



**METİSİLİN DİRENÇLİ *Staphylococcus aureus* (MRSA)'LARDA
DAPTOMİSİN VE LİNEZOLİD DİRENCİCİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Süleyman MANGAL

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Merih ŞİMŞEK**

Tez No: 2019-013

2019 – AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

METİSİLİN DİRENÇLİ
Staphylococcus aureus (MRSA)'LARDA
DAPTOMİSİN VE LİNEZOLİD DİRENCİCİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Süleyman MANGAL

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Merih ŞİMŞEK

Tez No: 2019-013

2019 – AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri üyeleri
tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/05/2019

Dr.Öğr.Üyesi Merih ŞİMSEK
Jüri Başkanı

Doç.Dr.Beytullah KENAR
Üye

Doç.Dr.Esra ŞEKER
Üye

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Süleyman MANGAL'ın
"Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'larda Daptomisin ve Linezolid
Direncinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı tezi .../.../2019 günü saat
..... 'de Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri
uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özal ÖZCAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, akademik olarak örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, yapmak istediğim çalışmalarım ve fikirlerimi her zaman destekleyen, beni motive eden, tecrübelerinden faydalanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli danışmanım Sayın Dr.Öğr.Üyesi Merih ŞİMŞEK'e teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Eğitimim boyunca fedakârlıklarını ve katkılarını benden bir an olsun esirgemeyen, bilimsel birikimlerini benimle paylaşan Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin değerli hocalarına, Arş.Gör.Dr.Hayriye TOKAY'a, Arş.Gör.Dr. Ramazan KÖKLÜ'ye, Arş.Gör.Dr.Onur TÜRKYILMAZ'a ve Arş.Gör.Cengiz DEMİR'e,

Eğitimim boyunca her türlü birlik ve beraberlikle, sabır ve neşe ile beraberce çalıştığımız değerli öğrenci arkadaşlarım Yasir Necmeddin ÜYÜMEZ'e, Buse CUNDA USTA'ya, Özlem ALBAYRAK'a, Gül ÖZHELVACI'ya ve Hatice ÇINAR'a,

Manevi yönden desteklerini daima hissettiğim Tıp Fakültesi Hastanesi'nin değerli personelleri Alparslan ARSLAN'a, Savaş ASLAN'a, Barış BİNGÜL'e, Rukiye YETER'e ve Ercan KAHYA'ya, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Öğr.Gör. Davut ÇUFALI'ya,

Eğitimim için her türlü imkânı sağlayan ve mensubu olmaktan onur duyduğum Jandarma Teşkilatı'na,

Hayatın içindeki zorlukları fedakârlık ve sabırla benim için kolaylaştıran, her zaman yanımda olan, beni her konuda destekleyip bu günlere gelmemde büyük payları olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen babam Yusuf MANGAL, annem Asıya MANGAL ve ablam Dilek MANGAL'a teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Tablolar	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Stafilokok Türleri ve Genel Özellikleri	2
1.2. Tarihçe	3
1.3. Sınıflandırma	4
1.4. Üreme, Kültür, Morfoloji, Boyanma ve Biyokimyasal Özellikleri	6
1.5. Virulans Faktörleri	7
1.5.1. Enzimler	7
1.5.1.1. Katalaz	7
1.5.1.2. Koagülaz	7
1.5.1.3. Lipaz	8
1.5.1.4. Hiyalüronidaz	8
1.5.1.5. DNaz	8
1.5.1.6. Penisilinaz (β -Laktamaz)	9
1.5.1.7. Fibrinolizin (Stafilokinaz)	9
1.5.1.8. Fosfatidilinozitol – Spesifik Fosfolipaz C	10
1.5.2. Toksinler	10
1.5.2.1. Stolitik Toksinler	10
1.5.2.1.1. Alfa Toksin	10
1.5.2.1.2. Beta Toksin	11
1.5.2.1.3. Gama Toksin	11
1.5.2.1.4. Delta Toksin	11
1.5.2.2. Lökosidin	12
1.5.2.3. Enterotoksinler	12

1.5.2.4. Eksfoliyatif Toksin	12
1.5.2.5. Toksik Şok Sendrom Toksin	13
1.5.3. Teikoik Asit	13
1.5.4. Protein a	14
1.5.5. Kapsül	14
1.5.6. Slime Faktör	15
1.6. <i>S.aureus</i> İnfeksiyonları	15
1.6.1. Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları	15
1.6.2. Toksinlere Bağlı Ortaya Çıkan İnfeksiyonlar	17
1.6.3. Stafilokokların Yayılımı İle Ortaya Çıkan İnfeksiyonlar	18
1.6.4. Organ İnfeksiyonları	19
1.7. Antibiyotik Direnci	19
1.7.1. Stafilokoklarda Glikopeptid Dışı Antibiyotiklere Karşı Direnç	19
1.7.1.1. β -Laktamlara Direnç	19
1.7.1.2. Aminoglikozidlere Karşı Direnç	20
1.7.1.3. Kloramfenikol Direnci	21
1.7.1.4. Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin B (MLSB) Direnci	21
1.7.1.5. Tetrasiklin Direnci	22
1.7.1.6. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç	22
1.7.1.7. Rifampin Direnci	23
1.7.2. Metisilin Direnci	23
1.7.3. Glikopeptid Direnci	24
1.7.4. Oksazolidinon Direnci (Linezolid-Eperozolid)	26
1.7.5. Streptogramin Direnci (Kinopristin/Dalfopristin)	27
1.7.6. Daptomisin Direnci	28
1.8. MRSA'nın Klinikte Önemi	28
1.9. MRSA Tedavisi	29
1.10. MRSA Epidemiyolojisi	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1. Bakteri izolatları	32
2.2. Tanımlama	32
2.2.1. Kanlı Agara Ekim	33

2.2.2. Katalaz Testi	34
2.2.3. Koagülaz Testi	34
2.2.4. Metisilin Direnci	35
2.3. Antibiyotik Direnci	35
2.4. Değerlendirme	40
3. BULGULAR	41
3.1. MRSA'nın Diğer Etkenlere Göre Durumu	41
3.2. MRSA'nın Kliniklere Göre Durumu	42
3.3. MRSA'nın Klinik Materyale Göre Durumu	43
3.4. MRSA'nın Cinsiyete Göre Durumu	45
3.5. MRSA'nın Linezolid ve Daptomisin Antibiyotiklerine Direnç Durumu ...	46
4. TARTIŞMA	47
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
ÖZET	52
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

23S	Bakteri ribozomunun alt birimi
30S	Prokaryotlarda ribozomun bir alt birimi
50S	Prokaryotlarda ribozomun bir alt birimi
70S	Bakteri ribozomunun alt birimi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
<i>blaZ</i>	Gram pozitif koklarda β -laktamaz üretiminden sorumlu gen
C3b	Kompleman sisteminde bir madde
Ca	Kalsiyum
CAMP	Christie, Atkins, and Munch-Peterseon isimli araştırmacıların baş harflerinden oluşun bir test ismi
<i>ccr</i>	Kaset Kromozom Rekombinaz geni
CLSI	(Clinical and Laboratory Standards Institute) Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CO ₂	Karbondioksit
CRF	Coagulase Reaction Factor (Koagülaz Reaksiyon Faktör)
DNA	Deoksiribonükleikasit
DNaz	Deoksiribonükleaz enzimi
<i>erm</i>	Eritromisin direnç geni
EUCAST	Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Komitesi
Fc	Fragment of Crystallisable (Antikora ait bir bölge)
FTR	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit (Oksijenli Su)
IgA	İmmunglobulin A antikoru
IgG	İmmunglobulin G antikoru
IgM	İmmunglobulin M antikoru
IL-1	İnterlökin – 1
K	Potasyum
KBB	Kulak Burun Boğaz
kDa	Kilodalton (Bir Ölçü Birimi)

