribal enfeksiyon nedeniyle 7 gün Coldaway öyküsü vardır. Sonuç olarak örneklerimizin 2'sinin MSSA, 3'ünün KNS olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4-6 İ-2 ve İ-3'ün ürünleri ile beslenen kişiler

Trabzon ili Vakfikebir ilçesi Körez Mahallesi

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-2,3	K-6	Pozitif	Negatif	68	Erkek	Tasniyon
	K-7	Pozitif	Negatif	65	Kadın	Tansiyon
	K-8	Pozitif	Negatif	45	Kadın	Kullanmıyor
	K-9	Pozitif	Negatif	7	Kadın	Kullanmıyor
	K-10	Pozitif	Negatif	9	Kadın	Kullanmıyor
	K-11	Pozitif	Negatif	41	Erkek	Kullanmıyor
İ-2		Pozitif	Negatif			Kullanmıyor
İ-3		Pozitif	Negatif			Kullanmıyor

Tablo 4.6'da Trabzon ili Vakfikebir ilçesi Körfez mahallesinde 6 kişilik aileden K-7 ve K-8 hayvana bakım verdiği diğer kişilerin ise ineğin süt ve süt ürünleri ile beslenmekte olduğu saptanmıştır. İnekleri yazın otlakta, kışın yemle, yemek artıkları ve samanla beslenmektedirler. İneklerin memelerinde herhangi bir yara olmadığı ve rutin olarak veteriner kontrollerinin yapıldığı belirtilmiştir. Ailede farklı olarak bir adet köpek ve 7 adet tavuk beslenmektedir. Bu grupta ki tüm örnekler KNS olarak saptanmıştır.

Tablo 4-7 İ-4 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Trabzon ili Vakfikebir ilçesi Körez Mahallesi

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-4	K-12	Pozitif	Negatif	83	Erkek	Şeker
	K-13	Pozitif	Negatif	40	Kadın	Kullanmıyor
	K-14	Negatif	Yapılmadı	5	Erkek	Kullanmıyor
	K-15	Pozitif	Negatif	47	Erkek	Kullanmıyor

İ-4	Negatif	Yapılmadı	Kullanmıyor
-----	---------	-----------	-------------

Tablo 4.7’de Trabzon ili Vakfikebir ilçesi Körez mahallesinde 4 kişilik bir aileden yalnızca K-13’ün bakım verdiği ve diğer kişilerin ineğin süt ve süt ürünleri ile beslenmekte olduğu saptanmıştır. Ayrıca aile bir köpek beslemektedir. İnek yaz kış otlakta beslenmekte olup, yemek artıkları ile de beslenmektedir. İneğin memelerinde herhangi bir yara olmadığı örnek alım sırasında görülmüştür. Bu grupta ki örnekler arasından 2 adedi KNS olarak saptanmıştır. İneklerinde ise stafilokok cinsi bir bakteriye rastlanmamıştır.

Tablo 4-8 İ-5 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Trabzon ili Vakfikebir ilçesi Körez Mahallesi

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-5	K-16	Pozitif	Negatif	55	Kadın	Kalp
	K-17	Pozitif	Negatif	17	Erkek	Kullanmıyor
İ-5		Negatif	Yapılmadı			Kullanmıyor

Tablo 4.8’de Trabzon ili Vakfikebir ilçesi Körfez mahallesinde 2 kişilik bir ailede K-15’in bakım verdiği diğer kişinin ise ineğin süt ve süt ürünleri ile beslendiği belirlenmiştir. İneğin rutin olarak yılda 2 kere veteriner kontrollerinin yapıldığı ve herhangi bir ilaç kullanmadığı bakım veren kişi tarafından belirtilmiştir. İneğin yaz kış otlakta beslendiği bunun yanında yem ve yemek artıkları ile beslendiği belirlenmiştir. Ailenin farklı bir hayvan olarak bir köpek besledikleri tespit edilmiştir. Bu ailenin bireylerinin burun kültürlerinde KNS saptanmış, ineklerinde ise stafilokok cinsi bir bakteriye rastlanmamıştır.

Tablo 4-9 İ-6 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Trabzon ili Vakfıkebir ilçesi Körez Mahallesi

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-6	K-18	Pozitif	Negatif	80	Kadın	Kalp - Şeker
	K-19	Pozitif	Negatif	60	Kadın	Şeker
İ-6		Pozitif	Negatif			Kullanmıyor

Tabloda Trabzon ili Vakfıkebir ilçesi Körez mahallesinden örnek alınan aileden K-18'in bakım verdiği diğer kişinin ineğin süt ürünleri ile beslendiği belirlenmiştir. İneğin yaz kış otlakta ve yemek artıkları ile beslendiği bakım veren kişi tarafından söylenmiştir. İneğin rutin veteriner kontrollerinin yapılmamaktadır. Sadece 1 yıl önce memelerinde oluşan yara neticesinde veteriner tarafından kontrol edilmiş ve veterinerin vermiş olduğu solüsyon ile tedavi edilmiştir. Örnek alımında ineğin memelerinde herhangi bir yara tespit edilmemiştir. Aile farklı bir hayvan beslememektedir. Ailede çalışma dışında bırakılmayı gerektirecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktur. Sonuç olarak tüm aile bireyleri ve ineklerinde KNS üremesi tespit edilmiştir.

Tablo 4-10 İ-7 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Trabzon ili Beşikdüzü ilçesi Sayvancık Mahallesi

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-7	K-20	Pozitif	Negatif	85	Erkek	Kalp
	K-21	Pozitif	Negatif	60	Kadın	Kullanmıyor
	K-22	Pozitif	Negatif	58	Erkek	Kullanmıyor
	K-23	Pozitif	Negatif	52	Kadın	Kullanmıyor
	K-24	Pozitif	Negatif	45	Kadın	Kullanmıyor
	K-25	Negatif	Yapılmadı	43	Erkek	Kullanmıyor
	K-26	Negatif	Yapılmadı	37	Kadın	Kullanmıyor
İ-7		Pozitif	Negatif			

Tabloda Trabzon ili Beşikdüzü ilçesi Sayvancık Mahallesiinde yaşayan 7 kişilik ailede 3 kişi bakım vermektedir, diğer kişilerse ineğin süt ve süt ürünleri ile beslenmektedir. İneklerini yazları otlakta taze çayır ve yemek artıkları ile kışın kurumuş çayır ve yemle beslenmektedirler. Veteriner tarafından yılda 2 kere rutin kontrolleri yapılmakta olup (kim?) herhangi bir hastalık geçirmemiştir. İneğin aynı alanı paylaştığı bir koyun ve gebe olan başka bir inek bulunmaktadır. Gebe inekten ve koyundan ise aile örnek alınmasına izin vermediğinden örnek alınmamıştır. Farklı olarak tavuk ve arı beslenmektedirler. Aile bireyleri K-25ve K-26 haric tüm aile bireylerinde ve inekte KNS saptanmıştır. K-25 ve K-26’te katalaz negatif sonuç çıktığından çalışmaya alınmamıştır.

Tablo 4-11 İ-8 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Espiye ilçesi Civil Köyü

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-8	K-27	Pozitif	Negatif	55	Kadın	Ağrı kesici
	K-28	Pozitif	Negatif	26	Kadın	Kullanmıyor
	K-29	Pozitif	Negatif	24	Kadın	Kullanmıyor
İ-8		Pozitif	Negatif			Kullanmıyor

Tablo 4.11 Giresun ili Espiye ilçesine bağlı Civil köyünden 3 kişilik bir ailede ki K-26 ineğe bakım verdiği diğer aile bireylerinin ineğin ürünleri ile beslendiği belirtilmiştir. İneğin veteriner tarafından yılda 2 kere rutin kontrollerinin yapıldığı ve ineğin daha önce bir rahatsızlık geçirmediği bildirilmiştir. İneğin yaz-kış otlakta ve yemle beslendiği belirtilmiştir. İnekle aynı ortamda küçük bir tosun yaşadığı gözlemlenmiştir. Tüm aile fertlerinde ve ailenin ineğinde KNS üremesi olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4-12 İ-9 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Espiye ilçesi Civil Köyü

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu	<i>mecA geni</i>
İ-9	K-30	Pozitif	Pozitif	55	Erkek	Kullanmıyor	Negatif
	K-31	Pozitif	Negatif	50	Kadın	Kullanmıyor	
	K-32	Pozitif	Negatif	20	Kadın	Kullanmıyor	
	K-33	Pozitif	Negatif	15	Erkek	Kullanmıyor	
	K-34	Negatif	Yapılmadı	7	Kadın	Kullanmıyor	
	K-35	Pozitif	Pozitif	7	Kadın	Kullanmıyor	Negatif
	K-36	Pozitif	Pozitif	9	Erkek	Kullanmıyor	Negatif
İ-9		Pozitif	Negatif			Kullanmıyor	

Tablo 4.12’de Giresun ili Espiye ilçesi Civil köyünde 7 kişilik bir ailede K-30’un bakımını verdiği ve diğer kişilerin ineğin ürünleri ile her gün beslendiği bildirilmiştir. Ailenin inek haricinde başka hayvanlarının olmadığı görülmüştür. İneğin herhangi bir hastalık geçirmediği yıllık rutin 2 kere veteriner kontrolünün yapıldığı, yemek artıkları, otlak ve samanla beslendiği aile tarafından ifade edilmiştir. Ailede herhangi bir ilaç kullanımının olmadığı da kişilerin bilgilerini almak için doldurulan (kullanılan olabilir mi?) formlarda kişiler tarafından belirtilmiştir. İneğin memelerinde herhangi bir yara olmadığı örnek alım esnasında görülmüştür. İneğin yanında süt vermeyen bir küçük buzağının olduğu da gözlemlenmiştir. Ailenin iki çocuğunun ve K-29’un burunlarında metisilin duyarlı *S. aureus*, 3 kişi de de ise KNS saptanmıştır.

Tablo 4-13 İ-10 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Espiye ilçesi Civil Köyü

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-10	K-37	Pozitif	Negatif	40	Kadın	Kullanmıyor
	K-38	Negatif	Negatif	35	Kadın	Kullanmıyor
	K-39	Negatif	Negatif	40	Erkek	Kullanmıyor
İ-10		Pozitif	Negatif			Kullanmıyor

Tablo 4.13'te Giresun ili Espiye ilçesi Civil köyünde 3 kişilik bir ailede K-36 ve K-37'nin bakım verdiği ve ineğin günlük olarak süt ve süt ürünleri ile beslendiği belirlenmiştir. Aile inek haricinde başka hayvan beslememektedirler. Hayvanın veteriner tarafından yılda bir kere kontrollerinin yapılmaktadır. Hayvanın memelerinde herhangi bir yara olmadığı örnek alımında görülmüştür. Yaz-kış otlakta beslenmekte bunun yanında saman, kuru çayır ve ailenin yemek artıkları ile beslenmektedir. İneğin memeleri temiz olduğundan nemli bezle silinmeden meme uçlarından örnek alınmıştır. Hem inekten alınan örnek hem de bakım veren K-37'da KNS üremesi olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4-14 İ-11 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Espiye ilçesi Civil Köyü

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-11	K-40	Negatif	Negatif	55	Kadın	Şeker
	K-41	Pozitif	Negatif	57	Kadın	Kullanmıyor
İ-11		Pozitif	Negatif			

Tablo 4.14'de İ-11 ve ürünleri ile beslenen kişiler bilgileri gösterilmektedir. Giresun ili Espiye Tabloda Giresun ili Espiye ilçesi Civil köyünde 2 kişilik bir ailede

herkesin ineğe bakımını verdiği ve ineğin ürünleri ile her gün beslendiği bildirilmiştir. Ailenin inek haricinde başka hayvanlarının olmadığı görülmüştür. İneğin herhangi bir hastalık geğirmediği yıllık 1 kere veteriner kontrolünün yapıldığı aile tarafından ifade edilmiştir. İneğin memelerinde herhangi bir yara olmadığı örnek alım esnasında görülmüştür. K-40 ve bakım verdikleri inekte KNS üremesi tespit edilmiştir.

Tablo 4-15 İ-12 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Espiye ilçesi Civil Köyü						
Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-12	K-42	Pozitif	Negatif	65	Erkek	Tansiyon
	K-43	Negatif	Yapılmadı	58	Kadın	Ağrı kesici
İ-12		Negatif	Yapılmadı			Kullanmıyor

Tablo 4.15 Giresun ili Espiye ilçesi Civil köyünde 2 kişilik bir ailede K-41'in bakımını verdiği ve ev halkının ineğin ürünlerini her gün tükettiği bildirilmiştir. Ailenin inek haricinde bir adet köpek ve 3 adet tavuklarının olduğu görülmüştür. İneğin herhangi bir hastalık geğirmediği yıllık rutin 2 kere veteriner kontrolünün yapıldığı ve yaz kiş otlakta ve yemek artıkları ile beslendiği aile tarafından ifade edilmiştir. Ailede bir kişi tansiyon ilacı ve bir kişi de ağrı kesici kullanmaktadır; ancak her iki ilağta çalışmanın sonucunu etkilemeyeceğinden çalışmaya dâhil edilmiştir. İneğin memelerinde herhangi bir yara olmadığı örnek alım esnasında görülmüştür. İneğin yanındaki başka bir hayvan bulunmamaktadır. Bu gruptan K-41'de KNS saptanmıştır.

Tablo 4-16 İ-13 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Espiye ilçesi Civil Köyü

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu	<i>mecA</i> geni
İnek-13	K-44	Negatif	Negatif	71	Kadın	Kalp	
	K-45	Pozitif	Pozitif	6	Erkek	Kullanmıyor	Negatif
	K-46	Pozitif	Pozitif	4	Kadın	Kullanmıyor	Negatif
	K-47	Pozitif	Negatif	3	Kadın	Kullanmıyor	
	K-48	Pozitif	Negatif	53	Kadın	Kullanmıyor	
	K-49	Pozitif	Negatif	14	Kadın	Kullanmıyor	
	K-50	Pozitif	Negatif	54	Erkek	Kullanmıyor	
İ-13		Pozitif	Negatif				

Tablo 4.16’da Giresun ili Espiye ilçesine bağlı Civil köyünde 7 kişilik bir ailede K-47’nin bakım verdiği diğer aile bireylerinin ise ineğin ürünlerini her gün tükettiği belirtilmiştir. İneğin veteriner tarafından yılda 2 kere rutin kontrollerinin yapıldığı ve ineğin daha önce bir rahatsızlık geçirmediği bildirilmiştir. İneğin yaz-kış otlakta ve yemle beslendiği belirtilmiştir. İnekle aynı ortamda bir tosun yaşadığı gözlemlenmiştir. Bu grupta çocuk yaş grubunda bulunan iki kişi de MSSA, 5 örnekte ise KNS üremiştir.

Tablo 4-17 İ-14 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Merkez ilçesi Burhaniye

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu
İ-14	K-51	Pozitif	Negatif	51	Kadın	Kullanmıyor
İ-14		Negatif	Yapılmadı			

Tablo 4.17’de Giresun ili Merkez ilçesi Burhaniye Köyünde tek başına yaşayan 51 yaşındaki kadın ve bakım verdiği ineğinin süt ürünlerini her gün tükettiği bildirilmiştir. İneğin rutin kontrollerinin yapılmadığı kadın tarafından söylenmiştir. İneğin memelerinde herhangi bir yara olmadığı gözlemlenmiştir. İneğin yaz kış otlakta ve kalan artık yemeklerle beslendiği bildirilmiştir. İnek haricinde kişinin bahçede bir kedi beslediğini görülmüştür. İneğin sahibinde KNS üremesi olmuştur.

Tablo 4-18 İ-15 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Merkez ilçesi Orhaniye							
Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu	<i>mecA geni</i>
İ-15	K-52	Pozitif	Negatif	51	Kadın	Kullanmıyor	
	K-53	Pozitif	Pozitif	53	Kadın	Kullanmıyor	Negatif
İ-15		Pozitif	Negatif				

Tablo 4.18’de Giresun ili Merkez ilçesi Orhaniye Köyünde 2 kişilik bir aile de her iki kişinin de bakım verdiği ve ineklerinin ürünlerinden her gün tükettikleri belirtilmiştir. İneğin rutin kontrolleri yapılmaktadır. İneğin memelerinde herhangi bir yara olmadığı gözlemlenmiştir. İnek yaz kış otlakta, kalan yemek artıkları ve samanla beslenmektedir. İnek haricinde kişinin başka bir hayvanlarının olmadığı görülmüştür. Bakım veren kişilerden birinde MSSA, inek ve diğer bakıcıda KNS üremiştir.

Tablo 4-19 İ-16 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Merkez ilçesi Orhaniye

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu	mecA geni
İ-16	K-54	Pozitif	Negatif	51	Kadın	Kullanmıyor	
	K-55	Pozitif	Pozitif	56	Erkek	Kullanmıyor	Negatif
	K-56	Negatif	Yapılmadı	25	Erkek	Kullanmıyor	
İ-16		Pozitif	Negatif				

Tablo 4.19’da Giresun ili Merkez ilçesi Orhaniye Köyünde 3 kişilik bir ailede K-54’ün bakım verdiği ve diğer bireylerin ineklerinin ürünlerinden her gün tükettikleri belirtilmiştir. İneğin rutin kontrolleri yapılmamaktadır. Yaz-kış otlakta ve yemek artıkları ile beslenmektedir. İneğin memelerinde bazı gül dikenini gibi çıkıntılar görülmüş, Resim 4.1’de gösterilmiş ve ineğin 2 yıldır gebe kalamadığı bilgisi bakım veren kişiden öğrenilmiştir. İnek haricinde kişinin bir küçük danasının olduğu görülmüştür. Bu gruptan K-55’te MSSA üremesi, K54 ve bakım verilen inekte KNS üremesi olduğu tespit edilmiştir.