KKA	Koyun Kanlı Agar
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
<i>mecA</i>	Metisilin direnç geni
MİK	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MLSB	Makrolidler, Linkozamidler ve Streptogramin B
MRSA	Metisiline Derinçli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSA	Mannitol Salt Agar
MSSA	Metisiline Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
NaCl	Sodyum Klorür
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyon
pH	Power of Hydrogen (Hidrojen Gücü)
RNA	Ribonükleikasıit
rRNA	Ribozomal Ribonükleikasıit
SCC	Stafilokokal Kaset Kromozomu
TSST	Toksik Şok Sendromu Toksini
<i>vanA</i>	Vankomisin Direnç Geni
VISA	Vankomisin Orta Duyarlı <i>S.aureus</i>
VITEK	Mikrobiyal Tanımlamada Otomotize Cihaz
VRSA	Vankomisin Dirençli <i>S.aureus</i>
YB	Yoğun Bakım
YDYB	Yeni Doğan Yoğun Bakım

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kanlı agarda <i>S.aureus</i> Bakterisinin Yaptığı β Hemoliz	33
Şekil 2.2. <i>S.aureus</i> Tanısında Kullanılan Koagülaz Leteks Kiti	34
Şekil 2.3. EUCAST'a Göre Oksasilinin <i>S.aureus</i> 'larda Durumu	36
Şekil 2.4. EUCAST'a Göre Oksasilinin MRSA'larda Durumu	37
Şekil 2.5. EUCAST'a Göre Vankomisinin <i>S.aureus</i> 'larda Durumu	37
Şekil 2.6. EUCAST'a Göre Vankomisinin MRSA'larda Durumu	38
Şekil 2.7. EUCAST'a Göre Linezolidin <i>S.aureus</i> 'larda Durumu	38
Şekil 2.8. EUCAST'a Göre Linezolidin MRSA'larda Durumu	39
Şekil 2.9. EUCAST'a Göre Daptomisinin <i>S.aureus</i> 'larda Durumu	39
Şekil 2.10. EUCAST'a Göre Daptomisinin MRSA'larda Durumu	40
Şekil 3.1. MRSA'nın Diğer Etkenlere Göre Durumu	41
Şekil 3.2. MRSA'nın Kliniklere Göre Dağılımı	42
Şekil 3.3. MRSA'nın Klinik Materyale Göre Dağılımı	44
Şekil 3.4. MRSA'nın Cinsiyete Göre Dağılımı	45
Şekil 3.5. MRSA'nın Daptomisin ve Linezolid Antibiyotiklerine Direnç Durumları	46
Şekil 4.1. 2011 Yılında Çelikbilek ve arkadaşlarının MRSA Suşlarında kullan - dıkları Daptomisin ve Linezolid MİK dağılımları	49

TABLÖLAR

Tablo 1.1. <i>S.aureus</i> Bakterisinin CLSI Kriterlerine Göre Vankomisin MİK Değerleri	25
Tablo 1.2. MRSA Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler	29
Tablo 1.3. Avrupa Ülkelerinde MRSA Oranı	31
Tablo 2.1. CLSI Tarafından Önerilin <i>S.aureus</i> Suşları İçin Oksasilin, Linezolid ve Daptomisin Antibiyotiklerinde Disk Döfözyon Zonları ve MİK Değerleri	36
Tablo 3.1. MRSA'nın Kliniklere Göre Dağılımı	43
Tablo 3.2. MRSA'nın Klinik Materyale Göre Dağılımı	44
Tablo 3.3. MRSA'nın Cinsiyete Göre Dağılımı	45
Tablo 3.4. MRSA'nın Daptomisin ve Linezolid Antibiyotiklerine Direnç Durumları	46

1. GİRİŞ

Hastane kökenli ve de toplum kökenli en önemli infeksiyon etkenlerinden biri de bilinmektedir ki *Staphylococcus aureus* bakterisidir. Ciddi infeksiyonlara neden olan bu bakteri, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına, bakteriyemiye, solunum sistemi infeksiyonlarına, üriner infeksiyonlara neden olmaktadır (Bannerman, 2003).

Penisilin antibiyotiğinin bulunması ile ve de kullanıma sunulmasıyla beraber önemli stafilokok infeksiyonlarının kontrolü sağlanmıştır. 1940 senesinde ise penisilinaz enziminin üretimi bu bakterilerde gözlemlenmiştir. 1961 yılında da stafilokoklarda metisilin antibiyotik direnci gözlemlendiği bilinmektedir. İlerleyen zamanlarda da MRSA (Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*) bakterilerinde multiple antibiyotik direnci görülmüştür (Çetinkaya, 2000).

MRSA infeksiyonlarında uzun yıllar vankomisin antibiyotiği başarılı bir şekilde kullanılmıştır. 1996 senesinde ise ilk defa vankomisine orta duyarlılık gözlenmiştir. Bir yıl sonra da Japonya'da ilk vankomisin dirençli *S.aureus*'un heterojen izolatu tanıtılmıştır (Sancak, 2007).

MRSA suşları bilinmektedir ki bütün β -laktam grubu antibiyotiklere dirençlidir. Aminoglikozid, tetrasiklin, linkozamid, kinolon gibi antibiyotiklere de direnç gösterirler. Son yıllarda glikopeptidlere de direnç geliştiği görülmektedir. Dolayısıyla daptomisin, linezolid, tigesiklin gibi antibiyotiklerin de tedavide kullanımı başlamıştır. Görülmektedir ki *S.aureus* bakterisi kazanmış olduğu dirençler ile yeni yeni birçok antibiyotik arayışına götürmektedir. Biz de bu çalışmamızda, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2012/2015 yılları arasında görülen MRSA suşlarının daptomisin ve linezolid antibiyotiklerine olan direnç durumlarını retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçladık.

1.1. Stafilokok Türleri ve Genel Özellikleri

Stafilokok türü bakteriler, *Staphylococcaceae* familyası üyesi olup, yapı itibariyle gram pozitif bakterilerdir. Sporları olmayıp, hareketsiz, genel olarak çoğunlukla kapsülleri yoktur. Çoğunlukla fakültatif anaerob bakterilerdir ve mannitolü fermente edebilirler. Koyun kanlı agar, triptik soy agar, nutrient agar ya da beyin kalp infüzyon agarda üretilen stafilokok türlerinin geneli 24 saatte 1 ila 3 mm çaplı koloni meydana getirirler. (Bannerman, 2003). %5 Koyun kanlı agara ekildiklerinde β hemoliz özelliğini gösterirler ve sarı pigment oluştururlar. Bu bakteriler ayrıca, katalaz, koagülaz ve deoksiribonükleaz pozitif özelliktedirler (Kloos et al., 1975).

Mikroskopta incelendiklerinde, göstermiş oldukları görünüm itibariyle tek tek, üzüm salkımı görünümü veya kısa kısa zincirler şeklinde tanınırlar (Bilgehan, 2004). Kromozomlarında ise çeşitli antibiyotiklere göstermiş oldukları direnci ve virulanslarından sorumlu olan genleri barındırabilmektedirler (Ustaçelebi, 1999).

Hücre duvarları incelendiğinde; yapısal olarak ihtiva ettikleri peptidoglikanı sentezleyebilmeleri için gerekli olan monomerik komponentlerin, hücrenin içinde sentezlenmesi gerekmektedir. Sitoplazmik membranlarında bulunan lipid maddesinin, birtakım taşıyıcılar vasıtasıyla hücrenin dışına taşınması ve daha sonra da penisilin bağlayan proteinin (PBP), yeni sentezlenmiş olan peptidoglikan maddesini *S.aureus* bakterisinin daha önceden sentezlenmiş olan peptidoglikana bağlarlar (Hiramatsu, 2001).

Ayrıca, bakterinin konak dokularında kolonize olabilmelerini sağlayan bir takım yüzey proteinleri vardır ki bunlar clumping faktör, protein A, kollajen, elastin ve fibronektin bağlayan proteinlerdir (Tünger, 2004).

Stafilokok bakterileri doğada yaygın olarak bulunabilmektedirler. Özellikle deri ve mukozalarda rastlanırlar. Vücudumuzun normal florasında da yaşamalarına

karşılık, fırsatını buldukları anda hayatı önemli ölçüde tehdit edebilen ciddi klinik tablolara neden olmaktadır (Winn et al., 2006). *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* ve *Staphylococcus epidermidis* bakterileri en sık karşılaşılan infeksiyon etkenleridir (Brooks et al., 2004).

S.aureus, burun mukozasında kolonize olabilen bir bakteridir. *S.epidermidis* bakterisi ise burun, aksiler ve ayak parmaklarında, derinin diğer bölgelerinde yaşamaya meyillidir. *S.saprophyticus* bakterisi de, deriden ziyade ürogenital mukoza epiteline tutunma özelliğinden dolayı sıklıkla bu bölgelerde kolonize olurlar. (Şimşek, 2012).

1.2. Tarihçe

1878 yılında stafilokok bakterilerini ilk kez Robert Koch isimli bilim adamı, ışık mikroskopunda tanımlamıştır. Bir İskoç cerrah olan Alexander Ogston ise, 1880 senesinde bu canlıların, septisemi ve süpüratif inflamasyona neden olabileceğini bildirerek patojenitesinden bahsetmiştir. Bu bakterilere *Staphylococcus* yani “üzüm salkımı” adını vermiştir ki bunu da üremeleri esnasında üzüm salkımına benzeyen görünüm oluşturdıklarından dolayı bu şekilde adlandırmıştır. Yine aynı dönemde Pasteur, bu mikroorganizmaları sıvı besiyerinde üretmiştir. 1884 yılında ise Rosenbach isimli bilim adamı, ilk defa insanlardan izole ettiği stafilokokların saf kültürünü üretmiştir. Ayrıca karakteristik özelliklerini incelemiştir. Sarı renkli koloni oluşturanlarına *Staphylococcus aureus*, beyaz renkli koloni oluşturanlarına da *Staphylococcus albus* ismi verilmiştir (Peacock, 2005).

1930 yıllarının başında ise ilk kez *Staphylococcus aureus* bakterilerinde antibiyotik direnci görülmüştür ve bu direnç, o yıllarda kullanılmaya başlanan sülfonamid grubu antibiyotiklerden ve şuan günümüzde de kullanılan linezolid ve daptomisin gibi yeni antibiyotiklere kadar devam etmektedir (Sancak, 2012).

Kirby, ilk defa 1944 senesinde penisilinaz üreten stafilocoklardan bahsetmiştir. Toplumdan ve hastanelerden izole edilen suşların %80'den fazlasının 1960'ların sonlarında metisilin, oksasilin, nafsilin gibi penisilinlere dirençli hale geldiği bildirilmiştir (Ünal, 2003). Metisilin 1959 yılında klinikte kullanıma girmiş olup, İngiltere'de de 1961 yılında, ilk kez metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* gözlemlenmiştir (Kutlu, 2006).

1980'li yıllarda hastane kaynaklı epidemik MRSA suşları görülmeye başlanmıştır (Duckwort et al., 1988). Günümüzde de MRSA bakterilerinde, glikopeptidlere karşı MİK değerlerindeki artıştan da söz edildiği görülmektedir (Öksüz ve Gürler, 2009).

2000 yılında kullanıma sunulan ve yeni bir antibiyotik olan linezolidde karşı ilk direnç 2001 yılında görülmüştür (Tsiodral et al., 2001). 2002 yılında ise ABD'de 40 yaşındaki bir erkek hastadan izole edilen bir suşta da ilk kez vankomisine direnç gözlemlenmiştir (Diler, 2016).

1.3. Sınıflandırma

Staphylococcaceae familyası üyeleri olarak daha önceleri bildirilen *Micrococcus*, *Planococcus* ve *Stomacoccus* cinsleri ile beraber *Staphylococcus* cinsi bakteriler de bu familyanın birer üyesi olarak tanıtılmışlardır (Tünger, 2004). Ancak moleküler tekniklerin zamanla gelişmesi sonucu, yapılan genetik çalışmalar ve kemotaksonomik analizler sonrasında bu canlıların farklılıkları gözlemlenmiş ve dolayısıyla bu farklılıklar *Staphylococcus* bakterilerinin bu familyadan bağımsız olarak farklı tek bir ailede tanımlanmalarının gerektiği anlaşılmıştır (Koneman et al., 2005).

2000 yılında Bergey's Manual of Systematic Bacteriology'nin baskısında stafilokoklardan şu şekilde bahsedilmektedir:

Şube: *Firmicutes*,

Sınıf: *Bacilli*

Takım: *Bacillales*

Aile: *Staphylococcaceae*, ve bu aile içinde Genus I olarak taksonomisinden bahsedilmiştir (Garrity et Holt, 2000).

Stafilokok cinsinde 28 tür ve 32 alt türün yer aldığı bilinmektedir. Ancak yeni toksinlerin ortaya çıkması sonucunda bu taksonomide değişiklikler de görülmektedir. Stafilokoklardan insanlarda hastalık yapan en önemli türün *S. aureus* bakterisi olduğu bilinmektedir (Selçuk, 2018).

Stafilokoklar, fenotipik özellikleri ve DNA'larına göre 4, patojenitelerine göre ise 3 grupta incelenebilir. Bunlar; fenotipik özellikleri ve DNA'larına göre *S.epidermidis* grubu, *Staphylococcus simulans* grubu, *S.sciure* grubu ve *S.saprophyticus* grubudur. *S.epidermidis* grubunda; *S.epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* türleri, *Staphylococcus saccharolyticus* bakterileri, *S.simulans* grubunda; *S.simulans* ve *Staphylococcus carnosus*, bakterileri, *Staphylococcus sciure* grubunda; *S.sciure* ve *Staphylococcus lentus* bakterileri ve *S.saprophyticus* grubunda; *S.saprophyticus*, *Staphylococcus cohnii* ve *Staphylococcus xylosus* bakterileri bulunmaktadır.

Patojenitelerine göre ise; sık patojenler, nadir patojenler ve seyrek patojenlerdir. Bu gruplarda ise sık patojenler grubunda *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*, seyrek patojenler grubunda *S.haemolyticus*, *S.hominis*, *S.warneri*, *S.saccharolyticus*, *S.cohnii*, *S.simulans*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus schleiferi*, *S.capitis* ve nadir patojenler grubunda da *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus xyloides* bakterileri yer alır (Bilgehan, 2000)

1.4. Üreme, Kültür, Morfoloji, Boyanma ve Biyokimyasal Özellikleri

Stafilokok türü bakteriler, 0,5-1,5 µm çapındadırlar. Şeklen yuvarlaklardır. Sporları bulunmaz, hareketsiz yapıda ve kapsülsüz olup az miktarda kapsüllü olanları da vardır. *S.saccharolyticus* ve *S.aureus subsp. anaerobius* hariç Katalaz pozitiflerdir. *S.sciuri*, *S.lentus* ve *Staphylococcus vitulinus* hariç oksidaz negatiftirler. Gram pozitif ve fakültatif anaeropturlar. Üremeleri için gerekli olan ısı 30°C-37°C ve pH da 7-7,5'tur. Basit ve kanlı agarda kolaylıkla üreyebilirler. Koloni morfolojisi açısından incelendiklerinde 1-4 mm çapında, düz, kabarık ve "S" tipinde koloni oluştururlar. Genellikle kolonilerin rengi krem rengi veya altın sarısı renklidirler. Mukoid yani "M" koloni oluşturanları kapsüllü olanlarıdır. Kanlı besiyerine ekildiğinde *S.aureus*, β hemoliz yapmasıyla kendini gösterir. %7,5-10 NaCl içeren besiyerlerinde, 18-45°C koşullarında kolaylıkla üreyebilen bu canlılardan *S.aureus*, pigment oluşturabilmesi için 20-25°C'ye ihtiyaç duyar (Diler, 2016; Selçuk, 2018).