Resim 4.1 İ- 16’nın memelerinde bulunan çıkıntılar

Tablo 4-20 İ-17 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Merkez ilçesi Orhaniye

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu	<i>mecA geni</i>
İ-17	K-57	Pozitif	Negatif	51	Kadın	Kullanmıyor	
İ-17		Pozitif	Pozitif			Kullanmıyor	Negatif

Tablo 4.20’de Giresun ili Merkez ilçesi Orhaniye Köyünde 2 kişilik bir ailede K-54’ün bakım verdiği ve ineğinin ürünlerinden her gün tükettiği belirtilmiştir. İneğin yılda iki kere veteriner kontrolünün yapıldığı sahibi tarafından ifade edilmiştir. Yazın otlakta kışın saman ve yemle beslenmektedir. Bakım verilen inekte MSSA üremesi görülürken sahibi olan K-57’de KNS üremesi görülmüştür.

Tablo 4-21 18,19 ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Merkez ilçesi Orhaniye

Hayvan	Kişi	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyeti	İlaç Durumu	<i>mecA geni</i>
İ-18,19	K-58	Negatif	Yapılmadı	51	Kadın	Kullanmıyor	
	K-59	Negatif	Yapılmadı	57	Erkek	Kullanmıyor	
	K-60	Pozitif	Pozitif	6	Erkek	Kullanmıyor	Negatif
	K-61	Pozitif	Negatif	33	Kadın	Kullanmıyor	
	K-62	Pozitif	Pozitif	36	Erkek	Kullanmıyor	Negatif
	K-63	Pozitif	Negatif	20	Kadın	Kullanmıyor	
	K-64	Pozitif	Negatif	80	Kadın	Tansiyon, kalp,	
	K-65	Negatif	Negatif	43	Kadın	Kullanmıyor	
İ-18		Pozitif	Negatif			Kullanmıyor	
İ-19		Negatif	Negatif			Kullanmıyor	

Tablo 4.21’de Giresun ili Merkez ilçesi Burhaniye Köyünde 8 kişilik bir ailenin 2 ineğine, 51 yaşındaki kadın kadının bakım verdiği ve diğer kişilerin ineklerinin ürünlerinden her gün tükettikleri belirtilmiştir. İneklerin rutin kontrolleri yapılmaktadır. Memelerinde herhangi bir yara olmadığı gözlemlenmiştir. İnek, yaz kış otlakta ve kalan artık yemeklerle beslenmektedir. İnek haricinde başka bir hayvanlarının olmadığı görülmüştür. Bu ailede K-60 ve K-62’de MSSA üremesi ; K-61,K-63 ve K-64’te ayrıca İ-18’de KNS üremesi tespit edilmiştir.

Tablo 4-22 İ-20 ile İ-31 arası ve ürünleri ile beslenen kişiler

Giresun ili Dereli ilçesi Yavuz Kemal Beldesi

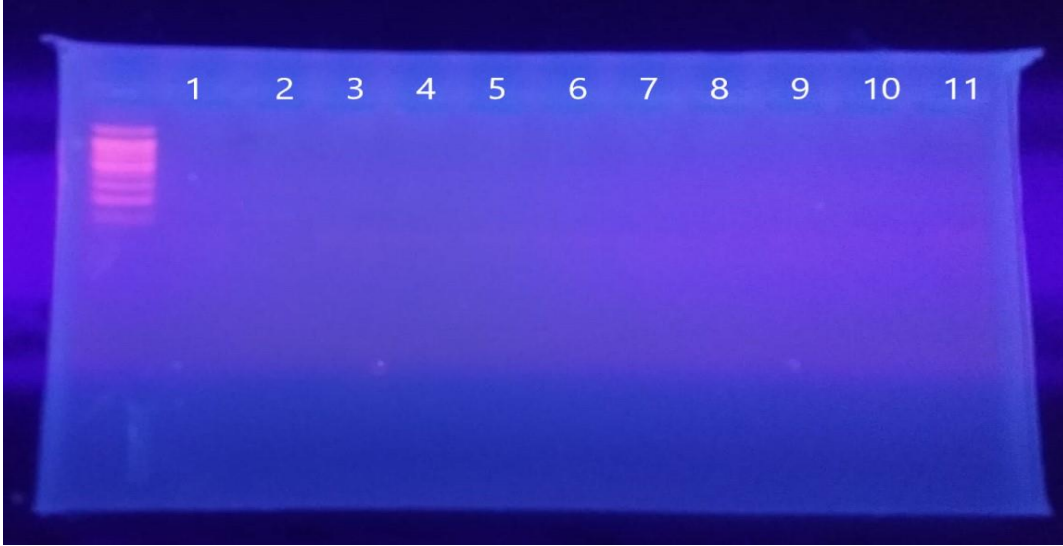
Kişi	Hayvan	Katalaz	Koagülaz	Yaşı	Cinsiyet	İlaç Durumu	<i>mecA geni</i>
	İ-20	Pozitif	Negatif			Kullanmıyor	
	İ-21	Pozitif	Negatif			Kullanmıyor	
	İ-22	Pozitif	Negatif			Kullanmıyor	
	İ-23	Pozitif	Negatif			Kullanmıyor	
	İ-24	-	Yapılmadı			Kullanmıyor	
K -	İ-25	Pozitif	Pozitif			Kullanmıyor	Negatif
66-67	İ-26	Pozitif	Pozitif			Kullanmıyor	Negatif
	İ-27	Pozitif	Negatif			Kullanmıyor	
	İ-28	Pozitif	Pozitif			Kullanmıyor	Negatif
	İ-29	-	Yapılmadı			Kullanmıyor	
	İ-30	Pozitif	Negatif			Kullanmıyor	
	İ-31	Pozitif	Negatif			Kullanmıyor	
K-66		Pozitif	Pozitif	17	Kadın	Kullanmıyor	Negatif
K-67		Pozitif	Negatif	57	Kadın	Kullanmıyor	

Tablo 4.22’de Giresun ili Dereli ilçesi Yavuz Kemal Beldesinde bulunan 4 kişilik bir ailenin yönettiği ve ineklerin bakımını da bu 4 kişinin yaptığı bir mandırada bulunan 12

inekten ve bakımlarını veren 2 kişiden örnek alınmıştır. Diğer aile bireyleri bulunamadığından örnek alınmamıştır. Hayvanların memelerinde herhangi bir yara bulunmamaktadır. Hayvanların düzenli olarak veteriner kontrolünün yapıldığı belirtilmiştir. Yazın otlaklarda, kışın yemek artıkları, yem ve samanla beslenmektedirler. İneklerle aynı ortamda bulunan 3 tosun bulunmaktadır. İneklerde şimdiye kadar herhangi bir hastalık oluşmamıştır. Bakım veren kişilerde de son 8 aydır herhangi bir hastalık geçirmemişlerdir. 8 ay önce 17 yaşındaki kadın hafif bir gribal enfeksiyon geçirmiş fakat ilaç kullanmamıştır. İneklerin sağımları el ile birlikte yapılmaktadır. K-66'da ve bakım verdiği İ-25, İ-26 ve İ-28'de ayrıca K-67'de KNS üremesi görülmüştür.

4.1 PZR Sonuçları

Çalışmada genotipik yöntemlerle de *mecA* geni taşıyan MRSA suşuna da rastlanmamıştır. PZR sonucunda %2'lik agoroz jelde elektroforez işleminin sonuçları Resim 4.2 ve 4.3'te gösterilmiştir.



Resim 4.2 1-11 arası MSSA suşlarının elektroforez ile %2'lik agoroz jelde UV görüntüsü



Resim 4.3 12-16 arası MSSA suşlarının elektroforez ile %2'lik agaroz jelde UV görüntüsü

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Trabzon ve Giresun il merkezleri, farklı ilçe ve köylerinde yaşayan toplamda 19 aileden; 67 kişinin burunlarından ve 31 ineğin meme uçlarından sürüntü örnekleri alınarak, bu örneklerde MRSA varlığının araştırılması hedeflenmiştir. Örnek verecek deneklerin seçiminde ailede süt veren bir inek olması ve aileden en az bir kişinin ineğe bakım vermesi ve katılımcıların antibiyotik kullanımı gibi çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsünün olmaması esas alınmıştır.

Toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA), hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) kadar tehdit oluşturmasa da son yıllarda toplumda antibiyotiklerin bilinçsiz şekilde tüketilmesi, yoğun bakımda yatan hasta sayısının artması, bağışıklık sisteminin baskılanmış kişilerin sayısında ki artış ve gıda sektöründe endüstriyel antibiyotik kullanımının artmasıyla birlikte TK-MRSA oranında bir artış oluşturmuştur (Alboy S., 2012). İlk MRSA suşunun tespitinden yarım asır geçmesine rağmen herhangi farklı bir tedavi şeklinin bulunmamış olması MRSA'nın dikkatleri üzerine çekmesine neden olmuştur. Ek olarak *S. aureus*'a direnç genlerinin aktarımı son yıllarda kullanılan glikopeptidlere (vankomisin ve teikoplanin) karşıda dirençli suşların ortaya çıkması çok ilaca dirençli suşları gündeme getirmiştir (Bagget HC ve ark. 2004; Shannin ve ark. 1999; Saravolatz LD ve ark. 1982).

Choi ve Ryu (1987), Dafwang ve ark. (1987), Johnstan (2000), Nazzari (2002), Kabir ve ark. (2004), Kaya ve ark. (2007), Şanlı ve ark. (2007), Blasco ve ark. (2007) ve Filazi (2009) yaptıkları çalışmalarda hayvanlarda antibiyotik direnç gelişimini izlemişlerdir. Endüstriyel gıda sektöründe ve hayvancılıkta kullanılan hayvanlarda iyi besi oluşturduğu ve hastalıklara karşı koruduğu için sıklıkla beslenmelerinde, içme sularında çevre değişikliklerinde ve hayvansal stress gibi birçok durumda antibiyotik kullanılmaktadır. İlaç kullanımına ara verilmeden hayvanın etinin kullanılması ya da yumurta, süt, peynir vb. ürünlerin direk piyasaya sürülmesi hayvanlarda ki antibiyotik kalıntılarının insanlara yayılmasına sebep olmaktadır (Demir, 2004; Tajick ve Shohreh, 2006; Pavlov, 2008; Tayar, 2010). Bu durum hem hayvanlarda hemde toplumda antibiyotik direncine sebep olmaktadır (Yıbar A ve Soyutemiz E., 2013). Visad (2006), Kools ve ark. (2008) yaptıkları bir çalışma dünyada yaklaşık 6051 ton veteriner ilaçlarının kullanıldığını söylemektedir. Ülkemizde de hayvanlarda kullanılan ilaçların %77'sini antibiyotikler oluşturmaktadır ve bu durum aslında hayvanlarda ve toplumdaki direnç

sorununu açıklamaktadır. Bu direnç sorunu tedavi masrafını oldukça arttırmaktadır (Duru, 2004).

MRSA taşıyıcılık oranı kişinin yaş, ırk, cinsiyet, antibiyotik kullanımı vb. birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir (Uzun- Şahin, 2013). Literatür de MRSA taşıyıcılığının 65 yaş ve üzerinde daha sık (%80) görülebildiği, çocuk ve yetişkinlerde yaşlılara oranla daha az (%20-40) görebileceği belirtilmiştir (Pastagia ve ark.,2012; Paul ve ark.,2010; Joklig ve ark.,1992; Koneman ve ark.,2006; Saravolatz ve ark.,1982 ve Casewell ve ark.,1986). Çalışmamızda MRSA tespit edilememiş; ancak 0-12 yaş arasında 5 (%45), 12-24 yaş arasında 1(%9), 24-40 yaş arasında 1 (%9), 40-65 yaş arasında 4 (%36) kişide *S. aureus* tespit edilmiş ve 65 yaş üzerimde ise *S. aureus*'a rastlanmamıştır. Örneklerde saptanan bu *S. aureus* suşlarının duyarlı olması sevindiricidir; ancak özellikle çocukluk yaş grubunda daha fazla saptanmış olması bu yaş grubunun uygunsuz antibiyotik kullanımında büyük risk taşıdığını göstermesi açısından önemlidir.

S. aureus stafilkoklar içindeki patojenite ve virülansının yüksekliği açısından en önemli bir tür olmasının yanında aynı zamanda da insan ve hayvanlarda normal flora elemanı olarak bulunmakta olup fırsatçı patojen olarak da karşımıza çıkmaktadır. *S. aureus* keşfinden bu zamana kadar kendisini etkisiz hale getirmek için kullanılan birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirmiştir. İlk olarak keşfedilen ve stafilkoklar üzerinden kullanılan penisiline günümüzde %90-%95 oranında direnç tespit edilmiştir. MRSA taşıyıcılık oranının giderek toplumda artması bunun yanında da Vankomisin Dirençli *S.aureus* (VRSA) ve Vankomisin İntermediate *S.aureus* (VISA)'ların ortaya çıkmaya başlaması bu bakterinin önemini daha da arttırmaktadır. Buna ek olarak hayvanlar ve insanlar arasında da geçişin olabileceği de belirtilmiştir. MRSA'nın insanlar ve hayvanlar arasında ki geçişinin tespitine yönelik Nassasra (2011) yapmış olduğu çalışmada 406 mastitli sığır örneğinde 118 MSSA ve 1 adet MRSA'nın görüldüğü, Lee ve ark. (2003) Kore Cumhuriyetinde yaptıkları çalışmada 15 mezbahane, 7 et tesisi, 58 yem deposu ve 11 gıda deposunda toplamda 894 örnekte 38 MRSA'nın görüldüğü, Farzana ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada 77 *S.aureus* içinde 8 adet MRSA'nın tespit edildiği, Kwon ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada 9055 örnekten 15 *mecA* geni bulunan şüpheli MRSA'nın görüldüğü, Turutoğlu ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada 103 *S.aureus* suşundan 18 adet MRSA tespit edildiği, Monecke ve ark. (2007) İsviçre ve Almanya'da yaptıkları çalışmada 128 örnekten 2 adet MRSA'nın görüldüğü, Spohr ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada 7 örnekten 4'nün MRSA olduğu ve Kumar ve ark. (2011) Hindistan'da yaptıkları çalışmada

sığırlardan alınan 195 örneğin 109’unda *S.aureus* üretildiğini, bununda 14 tanesinin MRSA olduğunu söylenmiştir.

MRSA taşıyıcılığının çevresel faktörlere göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (Poyraz, Öztop ve Özyazıcı, 2000). Bu nedenle çalışmamızda süt veren hayvan ve bakım veren kişilerde MRSA taşıyıcılığının tespitine yönelik yapılan incelemelerde ise farklı il, ilçe ve köylerden örnekler alınmış ancak örneklerimizin hiçbirinde MRSA tespit edilmemiştir. Ancak MRSA taraması yapılırken; Trabzon ilinde 7 inekten alınan örneklerden 1(%20) tanesinde MSSA ve 4 (%80) tane KNS ürettiği; Giresun ilinde ise 30 inekten alınan örneklerden 4 (%21) tanesinde MSSA ve 15 (%79) tanesinde KNS ürettiği görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda insanların burunlarından da alınan örneklerde de MRSA taraması yapılırken MSSA ve KNS’lere rastlanmıştır. Trabzon ilinde 25 kişiden alınan örneklerden 1 (%9)’inde MSSA ve 21 (%50)’inde KNS üremesi olduğu gözlemlenmiştir. Buna ek olarak Giresun ilinde topladığımız 42 insan ve 30 inekten alınan örneklerden 10 (%91) MSSA ve 42 (%50)’sinde KNS üremesi olduğu görülmüştür. Toplamda çalışmamızda 67 insan burun sürüntü örneği ve 31 süt hayvanının memelerinden alınan örneklerin incelenmesi sonucunda MRSA’ya rastlanılmamış olup 16 örnekte MSSA, 61 KNS tespit edilmiştir. Toplanan örneklerde MRSA bulunmaması sevindiricidir. Bunun yanında Trabzon ilinde 2 MSSA bulunmuş olmasına karşın Giresun ilinde 14 adet MSSA bulunmuştur. Bu durum bölgelere göre farklılığın bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Literatürde pek çok MRSA tespiti yapabilmiş çalışmanın yanı sıra çalışmamızda olduğu gibi alınan örneklerden MRSA saptanamadığına yönelikte bulgular da mevcuttur. Bu çalışmalardan Atlı (2007) yapmış olduğu bir çalışmada hastanede yatış yapan insanların burun sürüntü örneklerinden 42 âdetinde MSSA bulduğu, MRSA tespit edilemediği, Kart-Yaşar ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada 233 inek sütü örneklerin 106 MSSA tespit edildiği ancak MRSA’nın olmadığı, De Oliveira ve ark. (2000) 11 ülkede (Danimarka, İngiltere, Finlandiya, Almanya, İzlanda, İrlanda, Norveç, İsveç, İsviçre, Amerika Birleşik Devletleri ve Zimbabve) toplam 811 suş (hayvanlarve ürünleri) incelenmiş, hiçbir suşta MRSA’ya rastlanmadığını, Guerin- Faublee ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada “495 sığırlardan elde edilen *S.aureus* suşlarından 119 tane MSSA tespit edildiği fakat MRSA’nın bulunmadığını”, Nunes ve ark. (2007) Portekiz’de mastitli ineklerden yaptıkları çalışmada “61 örnekten 30 adet MSSA tespit edildiği; ancak MRSA bulunmadığını”, Wang ve ark. (2008) “Çin’e bağlı İç Moğolistan’da 12 farklı çiftlikten toplanan sığır, süt ve et gibi 72 farklı örnekler toplandığını ve MRSA’ya rastlanmadığını”,