Bütün stafilokok türleri glikozu fermente ederler. Fermantasyon sonucunda son ürün olarak laktik asit oluşur. Yine laktoz, mannoz, sükröz ve maltoz gibi şekerleri de kullanırlar. Mannitolü ise sadece *S.aureus* fermente eder (Procop et al., 2017).

S.saprophyticus türü, novobiyosin antibiyotiğine gösterdiği direnç nedeni ile diğer stafilokoklardan ayrılmaktadır (Hajek et al., 1996). Yine *S.aureus* bakterisinin salgıladığı koagülaz enzimi bulunmaktadır ki, bu özelliği ile tür ayrımı yapılabilmektedir. Koagülaz enzimi, plazmada bulunan protrombine etki ederek fibrin oluşturur. Koagülaz testi için insan ya da tavşan plazması kullanılarak tüpte ya da lamda yapılan testler geliştirilmiştir. Stafilokokların yüzeyinde bulunan ve bağlı koagülaz (clumping faktör) olarak adlandırılan koagülaz tespiti için lam koagülaz testinden yararlanılmaktadır. Genel olarak neredeyse bütün *S.aureus* türleri lam koagülaz pozitifdir. Eğer lam koagülaz testi negatif ise mutlaka tüp koagülaz testi yapmak gerekmektedir ki lam deneyi negatif olanlar serbest koagülaz ihtiva ettikleri

için bu test ile saptanabilmektedir. *S.aureus* türü için ise en güvenilir belirleme testi tüp deneyidir. (Ünal ve Akhan, 1996).

1.5. Virulans Faktörleri

1.5.1. Enzimler

1.5.1.1. Katalaz

Bütün stafilokok türü bakteriler, katalaz enzimi üretirler (Aydınalp, 2018). Bu enzim, bakterilerin, fagositoz yoluyla hücre içine alınmalarından sonra, oluşturulan hidrojen peroksidi (H_2O_2) parçalayıp su ve oksijene dönüşümünü sağlar. Bu bakteriler, ürettikleri bu katalaz enzimi sayesinde fagositoz sonrası toksik oksijen radikalleri tarafından öldürülemeyeceği için bir savunma mekanizmasına sahip olmuş olurlar (Batıkutlu, 2006). Bu enzim sayesinde stafilokoklar ve streptokoklar birbirinden ayırt edilebilmektedir (Cengiz, 1999).

1.5.1.2. Koagülaz

Koagülaz enzimi ısıya dirençli bir enzimdir. Patojen stafilokoklar genellikle, plazmayı koagüle edebilirler. Bu canlılar, infekte ettikleri organizmada koagülaz enzimi sayesinde kendilerini fibrin tabakasıyla kamufle ederler. Dolayısıyla fagositozdan korunmuş olup bir patojenite kazanmış olurlar (Adesiyun, 1985).

Koagülaz enzimi *S. aureus* bakterilerinde, bağlı koagülaz ve serbest koagülaz olarak bulunabiliyordu ve bunu bilindiği gibi lam ve tüp testi ile görebiliyorduk. Serbest koagülazda, enzim etki edebilmek için önemli bir faktöre ihtiyaç duyar. Bu faktör, bütün hayvanların plazmasında bulunmaz ve CRF (Coagulase Reaction

Factor) olarak adlandırılır. Koagülaz, CRF ile birleştigi takdirde aktif olabilir ve plazmayı pıhtılaştırır. Serbest ve bağı koagülazın antijenik özellikleri farklıdır. Dolayısıyla lam koagülaz deneyi ile bağı koagülaz, tüp koagülaz deneyi ile de serbest koagülaz tespit edilebilir (Goldstein,1982). Koagülaz testi *S. aureus* bakterileri açısından standart bir belirleyici rol oynar (Koneman et al, 2005).

1.5.1.3. Lipaz

S. aureus bakterilerinin tümü ve koagülaz negatif stafilokokların (KNS) da yaklaşık olarak 1/3'ü lipaz enzimi sentezlerler. Lipaz enzimi, yağları parçalayıp vücudun lipid içeren kısımlarında stafilokok türü bakterilerin yaşamasını sağlamaktadır. Bu enzim, stafilokok türlerinin yüzeyel dokuları invaze etmesini ve fronkül, karbonkül gibi lezyonlara neden olmasını sağlar. (Aydınalp, 2018).

1.5.1.4. Hiyalüronidaz

Hiyalüronik asit olarak bilinen ve konak bağ dokusu matriksinde bulunan yapıyı parçalayan bu enzim, bakterinin yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Antijenik özellikte bir enzimdir. Genel olarak *S. aureus*' ların %90'dan fazlası, hiyalüronidaz enzimi üretirler (Diler, 2016).

1.5.1.5. DNaz

Bu enzim, *S. aureus* suşlarının %90'ından fazlasında bulunur. Endonükleaz ve ekzonükleaz aktivitesi bulunur ve ısıya dirençli bir enzim olarak bilinir (Peacock, 2005).

Stafilokok bakterilerinde DNaz enziminin üretimi, koagulazdan sonra patojeniteyi belirleyen en önemli özelliktir. Dolayısıyla DNaz enziminin tespiti, patojen stafilokokları belirlemede önemlidir. Bu enzim, DNA'yı hidrolize etmesiyle bilinir. İçerisinde DNA bulunan bir besiyerine ekilen bakteri *S.aureus* ise, DNaz enzimi sayesinde DNA'yı parçalayacak ve böylece besiyerinde renk değiştirerek kendini gösterecektir (Devren, 2004).

1.5.1.6. Penisilinaz (β -Laktamaz)

Bu enzim, penisilin grubu antibiyotiklerde bulunan β -laktam halkasının hidroksil grubunu parçalar. Böylece bakteri, β -laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç kazanacaktır ve bakterinin hücre duvar sentezine herhangi bir etki olmayacaktır. Penisilin antibiyotiğinin klinikte kullanılmaya başlanmasından itibaren tüm stafilokoklar duyarlı iken, günümüzde hastane kökenli olanlarında bu durum %5'in altında görülmüştür. Penisilinaz enziminin üretilmesini sağlayan genlerin, bakterilerde plazmid ve transpozonlarla aktarıldığı bilinmektedir (Bouvet et al., 1990; Bilgehan, 1994).

1.5.1.7. Fibrinolizin (Stafilokinaz)

Bu enzim, ısıya dirençli bir enzimdir. Plazminojeni plazmine dönüştürmesi ile bilinir. Fibrini parçalayıp böylece bakterinin yayılmasına neden olmaktadır (Hajek, 1996).

Bu enzimin üretimi, kromozomal genler aracılığıyla gerçekleşir veya bir faj genomunun kontrolü altındadır. Bu enzim ayrıca, kompleman C3b bileşenini ve IgG'yi parçalar. Dolayısıyla bakteri fagositozdan da korunmuş olur (Bokarewa et al., 2006).

1.5.1.8. Fosfatidilinozitol – Spesifik Fosfolipaz C

Antimikrobiyal ajanlara direnç gösterir. Özellikle erişkin tip solunum zorluğu sendromu ve dissemine intravasküler koagülasyon bulunan hastalardan elde edilen suşlarda rastlanılan bir enzim olduğu bilinir (Koneman et al., 2006).

1.5.2. Toksinler

S.aureus bakterisi, hücre dışına saldığı birçok toksini ile hücre morfolojisini etkileyebileceği gibi hücre fonksiyonlarını da etkilemektedir. Bakterilerden bazıları toksik etkisini enzimatik reaksiyonları ile gösterirler. Bazıları da süperantijen özelliği sayesinde sitokin salınımını indüklerler. Bu toksinler sayesinde stafilokok bakterileri yoğun inflamatuvar yanıt olan bölgelerde de üremelerini devam ettirebilmektedirler (Que ve Moreillon, 2010).

1.5.2.1. Stolitik Toksinler

1.5.2.1.1. Alfa Toksin

İnsan trombosit ve makrofajları ile doku kültürü üzerine hemolitik etki eder ve patojen olan *S.aureus* bakterisinin temel hemolizindir. Antijenik özelliktedir. Alfa toksine monositler dirençlidirler (Biçer, 2009). Bu toksin, hücre membranına en çok hasar veren proteindir. 33 kDa ağırlığındadır. Hemolitik aktiviteleri en yüksek tavşanlar içindir. Konak hücre membranlarının hidrofobik bölgelerine etki ederler. Bu etki ile 1-2 nm çaplı porlar meydana gelir. Oluşan bu porlardan az bir zaman sonunda potasyum (K) atımı gerçekleşir. Kalsiyum (Ca) ve diğer küçük moleküllerin de alınması ile hücre şişecektir ve böylece parçalanacaktır (Tang ve Stratton, 2010).

1.5.2.1.2. Beta Toksin

Bu toksin sfingomiyelinaz C adı ile de bilinmektedir. Eritrosit, lokosit, fibroblastlar ve makrofajlar gibi hücrelere etki ederek fosfolipidleri hidroliz ederler (Tevfik, 2003). Bu toksin, alfa toksin ile birlikte apse gibi invaziv stafilokok infeksiyonlarında tipik belirtilerinin oluşumunda kendini gösteren bir etkidir. *S.aureus* bakterisinde CAMP faktör ile sinerjik olarak etkiye girip hemolizin etkisini artırmış olur (Tünger, 2004).

1.5.2.1.3. Gama Toksin

Bu toksin, Smith ve Price isimli bilim adamları tarafından 1938 yılında tanımlanmıştır. Bu toksine karşı at ve kuş eritrositleri dirençliyken, insan, tavşan ve koyun eritrositleri duyarlıdır. Stafilokok bakterilerinden kaynaklı kemik infeksiyonlarda kanda meydana gelen bu toksine karşı oluşmuş antikorların yüksek seviyede olması, bu toksinin bu hastalıklar ile etkisinin olduğunu göstergesidir (Şimşek, 2012)

1.5.2.1.4. Delta Toksin

Bu toksin, moleküler olarak 3 kDa ağırlığına sahip olup hücre dışı bir proteindir. KNS'ların %50-70'inde, *S.aureus* türlerinin ise %97'sinde bulunur. Hücre duvarındaki surfaktanı parçalar. Böylece kalıcı bir membran hasarı meydana getirir (Bilgehan, 2000)

1.5.2.2. Lökosidin

Bu toksin, *S.aureus* bakterisi tarafından üretilir. Polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar üzerine etki eder. Bu toksini iki ayrı protein komponenti oluşturur ve bunlar F (Fast) ve S (Slow) olarak adlandırılır. Bu toksinin etkisi, hücre zarında potasyum geçirgenliğini artıran gözeneklerin oluşması ile kendini gösterir (Holt et al., 1994).

1.5.2.3. Enterotoksinler

Bu toksinler ısıya karşı dirençlidir. 30 dakika boyunca 100°C sıcaklığa dayanabilirler. Polipeptit yapıdadırlar. Genel olarak karbonhidrat ve protein içeren, CO₂ atmosferindeki ortamlarda üreyen stafilokoklar tarafından üretilir. Enterotoksinlerin yedi farklı immünolojik tipi bulunmaktadır ve bunlar, A, B, C1, C2, D, E ve F şeklindedir. *S.aureus* suşlarının yaklaşık olarak %35-50'sinin bu toksinleri oluşturduğu bildirilmiştir. Hastane infeksiyonlarında en sık karşılaşılan tipi B iken, besin zehirlenmelerinde A ve D tipleri ile karşılaşılır. Stafilokok üreyen ve enterotoksin oluşan gıdalar yendiğinde yaklaşık 2-6 saat içinde bulantı, kusma ve ishal olguları görülür. Genellikle 24 saat içinde bu semptom ve bulgular düzelebilir. Jambon, patates, yağ, süt tozu, mayonez gibi gıdalar genellikle enterotoksijenik stafilokok üremesi için uygun olan ortamlardır (Waldvogel, 2000).

1.5.2.4. Eksfoliyatif Toksin

Stafilokokların neden olduğu haşlanmış deri sendromu, bu toksin ile oluşur. İki proteinden meydana gelir. Bunlar, Eksfoliyatif toksin A ve Eksfoliyatif toksin B proteinleridir. Bunlardan Eksfoliyatif toksin A kromozomal kökenli olup ısıya

dirençlidir. Plasmid kökenli olan Eksfoliyatif toksin B ise ısıya karşı duyarlıdır. Bu toksinler süperantijen özelliğindedir. Epidermide bulunan stratum granulosum tabakasını meydana getiren hücrelerin interselüler bağlarını koparırlar ve stratum granulosumun ayrılmasını sağlarlar (Tünger, 2004)

1.5.2.5.Toksik Şok Sendrom Toksin

Toksik şok sendromundan sorumlu olduğu bilinen Enterotoksin F'dir ve günümüzde TSST-1 olarak bilinir. TSST-1 ısıya dirençlidir. Bir ekzotoksindir. Süperantijenik uyarımlar nedeniyle sitokin salgınır. Bu sitokinlerin güçlü etkisi sayesinde şoka ve hatta ölümlere de neden olabilir. (Biçer, 2009).

Bu toksin, stafilokok bakterilerinin %1 kadarlık kısmı tarafından salgılanmaktadır. Makrofajlar tarafından üretildiği bilinen IL-1'in sentezlenmesini stimule ederler. Bu toksin adından da anlaşıldığı gibi, toksik şok sendromunu neden olmaktadır ve *S.aureus* tarafından üretilir. TSST-1 karşı koruyucu antikolar ise genellikle sağlıklı insanların %90'ında bulunur (Aydınalp, 2018)

1.5.3. Teikoik Asit

Teikoik asit, hücre duvarı ve hücre membranının bütünlüğünü sağlar. Ayrıca hücreler arası etkileşimi sağlar ki, mukozal yüzeylere tutunmayı da sağlar. Yeni hücre fonksiyonları için gerekli olan iyonları da sağlar. Peptidoglikan üretiminde de rol alır ve çoğalma esnasında septum oluşumuna neden olur. Bakterilerin gruplandırılmasında da teikoik asitlerin antijenik özelliklerinden yararlanır (Yıkılğan, 2014).

Teikoik asit, peptidoglikan tabakasının içine dağılmış halde bulunur. Bakteri türlerine göre teikoik asidin kalınlığı değişim göstermektedir. Ayrıca teikoik asitler hücre duvarı teikoik asitleri ve membran teikoik asitleri olarak iki gruba ayrılırlar. Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan tabakasına bağlı olarak bulunan teikoik asitler, hücre duvar teikoik asidi olarak adlandırılır. Temel yapılarında poliribitol fosfat (*S. aureus*) ya da poligliserol fosfat (*S. epidermidis*) ihtiva ederler. Sitoplazmik membranın dış yüzeyinde bulunan ve gliserol fosfat molekülü içerenler ise membran teikoik asitleri olarak adlandırılır (Peacock, 2005).

1.5.4. Protein a

Protein a maddesi, *S.aureus* bakterisinin hücre duvarında bulunur ve bu hücre duvarının temel bileşenlerinden de bir tanesidir. 1940 yılında Wervej adında bilim adamı tarafından tanıtılmıştır. Protein a maddesi, IgG3 dışında kalan IgG'lere ve IgA2 ile IgM'nin Fc kısımlarına bağlanmasıyla bilinir. Kompleman işte bu yol ile aktive edilmiş olur. Protein a maddesinin ayrıca antifagositik etkisi de bulunur. Mitojenik ve kemotaktik etkileri ile de bilinir (Cengiz ve Cengiz, 2004).

Protein a maddesinin varlığını gözlemlemek için genellikle ticari olarak elde edilen insan fibrinojeni ve IgG'si ile kaplanmış olan lateks partikülleri barındıran bir ayıraçtan reaksiyon kartına damlatmak suretiyle test yapılır. Stafilokok kolonisinden bir miktar uygulama çubuğuna alınıp karıştırıldığında sonuç gözlemlenir. Eğer aglütinasyon gerçekleşmişse sonuç pozitif demektir (Aydınalp, 2018).