Cui ve ark. (2009) “323 sığır ve süt örneklerin hiç MRSA’nın olmadığını”, Virgin ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada “509 süt rneği arasında hiç MRSA görülmediğini” ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda 67 insan ve 31 inekten alınan örnekler incelendiğinde 77 stafilokok ürediği bunlardan 16 tanesinin MSSA geri kalan 61 tanesinin KNS olduğu tespit edilmiş olup MRSA bulunamamıştır. MRSA saptanmamış olmasının nedenleri; ineklerde uygunsuz antibiyotik tedavisinin uygulanmaması, hayvaların bakımında hijyene gösterilen dikkat ve zen, hayvanların beslenme şekilleri, yanlarında kolonizasyon olan başka bir hayvanın olmaması ya da bakım veren kişilerde kolonizasyon olmamasından kaynaklı olabilir. Benzer şekilde insanlarda MRSA saptanmamasının sebepleri; bakım verdikleri hayvanlarda kolonizasyon olmamasından, ellerin yıkanarak sağım yapılmasından ve süt ve süt ürünlerinin gerekli kaynatma, soğutma ve bekletilmeden kullanılma gibi işlemlere dikkat edilmesinden kaynaklanabilir.

MRSA’nın saptanamamış olmasının bir diğer nedeni ise çalışmamızın bir kısıtlılığı olan örnekleme sayısının azlığı olabilir. Çalışmamızın yürütüldüğü Doğu Karadeniz Bölgesi temelinde tarımla geçinen bir blgemizdir. Hayvancılık ise nadiren yapılmaktadır. Çalışmamıza bu nedenle çok sayıda hayvanın bulunduğu hayvan çiftlikleri dâhil edilememiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda MRSA'nın tespit edilmemiş olması bizlere, MRSA enfeksiyonlarından korunmada, özellikle insanlar ve hayvanlar arasındaki bulaşma yollarının iyi bilinmesi, konuya yönelik bilgilendirilmelerin faaliyetlerinin sıklıkla yapılması, bilinçli beslenme biçimleri, antibiyotik kullanımının sınırlandırılmasının ve özellikle de koruyucu veteriner hekimlik faaliyetlerinin ne denli önemli olduğunu göstermiştir.

Hayvanlardan insanlara ve insanlardan da hayvanlara bulaşabilecek olan MRSA, ülkeler için büyük ekonomik kayıplara neden olabilecek ciddi bir tehdittir. Yapılacak olan topluma yönelik bilinçlendirme faaliyetleri, iyi tarım uygulamaları ve daha geniş popülasyonlara ulaşarak yapılacak olan çalışmaların bu alanda toplumda farkındalık yaratmak adına çok önemli olduğu düşüncesindeyiz.

7.KAYNAKÇA

- Alboy, S. (2012). *Staphylococcus aureus' un vankomisin ve metisiline karşı stres yanıtı*, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Edirne
- Alen, S., Koneman, E., Janda, W., Schreckenberger, P., Winn, W., Woods, G., & Procop, G. (2006). The gram positive cocci: Part 1: Staphylococci and related organism. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, **5**, 539-576.
- Atlı O. (2007) *Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotik duyarlılığının incelenmesi* Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi
- Ball, P. (1990). Emergent resistance to ciprofloxacin amongst *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: clinical significance and therapeutic approaches. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **26** (suppl_F), 165-179.
- Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, Bruden D, Martinez P, Butler JC (2004). *Community onset methicillin-resistant Staphylococcus aureus associated with antibiotic use and the Panton-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska*. *J Infect Dis*; **189**: 1565-73.
- Baird-Parker, A. C. (1963). A classification of micrococci and staphylococci based on physiological and biochemical tests. *Microbiology*, **30(3)**, 409-427.
- Bannerman, T. L. (2007). *Staphylococcus, Micrococcus and other catalase-positive cocci*. *Manual of clinical microbiology*, 390-411.
- Baptiste, K. E., Williams, K., Willams, N. J., Wattret, A., Clegg, P. D., Dawson, S., ... & Hart, C. A. (2005). Methicillin-resistant staphylococci in companion animals. *Emerging infectious diseases*, **11(12)**, 1942.
- Baş Öncül A., (2006). *Toplumda ve hastanede edinilmiş nazal stafilokok taşıyıcılığında risk faktörleri ve direnç durumlarının karşılaştırılması*, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Batı Kutlu, S. (2006). *Çeşitli klinik materyallerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında metisillin direnci ve E-test ile vankomisin MIC değerlerinin araştırılması*. Sağlık Bakanlığı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Bayhün, S. (2008). *Klinik ve gıda kaynaklı örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus' un antibiyotik dirençliliklerinin karşılaştırılması ve beta-laktamaz aktivitelerinin değerlendirilmesi*. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, (Basılmamış) Yüksek Lisans Tezi.
- Bekker, J. H. (1947). Studies on staphylococci. *Antonie van Leeuwenhoek*, **13(1)**, 63-66.
- Berger-Bächli, B.,& Rohrer, S. (2002). Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Archives of microbiology*, **178(3)**, 165-171.

- Betty, A. F., Daniel, F. S., Alice, S. W., & William, R. B. (2007). Bailey & Scott's diagnostic microbiology. *International edition, ed 12*, 187-214.
- Blasco C., Torres C., Pico Y., 2007. Progress in analysis of residual antibacterials in food. *Trends Anal. Chem.*, **26**, 895-913.
- Bremer, P.J., Fletcher, G.C. and Osborne, C. (2004), “Staphylococcus aureus”, New Zealand Institute for Crop & Food Research Limited, Private Bag 4704, Christchurch, **311**, 97-213
- Bochev, I., & Russenova, N. (2005). Resistance of Staphylococcus spp. strains isolated from goats with subclinical mastitis. *Bulgarian journal of veterinary medicine*, **8(2)**, 109-118.
- Casewell, M. W. (1986). The carrier state: methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother*, **18**, 1-12.
- Cengiz TA. (1999). Stapylococcus. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ed; Ustaçelebi. Ş. Güneş Kitabevi. S: 339-349.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2007). Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among dialysis patients--United States, 2005. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, **56(9)**, 197.
- Chambers, H. F. (1988). Methicillin-resistant staphylococci. *Clinical microbiology reviews*, **1(2)**, 173-186.
- Choi JH., Ryu KS., 1987. Responses of broilers to dietary zinc bacitracin at two different planes of nutrition. *Brit. Poult. Sci.*, **28**, 113-118.
- CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 11th ed. CLSI standard M07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- Cords, B. R., & Tatini, S. R. (1973). Applicability of Heat-Stable Deoxyribonuclease Assay for Assessment of Staphylococcal Growth and the Likely Presence of Enterotoxin in Cheese¹, 2. *Journal of dairy science*, **56(12)**, 1512-1519.
- Couto, N., Belas, A., Kadlec, K., Schwarz, S., & Pomba, C. (2015). Clonal diversity, virulence patterns and antimicrobial and biocide susceptibility among human, animal and environmental MRSA in Portugal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **70(9)**, 2483-2487.
- Cui, S., Li, J., Hu, C., Jin, S., Li, F., Guo, Y., ... & Ma, Y. (2009). Isolation and characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from swine and workers in China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **64(4)**, 680-683.
- Dantes, R., Mu, Y., Belflower, R., Aragon, D., Dumyati, G., Harrison, L. H., ... & Ray, S. M. (2013). Emerging infections program—active bacterial core surveillance MRSA surveillance investigators. National burden of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med*, **173(21)**, 1970-1978.