1.5.5. Kapsül

Kapsül, bir polisakkarit yapıdadır ve *S.aureus* türlerinde mukoid özelliكتedir. Bu yapı sayesinde bakteri fagositoza karşı kendini korumuş olur. Ayrıca tutunmayı da

kolaylaştırdığı için katater gibi yabancı maddelere de yapışabilmektedir. Stafilokok türlerinde tanımlanan 11 çeşit mikrokapsüler polisakkarit bulunmaktadır. Tip 5 ve Tip 8 kapsülünü stafilokokların yaklaşık %80'i içermektedir. Toksik şok sendromu toksini üreten *S.aureus* tip 8 kapsülünü bulundururken penisiline dirençli olanları da tip 5 kapsülünü barındırır (Moreillon et al., 2005).

1.5.6. Slime Faktör

Slime tabaka, biyofilm olarak da bilinir. Polisakkarit yapıdadır. Ekstraselüler bir maddedir. Bazı stafilokoklar tarafından üretilir ve genellikle daha çok KNS'lar tarafından oluşturulduğu bilinmektedir. Ayrıca katater gibi yabancı maddelerin infeksiyonunda rol alır (Topçu ve ark., 2017).

Slime tabaka, glikokaliks materyalidir. İçerik olarak %40 karbonhidrat, %27 de protein barındırır. Kuvvetli bir antijenik yapısı vardır. Antibiyotiklere dirençli olmaları ile tanınırlar. Ayrıca nötrofil fagozitozunu da inhibe eder (Diler, 2016).

1.6. *S.aureus* İnfeksiyonları

1.6.1. Deri ve Yumuşak Doku infeksiyonları

Stafilokokların neden olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonları genellikle impetigo, selülit, folikülit, fronkül ve karbonkül, hidradenitis süpurativa, mastit, cerrahi alan infeksiyonudur.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları, insanlarda en sık rastlanılan infeksiyonlardır. Kıl folliküllerinin tıkanması ile folikülit hastalığı oluşur. Lezyon küçük ve kızarıklıdır, ayrıca ağrılıdır.

Yüz, boyun, kalça, koltuk altı gibi kıl folliküllerinin sık bulunduğu bölgelerde isi fronkül hastalığı oluşur. Ortasında nekrotik bölümü olan kabarık lezyondur ve ağrılıdır. Deri altına penetrasyondan hemen sonra ağrı, ödem meydana gelir. Bazen spontan bazen de cerrahi insizyon ile irin drene olur (Winn et al., 2006).

Bir de karbonkül hastalığı vardır. Fronkül hastalığı gibi folliküllerinden başlar. Ağrılı ve kızarıktır. Genellikle sık olarak yüz, boyun ve sırtta görülür. Sistemik bulgular yoktur lakin bakteriyemiye neden olur. Sürekli tekrar eden ve tedaviye dirençli olduğu görülen karbonkül olgularında nazal taşıyıcılık ve ailesel immünite araştırılmalıdır (Garrity et Holt, 2000).

İmpetigo hastalığı da, derinin yüzey tabakasında görülür. Kabuklu püstüller oluşturur. %20'sini *Streptococcus pyogenes* bakterisi yaparken en çok stafilokoklar tarafından oluşturulur. Bölgesel lenfadenopati görülmesi temel prensibidir. Bulaşıcılığı yüksektir. Kreş ve okul gibi toplu yaşanan ortamlarda epidemiktir (Cengiz, 1999). Ortak eşyaların yani havlu gibi maddelerin birlikte kullanımı ile bulaşıcılık görülür (Que ve Moreillon, 2010).

Aksilla, perine ve genital bölgelerde görülen bir hastalık da hidradenitis süpürativadır. Ter bezlerinin piyojenik infeksiyonu olarak bilinir. Fronkül benzeri gruplar halindedir. Birden fazla drenaj açıklığı olabilir. İyileştiğinde skar bırakırlar (Ulusoy, 2004).

Selülit ise, deri ve deri altı bağ dokusunun infeksiyonlarından. Görünüm olarak portakal kabuğunu andırır.

Mastit de bir deri ve yumuşak doku infeksiyonudur ve emziren annelerin %1-3 gibi kısmında görülür. Meme üzerinde şişlik ve kızarıklık bulunur. Ağrılıdır. Yüksek ateş ile seyreder (Que ve Moreillon, 2010).

Cerrahi yara infeksiyonları ise, insizyon bölgesinde dem ile gözlenir. Eritem ve ağrı ile kendini belli eder. Ateş de sık olarak kendini gösterir (Dündar, 2002).

1.6.2. Toksinlere Bağlı Ortaya ıkan İnfeksiyonlar

Haşlanmış Deri Sendromu: Stafilokoklarca oluşturulur ve yenidoğan ya da bir yaş altındaki bebeklerde görülen infeksiyondur. Bu hastalıkta büyük büller gözlenir. Ayrıca epidermiste geniş katlar halinde ayrılmayla görülür. Deride sağlam görülen bölgelerde ise hafif bir sürtünme ile soyulma görülür. Bu bulguya Nikolsky bulgusu adı verilir. Beraberinde sepsis, sıvı kaybı ve elektrolit kaybı ile hipovolemik şok görülebilir (Moreillon et al., 2005).

Toksik şok Sendromu (TSS): *S. aureus* bakterisinin yapmış olduğu bu hastalık, toksik şok sendromu toksini-1 aracılığı ile meydana gelir (Ustaçelebi, 1999). Emiciliği yüksek intravajinal tampon kullanımında geniş kadınlarda menstruasyon zamanı büyük oranda görülmüştür. Vajinada *S.aureus* bakterisi böyle durumda daha da sık olarak üremektedir. Bu toksinin hücre zararını tahrip etmesi ve sitokin salınımına neden olması gibi gösterdiği etkiler bilinmektedir. Gözlemlenen semptomlar arasında kusma, ateş yükselmesi, diyare, boğaz ağrıları görülebilir. Ciddi bir hastalık tablosu olarak yaklaşık 48 saat içinde karaciğer ve böbrek yetmezliği görülür. Kan kültürüne bakıldığında genel olarak negatif sonuç gözlenir (Gürler, 2008).

Stafilokokal Besin Zehirlenmesi: *S.aureus* bakterisinin toksini ile kontamine olan gıdaların tüketilmesi sonucu bu hastalık görülür. Oysa kontamine olan gıdalarda tat ve görüntü normal olarak kendini gösterir. Isıya dayanıklı olduğu için toksinler, besinlerin ısıtılması sonucunda herhangi bir etki görmezler. Bu hastalıkta ateş ve nörolojik semptomlar kendini göstermez. Fakat bulantı, kusma, akut sekresyon artışı, karın ağrısı ile kendini belli eder. Antibiyotik gerektirmeyip, sıvı-elektrolit replasmanı esas olan tedavidir (Levinson ve Jawetz, 1997).

1.6.3. Stafilokokların Yayılımı ile Ortaya Çıkan İnfeksiyonlar

Akut sinüzit ve nazofaranjit, stafilokoklar tarafından oluşturulan en sık görülen nedenlerdendir. Ayrıca interstisyel pnömoni, lobar ve septic emboli de yaptığı bilinir. Apse oluşumu, stafilokokal pnömonide kendini gösterir. Yüksek ateş, sarı balgam, öksürük gibi bulgular, hastalarda görülür. İzole edebilmek için Bakteri ampilyem sıvısı, akciğer iğne biyopsisi meteryalinden ve kan kültüründen kullanılabilir (Ustaçelebi, 1999).