- Dafwang II., Cook ME., Sunde ML., 1987. Interaction of dietary antibiotic supplementation and stocking density on broiler chick performance and immune response. *Brit. Poult. Sci.*, **28**, 47- 55
- Demir C., 2004. Hayvansal gıdalardaki antibiyotik ve hormon kalıntılarının insan sağlığı üzerine olası etkileri ve yasal düzenlemeler. *Dünya Gıda Derg.*, 5, 52.
- Demirtürk, N. T, (2015). Antibiyotiklerde Direnç Sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **5 (2)**, 17-21 Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/kocatepetip/issue/17428/182536>. Erişim Tarihi:03.08.2018
- Devriese, L. A., Van Damme, L. R., & Fameree, L. (1972). Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, **19(7)**, 598-605.
- De Oliveira, A. P., Watts, J. L., Salmon, S. A., & Aarestrup, F. M. (2000). Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Europe and the United States. *Journal of Dairy Science*, **83(4)**, 855-862.
- Duru M., Şahin A., 2004. Türkiye’de sağlıklı ve güvenli hayvansal üretimin gerekliliği. *Hayv. Üret.*, 45, 36-41
- Dündar, V., Öztürk Dündar, D., (2002) Stafilokok İnfeksiyonları. *İnfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2*. Ed: Willke Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. S: 1507-1517
- Erdem, Z. (2011). *Metisilin dirençli Staphylococcus aureus suşlarının moleküler tiplendirmesi*, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Master's thesis
- Faires, M. C., Tater, K. C., & Weese, J. S. (2009). An investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in people and pets in the same household with an infected person or infected pet. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **235(5)**, 540-543.
- Ferreira, J. P., Anderson, K. L., Correa, M. T., Lyman, R., Ruffin, F., Reller, L. B., & Fowler Jr, V. G. (2011). Transmission of MRSA between companion animals and infected human patients presenting to outpatient medical care facilities. *PLoS One*, **6(11)**, e26978.
- FilaziA., 2009. Kanatlılarda akılcı antibakteriyel ilaç kullanımı. *Vet. Tav. Dern. Mekt. Ankara* **7, 3-8**.
- Forbes, B. A., Sahn, D. F., & Weissfeld, A. S. (2002). Diagnostic microbiology. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*, **11(1)**
- Foster, T. J.,& Höök, M. (1998). Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*, **6(12)**, 484-488..
- Garipçin, M.,& Şeker, E. (2013) *İnsanlarda Ve Hayvanlarda Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus (Mrsa) İnfeksiyonları*. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR* **11(1)**, 44-60

- Ghassan Issa AN., (2011) *Sütlerde Bulunan Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus'un Pcr Yöntemi İle Tespit Edilmesi Ve Scmec Tiplendirilmesi*, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul
- Greene, C., McDevitt, D., Francois, P., Vaudaux, P. E., Lew, D. P., & Poster, T. J. (1995). Adhesion properties of mutants of *Staphylococcus aureus* defective in fibronectin-binding proteins and studies on the expression of *fnb* genes. *Molecular microbiology*, **17(6)**, 1143-1152.
- Guérin-Faublée, V., Carret, G., & Houffschmitt, P. (2003). In vitro activity of 10 antimicrobial agents against bacteria isolated from cows with clinical mastitis. *Veterinary record*, **152(15)**, 466-470.
- Gündoğuş N., (2015) *Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen Metisiline Dirençli Staphylococcus Suşlarında E-Test İle Farklı Antibiyotik Mik Değerlerinin Araştırılması*, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Diyarbakır
- Hackbarth, C. J., Kocagoz, T., Kocagoz, S., & Chambers, H. F. (1995). Point mutations in *Staphylococcus aureus* PBP 2 gene affect penicillin-binding kinetics and are associated with resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **39(1)**, 103-106.
- Halkman AK. (2013) Gıda Mikrobiyolojisi II ders notları. Ankara Üniversitesi. Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü.
- Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., & Ito, T. (2001). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*, **9(10)**, 486-493.
- Hiramatsu, K., Ito, T., Tsubakishita, S., Sasaki, T., Takeuchi, F., Morimoto, Y., & Baba, T. (2013). Genomic basis for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infection & chemotherapy*, **45(2)**, 117-136.
- Huebner, MD, J., & Goldmann, MD, D. A. (1999). Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. *Annual review of medicine*, **50(1)**, 223-236.
- Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST (1994). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. In: Hensly w (ed.). *Characteristics Differentiating the Species and Subspecies of the Genus Staphylococcus*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 544-51.
- Iwatsuki, K., Yamasaki, O., Morizane, S., & Oono, T. (2006). Staphylococcal cutaneous infections: invasion, evasion and aggression. *Journal of dermatological science*, **42(3)**, 203-214.
- İnal, M. (2014). *Farklı süre ve sıcaklıklarda muhafaza edilen çiğ sütlerde koagülaz pozitif staphylococcus türlerinin dağılımı ve stafilokokal enterotoksin*, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Tez, Konya
- Johnston AM., 2000. HACCP and farm production. Ed., Brown M., HACCP in the meat industry. Woodhead publishing limited, Cambridge, 37- 43.

- Joklik, Wolfgang K; Zinsser, Hans, (1878-1940) Microbiology. 20th ed. / edited by Wolfgang K. Joklik [et al.]. Norwalk, Conn.: Appleton & Lange, c1992.NLM ID: 9113869 (401-416)
- Jönsson, K., Sığnäs, C., Müller, H. P., & Lindberg, M. (1991). Two different genes encode fibronectin binding proteins in *Staphylococcus aureus*: the complete nucleotide sequence and characterization of the second gene. *European Journal of Biochemistry*, **202**(3), 1041-1048.
- Kabir J., Umoh V., Audu-Okoh E., Umoh J., Kwaga J., 2004. Veterinary drug use in poultry farms and determination of antimicrobial drug residues in commercial eggs and slaughtered chicken in Kaduna State, Nigeria. *Food Cont.*,**15**, 99-105
- Karlıbaş, Z. (2012). *Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan üretilen staphylococcus aureus' lar için konak risk faktörlerinin s. aureus virulans faktörlerinden olan panton-valentine lökositin geninin araştırılması* Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi.
- Kaszanyitzky, É. J., Janosi, S. Z., Egyed, Z., Ágost, G., & Semjen, G. (2003). Antibiotic resistance of staphylococci from humans, food and different animal species according to data of the Hungarian resistance monitoring system in 2001. *Acta Veterinaria Hungarica*, **51**(4), 451-464.
- Kaya S., Piriñçi İ., Ünsal A., Karaer Z., Traş B., Bilgili A., Akar F. 2007. Veteriner Farmakoloji., Ankara, cilt:2; baskı: 4, Medisan Yayınevi, 737- 768.
- Kaynarca S, Türkyılmaz S (2010), *Sığır mastitislerinden izole edilen stafilocoklarda metisilin direnci ve slaym pozitifliği*. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **16**, 567-572.
- Kernodle, D. S., Classen, D. C., Burke, J. P., & Kaiser, A. B. (1990). Failure of cephalosporins to prevent *Staphylococcus aureus* surgical wound infections. *Jama*, **263**(7), 961-966.
- Kireççi, E. (2009). Evcil hayvanlarda MRSA taşıyıcılığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, **16**(4), 45-49.
- Koneman, E. W. (1997). The Gram-positive cocci. Part II: streptococci, enterococci, and streptococcus-like bacteria. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*, 577-649.
- Kumar, R., Yadav, B. R., & Singh, R. S. (2011). Antibiotic resistance and pathogenicity factors in *Staphylococcus aureus* isolated from mastitic Sahiwal cattle. *Journal of biosciences*, **36**(1), 175-188.
- Kwon, N. H., Park, K. T., Moon, J. S., Jung, W. K., Kim, S. H., Kim, J. M., ... & Park, Y. H. (2005). Staphylococcal cassette chromosome mec (SCC mec) characterization and molecular analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and novel SCC mec subtype IVg isolated from bovine milk in Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **56**(4), 624-632.