S.aureus bakterisi, bakteriyemi sırasında renal kortekse yerleştiğinde apseye neden olabilir. (Waldvogel, 2000). *S.aureus* bakterisi, endokardite de neden olmaktadır. Bu olayda en sık mitral kapağa tutunmuştur. Fakat aort kapağını tuttuğunda prognoz daha da kötü olduğu bilinmektedir. Endokardit hızlı başlar ve akut seyredir. Yüksek ateş görülür. Emboliler, miyokardiyal abse, bilinç bozukluğu ve menenjit görülür. Kalp yetmezliği hızla gelişir (Moreillon et al., 2005)

MRSA'ya bağlı olarak ise, cerrahi ya da tanısal girişimlerle görülen bakteriyemi ve endokardit gelişmektedir. Bağışıklık sisteminde bozukluk olanlar, kardiyovasküler hastalıklar olanlar enfeksiyona daha da kolay yakalanabilirler (Peacock, 2005).

12 yaş altındaki çocuklarda sıklıkla görülen osteomyelitlerin en sık nedeni *S.aureus* bakterisidir. Bu bakteri, çocuklarda hematogen yol ile kemiklere kadar ulaşır. Uzun kemiklerin metafiz bölgesini tutar. Erişkinlerde bulaş ise, sık olarak travma ya da penetran yaralanmalar sonucunda inokulasyon ile görülür. Sık olarak vertebral tutunma gözlenir. En çok da ortopedik cerrahi komplikasyonu olarak görülen osteomyelitler direkt inokulasyon sonucu oluşur. Vertebrada ciddi düzeyde ağrı görülür. Tedavide gecikme olduğu takdirde kronikleşme oluşur ve uzun yıllar pürülan akıntı ile kendini gösterir (Ulusoy ve ark., 2004).

1.6.4. Organ İnfeksiyonları

S.aureus bakterisi, puberte öncesi sıklıkla septik artritlere neden olur. Erişkinlerde de septisemi komplikasyonu ya da romatoid artrit neden olur. Eklemde şişlikler, ağrı ve ısı yükselmesi gözlemlenir. Genellikle el bileği ve parmaklarda, omuzda, dizde, kalçada görülür. Eklem aspirasyonu ile tanı koymak mümkündür (Tünger, 2004). Sıklıkla virüs kaynaklı alt solunum yolu infeksiyonlarından sonra toplum kökenli kazanılan *S. aureus* pnömonisi görülür. Bu olgu genel olarak influenza infeksiyonundan sonra gözlenir. Hastane kaynaklı *S.aureus* pnömonisi ise, aspirasyon sonrasında oluşur (Topçu ve ark., 2008).

1.7. Antibiyotik Direnci

1.7.1. Stafilokoklarda Glikopeptid Dışı Antibiyotiklere Karşı Direnç

1.7.1.1. β -Laktamlara Direnç

Bu direnç, mikroorganizmanın ürettiği enzim olan β -laktamaz enzimine bağlı oluşmuş bir dirençtir. Bilinmektedir ki ilk defa 1944 yılında Kirby ve arkadaşları

tarafından *S. aureus* bakterisinde β -laktamaz olan penisilinaz enziminin yapımında penisilin antibiyotiği direnci açıklanmıştır. Şu anda günümüzde ise penisilinaz üretimini yapan *S.aureus* bakterileri yaklaşık olarak %80 – 90 civarlarındadır. β -laktamaz geni, plasmid aracılığı ile aktarılmaktadır. Bu gende ayrıca gentamisin direnci ve eritromisin direnci de vardır (Chambers, 2005).

Bu plasmid kaynaklı genin adı *blaZ* genidir. Bu plasmide sahip olan bakterilerde aşırı düzeyde β -laktamaz aktivitesi izlenir. Sonuç itibariyle de metisilin de kısmen yıkılmış olur ve aynı zamanda metisiline direnç de görülür (Chambers, 1997).

S.aureus bakterisi en az olarak 3 farklı tipte β -laktamaz enzimi üretir. β -laktamazlar, β -laktam halkasında bulunan amid bağımlı parçalarlar. Böylece β -laktam grubu antibiyotiklerin etkisini yok eder. Penisilin, ampisilin ve diğer β -laktam antibiyotiklere karşı olduğu görülen bu tür direncin, genel olarak bu yolla meydana geldiği bilinmektedir (Karataş, 2015).

1.7.1.2. Aminoglikozidlere Karşı Direnç

Aminoglikozidler, *Streptomyces* ve *Micromonospora* cinsi bakterilerinden elde edilmiştir. Bu antibiyotiklerin elde edildiği bu bakteriler, toprak bakterileridir. Stafilokok bakterilerine karşı en aktif rol oynayan aminoglikozidler, gentamisin, netilmisin ve tobramisin antibiyotikleridir. Bu antibiyotikler, vankomisin ve β -laktam grubu antibiyotikler ile kombine tedavide kullanılır ki gram pozitif koklara bağlı infeksiyonlardaki tedavilerde sinerjik etkiden yararlanır. Bu kombine tedavideki sinerjik etki, *in vitro* koşullarda görülür ve *in vivo* koşullarda bu etki bilinmemektedir (Öztürk, 2002).

Bu antibiyotiklere direnç, ilaçtaki amino grubunu asetilleyen asetiltransferazlar ile ve hidroksil grubunu adenile eden nükleotidiltransferazlar aracılığıyla gerçekleşir (Leblebicioğlu, 2003).

1.7.1.3. Kloramfenikol Direnci

Stafilokoklar, kloramfenikol asetiltransferaz enzimini sentezlerler. Bunu plasmid ya da kromozom aracılığıyla yaparlar. Bu enzim ile de antibiyotiği asetile edip, ribozomun 50S alt ünitesine sağlanmasına müsaade etmezler (Leblebicioğlu, 2003). MRSA suşları birçok antibiyotiğe karşı dirençlidir. Burlardan biri de kloramfenikoldür. Sadece bilinmektedir ki vankomisin ve teikoplanin antibiyotiklerine duyarlıdırlar. Bu sebepten dolayı da bu ilaçların dikkatli ve kısıtlı kullanılması gerekir ki direnç kazanılmasın. Şuan MRSA için hazır bir aşı da bulunmamaktadır (Özyürek ve Bulantekin, 2008).

1.7.1.4. Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin B (MLSB) Direnci

Direnç mekanizmaları içinde sıklıkla karşılaşılanlar ilaç atılım pompası indüksiyonu ve ribozom modifikasyonudur. Makrolidler iyi birer indükleyicidirler. Bir kez indüklendikten sonra, linkozamid ve streptogramin B'lerle beraber direnç geliştirirler. MİK değeri açısından ise gram pozitif mikroorganizmalarda kinolon direnci bir hayli yüksektir. Bu ilaçların MRSA gibi bakterilerde kullanımları, dirençli suşların seçilmesini sağladığı bilinmektedir (Roberts, 2011).

MLSB grubu ilaçların ribozomlara bağlanmasının engellenmesi olayı, *erm* geninin kodladığı metilaz enzimleriyle 23S RNA'nın değişikliğe uğratılmasıyla gerçekleşir (Yalçın, 2003). Direnç, bu ilaçların enzimatik olarak değiştirilmesi ile bunlara geçirgenliğin azalması şeklinde de tanımlanır. Pompa mekanizması da daha

çok *S.epidermidis* bakterisinde rastlanır. Bu direnç, plasmid tarafından kodlanır, yapısal ya da indüklenir bir direnç değildir (Kayaalp, 2002).

1.7.1.5. Tetrasiklin Direnci

Hücre duvarı geçirgenliğini etkileyen mutasyonlar sonucu tetrasiklin direnci oluşabilir. Ayrıca bu direnç, ribozomal hedef korunması ile ilgili ya da aktif pompa sistemi ile ilgili değişikliklere neden olan DNA'nın alınması sonucunda da oluşabilmektedir (Gülay, 1999).