- Ladhani, S., Joannou, C. L., Lochrie, D. P., Evans, R. W., & Poston, S. M. (1999). Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded-skin syndrome. *Clinical microbiology reviews*, **12**(2), 224-242.
- Lee, J. H. (2003). Methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Applied and environmental microbiology*, **69**(11), 6489-6494.
- Leloğlu, N., (1999). Staphylococcus ve Staphylococcus infeksiyonları. Özel Mikrobiyoloji. ed: Arda, M., Aydın, N., Ilgaz, A., Minbay, A., Kahraman, M., İZGUR, M., Akay, Ö., Diker, S., Leloğlu, N. Medisan Yayınevi. 39-45
- Leonard, F. C., Abbott, Y., Rossney, A., Quinn, P. J., O'Mahony, R., & Markey, B. K. (2006). Papers & Articles. *The Veterinary record*, **158**, 155-159.
- Leonard, F. C., & Markey, B. K. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *The Veterinary Journal*, **175**(1), 27-36.
- Livermore, D. M. (1995). β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbial Rev* **8**: 557-584.
- Lodise, T. P., & McKinnon, P. S. (2005). Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, **52**(2), 113-122.
- Lowy, F. D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *New England journal of medicine*, **339**(8), 520-532.
- Martins, A., & de Lourdes RS Cunha, M. (2007). Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects. *Microbiology and immunology*, **51**(9), 787-795.
- Maza, M.L., Pezzlo, M.T., Baron, E., (1997) Color Atlas of Diagnostic Microbiology. Mosby year book inc. p: 32-39
- Misic, A. M., Davis, M. F., Tyldsley, A. S., Hodkinson, B. P., Tolomeo, P., Hu, B., ... & Grice, E. A. (2015). The shared microbiota of humans and companion animals as evaluated from *Staphylococcus* carriage sites. *Microbiome*, **3**(1), 2.
- Monecke, S., Kuhnert, P., Hotzel, H., Slickers, P., & Ehrlich, R. (2007). Microarray based study on virulence-associated genes and resistance determinants of *Staphylococcus aureus* isolates from cattle. *Veterinary microbiology*, **125**(1-2), 128-140.
- Moreillon, P., Que, Y., & Glauser, M. P. (2005). *Staphylococcus aureus*. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6a ed. Philadelphia: Churchill-Livingston, 2321-2351.
- Morgan, M. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **62**(6), 1181-1187.
- Murray, P. R., Baron, E. J., Jorgensen, J. H., Landry, M. L., & Pfaller, M. A. (2009). Klinik Mikrobiyoloji. *Atlas Kitapçılık*, **1077**, 390-412.

- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Çeviri: A. Başustaoğlu). Klinik Mikrobiyoloji (cilt 2). Ankara: Atlas Kitapçılık; 2007. s.392-411.
- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. (2002) *Staphylococcus and related organisms*. Mosby Inc. Louis, 202-216.
- Nunes, S. F., Bexiga, R., Cavaco, L. M., & Vilela, C. L. (2007). Antimicrobial susceptibility of Portuguese isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* in subclinical bovine mastitis. *Journal of dairy science*, **90(7)**, 3242-3246.
- Pastagia, M., Kleinman, L. C., de la Cruz, E. G. L., & Jenkins, S. G. (2012). Predicting risk for death from MRSA bacteremia. *Emerging infectious diseases*, **18(7)**, 1072.
- Paul, M., Kariv, G., Goldberg, E., Raskin, M., Shaked, H., Hazzan, R., & Leibovici, L. (2010). Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **65(12)**, 2658-2665.
- Pavlov A., Lashev L., Vachin I., Rusev V., 2008. Residues of antimicrobial drugs in chicken meat and offals. *Trakia J. Sci.*,**6**, 23-25.
- Peacock SJ. *Staphylococcus*. In Borriello SP, Murray PR, Funke G (eds). *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 10. Baskı. Hodder Arnold, London, United Kingdom, 771-832.
- Pereira SF, Henriques AO, Pinho MG, De Lencastre H. (2004), A Role Of Pbp 1 İn Cell Division Of *Staphylococcus Aureus*. *Journal Of Bacteriology*. **154(10)**, 310.
- Proctor, R. A., & Peters, G. (1998). Small Colony Variants İn *Staphylococcal İnfections: Diagnostic And Therapeutic İmplications*. *Clinical İnfectious Diseases*, **27(3)**, 419-422.
- Poyraz, Ö., Öztop, Y., & Özyazıcı, S. (2000). Kronik hastalığı olanlarda *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibakteriyellere duyarlılığın araştırılması. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **22(4)**, 201-6.
- Rich M, Roberts L. (2004), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from companion animals, *Vet Rec*. **154(10)**,310.
- Sancak, B. (2011). *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul*, **45(3)**, 565-76.
- Saravolatz, L. D., Markowitz, N., Arking, L., Pohlod, D., & Fisher, E. (1982). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Annals of Internal Medicine*, **96(1)**, 11-16.
- Seguin, J. C., Walker, R. D., Caron, J. P., Kloos, W. E., George, C. G., Hollis, R. J., ... & Pfaller, M. A. (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission. *Journal of clinical microbiology*, **37(5)**, 1459-1463.
- Shannin R, Johnson IL, Jamieson F, et al. (1999). *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in a child care center following a case of disease*. *Arch Pediatr Adolesc Med*; **153**: 864-8.

- Shukla, S. K. (2005). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its emerging virulence. *Clinical medicine & research*, **3(2)**, 57-60.
- Smith, T. C., & Pearson, N. (2011). The emergence of *Staphylococcus aureus* ST398. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, **11(4)**, 327-339.
- Spohr, M., Rau, J., Friedrich, A., Klittich, G., Fetsch, A., Guerra, B., ... & Tenhagen, B. A. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in three dairy herds in southwest Germany. *Zoonoses and Public Health*, **58(4)**, 252-261.
- Sohoni, A., Feeney, C., Lambert, L., & McCabe, R. (2013). A cluster of fulminant, fatal necrotizing community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonias. *American Journal of Critical Care*, **22(4)**, 364-367.
- Stryjewski, M. E., & Corey, G. R. (2014). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. *Clinical Infectious Diseases*, **58(suppl_1)**, S10-S19.
- Şanlı Y., 2007. Hayvansal üretimde yem ve ilaç kullanımından kaynaklanan olumsuz etmenler. In "Yemlerde Kalite Kontrolü ve Olumsuzlukları", Ed., H.T.C. Bülbül, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Konya İl Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü, Konya, 83-148.
- Thorberg, B. M. (2008). *Coagulase-negative staphylococci in bovine sub-clinical mastitis* (Vol. 2). Uppsala: Sveriges lantbruksuniv.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>
- Tiwari, H. K., & Sen, M. R. (2006). Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infectious diseases*, **6(1)**, 156
- Turaç Biçer A.(2009) *Hastane izolatu s.aureus ve koagülaz negatif stafilokok suşlarında metisilin direncinin farklı yönlerle araştırılması*. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi
- Turutoglu, H., Ercelik, S., & Ozturk, D. (2006). Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci isolated from bovine mastitis. *Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy*, **50(1)**, 41-45.
- Tünger, A. (2004). *Staphylococcus aureus: Mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji*. Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, 1st edn. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 9-22.
- Uhlemann, A. C., Otto, M., Lowy, F. D., & DeLeo, F. R. (2014). Evolution of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection, genetics and evolution*, **21**, 563-574.
- Ünal, S. (2004). *Staphylococcus aureus: Direnç mekanizmaları. İçinde" Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (yazarlar). Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 23-38.*
- Ünal, S., Akhan, S.A., (1996) *Stafilokok İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları Ed: WillkeTopçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M. Nobel Tıp Kitabevleri. s: 773-780*

- Ünal, N., & İstanbulluoğlu, E. (2009). İnsan ve sığır kökenli *Staphylococcus aureus* izolatlarının fenotipik ve genotipik özelliklerinin araştırılması. *Ankara Ün. Vet. Fak. Derg*, **56**, 119-126.
- Vahaboğlu, H. (2004). Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology Special Topics*, **2(2)**, 92-96.
- Vaudaux, P., Pittet, D., Haeberli, A., Lerch, P. G., Morgenthaler, J. J., Proctor, R. A., ... & Lew, D. P. (1993). Fibronectin is more active than fibrin or fibrinogen in promoting *Staphylococcus aureus* adherence to inserted intravascular catheters. *Journal of Infectious Diseases*, **167(3)**, 633-641.
- Virgin, J. E., Van Slyke, T. M., Lombard, J. E., & Zadoks, R. N. (2009). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* detection in US bulk tank milk. *Journal of dairy science*, **92(10)**, 4988-4991.
- Vos, P., Garrity, G., Jones, D., Krieg, N. R., Ludwig, W., Rainey, F. A., ... & Whitman, W. B. (Eds.). (2009). *Bergey's manual of systematic bacteriology: Volume 2: The Firmicutes* (Vol. 2). Springer Science & Business Media, 392.
- Vural, A., Afşar, İ., Kurultay, N., & Demirci, M. (2011). *Staphylococcus Aureus*'da Metisilin Direncinin Saptanmasında Disk Difüzyon, Oksasilin Agar Tarama, Mikrodilüsyon Ve Pbp2a Lateks Aglutinasyon Testlerinin Karşılaştırılması. *Ankem Derg*, **25(3)**, 145-149.
- Wang, Y., Wu, C. M., Lu, L. M., Ren, G. W. N., Cao, X. Y., & Shen, J. Z. (2008). Macrolide-lincosamide-resistant phenotypes and genotypes of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine clinical mastitis. *Veterinary microbiology*, **130(1-2)**, 118-125.
- Winn WC, Jr, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL. 2006. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Lippincott, Philadelphia, PA.
- Yaşar, K. K., Bilir, Y. A., Pehlivanoglu, F., Gürsoy, S., & Şengöz, G. (2011). Stafilocok Suşlarında Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B (Mlsb) Direnç Fenotipi. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*, **49(3)**, 102-104.
- Yavari, S. A., (1992). *Çeşitli kaynaklardan izole edilen stafilocok suşlarının koagülaz özelliğinin tavşan ve insan plazması ile denenmesi ve aynı suşların penisilinaz aktivitesi ile metisilin dirençlilik oranı*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Url-1 :<https://picturelights.club/galleries/colony-morphology-blood-agar-mrsa.html> (Erişim Tarihi, 03.08.2018)
- Url-2:<https://microbeonline.com/mannitol-salt-agar-msa-composition-uses-and-colony-characteristics/> (Erişim Tarihi 03.08.2018)
- Url-3: <http://www.biyologlar.com/gram-boyama> url-3 (Erişim Tarihi: 03.08.2018)
- Url-4: https://www.researchgate.net/publication/274080438_microbiological_quality_of_sl_aughterhouses_and_antibiotic_susceptibility_pattern_of_some_isolates/figures?lo=1