Tetrasiklin antibiyotikleri, ribozomun 30S alt ünitesine bağlanır. Daha sonra da aminoasil-tRNA'yı bloke ederler. Böylece protein sentezi de inhibe edilmiş olur. Bu ilaç, stafilokok bakterileri için bakteriyostatiktir. Bilindiği üzere stafilokoklarda üç direnç geni vardır ve bunlar da *tetK*, *tetL*, *tetM* genleridir. Klinik açıdan önemli olan *tetM* geni, minosiklin ve doksisisikline kromozomal direnci kodlar. İlacın dışarı pompalanması olayı önemli bir direnç mekanizmasıdır ki bu olay, plasmid, kromozom ya da transpozonlarda bulunan tetrasiklin direnç geni (*tetA-G*, *tetK-L*) ile üretilen bir proteine bağlıdır. Antibiyotikle ilk teması sonrasında bakteri, duyarlı olmasına rağmen temasın devamında indüklemeye oluşur ve sonuçta enzim salgısı artar. Dolayısıyla kısa bir süre sonra direnç kazanılır (Nikaido, 1994)

1.7.1.6. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç

Florokinolonlar, özellikle topoizomeraz I'i, DNA girazı ve topoizomeraz IV'ü hedef alırlar. Gram pozitiflerde ise topoizomeraz IV, florokinolonların ilk öncelikli hedeflerindedir. DNA giraz ve topoizomeraz IV subunit A ve subunit B tarafından kodlanan genlerde bazı mutasyonlar oluşur. Bunun sonucunda ise direnç gelişir (Yıldız, 2002).

MRSA’larda direnç gittikçe artmaktadır. Çünkü Ofloksasin ve siprofloksasin gibi kinolon türevlerinin, *S.aureus* bakterisine karşı MİK değeri yüksektir. Ayrıca bu direnç, hızla kliniğe de yansımaktadır (Dündar ve Öztürk Dündar, 2008).

1.7.1.7. Rifampin Direnci

Öncelikle RNA polimeraz inhibisyona uğrar. Daha sonra protein sentezi bozulur. Bu ilaç tek başına kullanıldığında RNA polimerazın bir alt gurubunda mutasyon oluşur ve yüksek düzeyde direnç gelişir (Krut et al., 2004).

1.7.2. Metisilin Direnci

Metisilin direnci, β -laktamazla hidrolize olmayan antibiyotiklere karşı oluşan dirençtir (Chambers, 1997). 1959 yılında üretilmiştir ve β -laktamaz enzimine dirençli klinikte ilk kullanılan antibiyotiktir. Belli bir süre sonra klinik kullanımından kaldırılmıştır ki bunun sebebi de, interstisyel nefrit ve önemli yan etkilerinin olmasıdır. Sadece deneysel amaçlı kullanılan bir antibiyotiktir. Metisiline karşı dirençli olan stafilokokların, diğer β -laktamlara da dirençli olduğu kabul edilir. (Jolly et al., 1997).

Metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA) bakterilerinde 5 tane penisilin bağlayan protein (PBP) mevcuttur. MRSA’larda da 7 tane bulunur. Penisilin bağlayan proteinin değişimiyle 78 kDa ağırlığındaki PBP2a oluşur. *mecA* olarak bilinen bir gen, bu değişimi kodlar (Deurenberg et al., 2007). Stafilokokal Kaset Kromozomu (SCC), replikasyon bölgesinin yakınında bulunan *mec* ve *ccr* gen komplekslerinden oluşur. Metisilin direncine *mec* gen kompleksi neden olur. *ccr* da kasetin bakteriyel genoma integrasyon ve eksizyonundan sorumludur (Hanssen ve Ericson, 2006). *mecA* geninin tüm dirençli suşlarda bulunduğu bilinmektedir. β laktam grubu

antibiyotikler, PBP yapısına bağlanarak hücre duvarı peptidoglikan sentezini bozar. PBP2a varlığında ise, devam eden peptidoglikan sentezi sonrasında bakteriler antibiyosidal etkinlikten korunmuş olurlar (Rudkin et al., 2014).

Bazı stafilokokların varlığından söz edilmiştir ki bunlar da, β -laktam antibiyotiklere düşük bağlanma ilgisi gösterirler. Bunlar *mecA* geni taşımazlar (Peacock, 2005). β -laktamaz enziminin bir plasmid kaynaklı *blaZ* geni ile kodlandığı bilinmektedir. Aşırı bir şekilde β -laktamaz aktivitesi görülenler β -laktamaz plasmidine sahiptirler. Dolayısıyla bilindiği gibi, metisilin kısmen yıkılmış olur ve metisiline dirençli bakterilerin varlığı gözlemlenir (Chambers, 1997).

Metisilin Dirençli *S.aureus* (MRSA) bakterisinde tanı için CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bir öneride bulunmaktadır. Buna göre bu tanı için, içerisinde 6 mg/ml oksasilin ve NaCl bulunduran Mueller-Hinton agar kullanılmalıdır. Direncin belirlenmesi için de metisilin yerine oksasilin tercih edilir ki, depolanmaya daha dayanıklı ve heterorezistan suşlar daha iyi tanınır (Pithout et al., 1997).

1.7.3. Glikopeptid Direnci

Glikopeptid antibiyotiklere örnek vankomisin ve teikoplanin antibiyotikleridir. Bu antibiyotikler bakteri hücre duvarındaki peptidlerde terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanırlar. Böylece peptidoglikan oluşumu ve transglikozilasyon reaksiyonu inhibe edilerek hücre duvar yapısı da bozulmuş olur (Jehl et al., 2003).

MRSA infeksiyonlarının tedavisinde günümüzde vankomisin ve teikoplanin antibiyotiklerinin kullanıldığı bilinmektedir. Teikoplanin antibiyotiği *Actinoplanes teichomyceticus*'tan, vankomisin de *Streptomyces orientalis*'ten elde edilmektedir (Shorr, 2007). MRSA'lardan ilk kez Japonya'da 1996 senesinde Hiramatsu ve arkadaşları vankomisine dirençten bahsetmiştir (Hiramatsu et al., 1997).

Mikrodilüsyon ile MİK değeri vankomisin antibiyotiğinde 8 µg/ml olarak bildirilmiştir. Daha sonra Amerika ve Fransa'da vankomisin antibiyotiğine dirençten bahsedilmiştir (Smith et al., 1999). Böylece CLSI tarafından bu bakteriler VISA (Vankomisin Orta Duyarlı *Staphylococcus aureus*) olarak tanımlanmıştır (Ploy et al., 1998).

VRSA (Vankomisin Dirençli *Staphylococcus aureus*) izolatu ise ilk kez 2002 senesinde bir diyaliz hastasında tanımlanmıştır. Vankomisine direnç görülen dünyadaki tüm olgularda, PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyon) ile yapılan çalışmalarda *vanA* geni bildirilmiştir (Gould, 2011).

Bu genin vankomisine dirençli enterokoklardan *S.aureus*'lara aktarıldığı da düşünülmüştür. Bu gen ile birlikte D-alanin-D-alanin yerine D-alanin-D-laktat üretilir. Sonuç olarak öncül moleküllere vankomisin bağlanamıyor ve direnç gelişmiş oluyor (Stryjewski ve Corey, 2009).

Vankomisin Durumu	MİK	MİK (2006 Öncesi)
Duyarlı (S)	≤ 2µg/mL	≤ 4µg/mL
Orta Duyarlı (I)	4-8µg/mL	8-16µg/mL
Dirençli (R)	≥ 16 µg/mL	≥ 32 µg/mL

Tablo 1.1. *S.aureus* bakterisinin CLSI kriterlerine göre Vankomisin MİK değerleri (Yıkılğan, 2014)

Günümüzde vankomisin direnci *S.aureus* bakterilerinde şu mekanizmalar şeklinde gösterilmiştir:

- Peptidoglikan biyosentezindeki değişiklik,
- *vanA* operonunun konjugal transferi

Peptidoglikan biyosentezindeki değişiklik: Vankomisine orta duyarlı olanlarda görülen bu direnç mekanizması ile MİK değeri 8-16 µg /mL şeklindedir. Bu orta

duyarlılığın nedeni peptidoglikan biyosentezindeki değişiklikten kaynaklıdır. Bu suşlarda hücre duvarının daha kalın olduğu bilinmektedir. Peptidoglikan çapraz bağ sayısındaki azlıktan dolayı, serbest D-