Url-5:(<https://microbiologyinfo.com/coagulase-test-principal-procedure-types-interpretation-and-examples/>) (Erişim Tarihi: 03.08.2018)

Url-6:

http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller/Mikroorganizmaların%20Özellikleri.pdf (Erişim Tarihi: 03.08.2018)



EKLER

EKLER	Sayfa
EK – 1 Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu	68-69



EK - 1**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

HAYVAN BAKIMINI YAPAN KİŞİNİN VE HAYVANININ BİLGİLERİ							
Adı		Telefon	Yaşı		Kan Grubu		
Soyadı							
Yaşadığı	İli	İlçesi	Mahalle Köy				
Yer							
Kaç yıldır büyük baş hayvan bakıyor		Kaç tane büyük baş hayvan bakıyor					
Kaç yıldır aynı hayvanı bakıyor		Farklı hayvan besliyor mu?		K. baş	Tavuk	Kedi	Köpek
Hayvan kontrollerinin sıklığı							
Hayvanın kullandığı ilaç var mı?							
Hayvanın en son hastalandığı zaman		Dönem (kış / yaz)					
Hayvan en son ne zaman ilaç kullandı Ne için							
Hayvanın memelerinde hiç yara oluştu mu?		Hayvanın otlatılma sıklığı					
Hayvanın yaz dönemi besinleri							
Hayvanın kış dönemi besinleri							
KİŞİ HAKKINDA DİĞER BİLGİLER							
Sürekli kullandığı ilaç var mı?							
En son ne zaman ilaç kullandı, ne için ve mümkünse ismi							
En son ne zaman hastalandığı ve ne olduğu							
En son ne zaman hastaneye gittiği, hangi bölüm olduğu							
Varsa en son hastanede yatma zamanı ve ne kadar kaldığı							
Hastane yatışında çıktıktan sonra tekrar hastalandı mı?							
Süt ve süt ürünlerinin tüketim sıklığı							
Et ve et ürünlerini tüketim sıklığı							
Notlar (Ailede sıkça hasta olan birisi, hastanede çalışan birisi var mı?)							

TARİH: 30.06.2016

EK – 1 Devam

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

- 1- Giresun Bölgesinde Süt Hayvancılığı ile Uğraşan Kişilerde Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus taşıyıcılık oranı.
- 2- Bu araştırma projesi Giresun Üniversitesi BAP tarafından desteklenmektedir. BAP numarası: SAĞ-BAP-C-160317-13
- 3- Gönüllülere tek işlem uygulanacak olup örnek alım sonrasında herhangi bir işlem uygulanmayacaktır.
- 4- Gönüllülerin burun deliklerinde ve bakım verilen hayvanların meme uçlarından transport besiyeri ile sürüntü örneği alınacak olup herhangi bir invaziv işlem yapılmayacaktır.
- 5- Gönüllülerden toplanana örnekler laboratuvarda ekimleri yapıp katalaz ve koagülaz testlerine tabi tutulup son olarak antibiyotik direnci için antibiyotik diski ve gradient testi yapılacaktır.
- 6- Gönüllülerden sadece sürüntü örneği alınacak olup herhangi bir rahatsızlık veya alerjik bir reaksiyon oluşturacak durum söz konusu değildir.
- 7- Araştırma sonucunda laboratuvar testlerinin sonuçları hakkında kişilere bilgi verilecek olup MRSA tespiti yapıldığı durumlarda kişiler hastanelerde veya veterinerlere yönlendirilecektir.
- 8- Kişilerin herhangi bir masrafı olmayacaktır. Araştırmacı gönüllülerin buldukları yerlere gidip örnek alımı yapacaktır.
- 9- Gönüllü istediği her zaman çalışmadan çıkma hakkına sahip olup bunun için herhangi bir ücret talebi olmayacaktır.
- 10- Gönüllülerin bilgi formları saklı kalacaktır. Araştırma sunumunda ve tez kısmında Kişi-1, İnek-1 gibi bahsedilecek olup Giresun Üniversitesi Etik Kurulu ve Giresun Üniversitesi, gönüllü ve kanuni varisi bilgileri gizli tutmak kaydıyla formlarını görebilir.
- 11- Gönüllüden tek örnek alınacak olup sonrasında herhangi başka bir örnek ve/veya ek işlem tabi yapılmayacaktır.
- 12- Klinik Araştırmalarda Biyolojik Materyal Yönetimi Kılavuzu'nun 3. bölüm 11. Maddesine göre alınan örnekler araştırma dışında ve/veya kontrol suşu dışında kullanılmayacak olup belirli periyodlarla suşlar çözülüp tekrar dondurulacaklardır.
- 13- Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz'un 5.4.8.1'de belirtilen "Doğumdan 3 yaşına kadar olan çocuklar: Bu yaş grubunda çocuğun rızasının veya olurunun alınması olanaklı değildir, araştırmanın anlaşılması beklenmemelidir." Aynı kanunun 5.4.7 ye göre araştırmanın herhangi bir zararı olmayacağı, alerjik reaksiyon oluşturmayacağı varislerine bilgi olarak verilir varisler kabul ederse örnek alımı yapılır.
- 14- 13. Maddede belirtilen durumlarda 0-3 yaş arası örnek alımında bebek rahatsızlık duyarsa (gıdıklanma vb.) örnek alımı durdurulacaktır.
- 15- Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz'un 5.4.8.2'ye göre anlayabilecek durumlarda iseler varislerinden izin alındıktan sonra, çocuklara da yapılacak işlemler anlatılacak çocuk kabul etmezse örnek alınmayacaktır. Hem velilerden hem de çocuklardan imza alınacaktır.
- 16- Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz'un 5.4.8.3'ye göre ergen grupta yer aldığından madde 15'teki işlevler aynı şekilde yürütülecektir.
- 17- Gönüllü olarak burada yazanları kabul ettiğimi beyan ederim. Araştırmanın kendi üzerimde ve/veya hayvan üzerinde bir etki oluşturmayacağı söylenmiş olup bu konu hakkında da bilgilendirdiğimi beyan ederim.

Gönüllü Adı Soyadı	Çocuk Adı Soyadı	Tanımlı Adı Soyadı	Araştırmacı Adı Soyadı
İmzası	İmzası	İmzası	İmzası

TARİH: 30.06.2016

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gökçe GÜNTEPE
Doğum Yeri/Tari: Trabzon / 1985
Yabancı Dili: İngilizce
E-mail: gokce.guntepe@saglik.gov.tr
İletişim Bilgileri: 0 50796767 58

Derece	Bölüm/ Program	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Yıl
Y. Lisans	Tıbbi Mikrobiyoloji Tezli Ortak Yüksek Lisans Programı	Giresun Üniversitesi ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi	2018
Lisans	Biyoloji Bölümü	Kars / Kafkas Üniversitesi	2014
Lise	Vakfıkebir Lisesi/Sayısal	Trabzon / Vakfıkebir Lisesi	2002

İş Deneyimi:

Görev	Görev Yeri	Yıl
Biyolog / İSG Uzmanı	Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dev am
Biyolog / İSG Uzmanı	Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2016
Biyolog	Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2014
Büro Memuru	Trabzon Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakfı	2014
Anketör	Türkiye İstatistik Kurumu	2011

Yayınlar

1.Uzunoglu, E.,Şahin, A. M., Avcı, E., Kutlu, H., &**Guntepe, G.** (2017). Can HBsAg Be Used as a Viral Replication Marker in Chronic Hepatitis B Patients?. *Viral Hepatitis Journal*, **23(2)**, 55-59.

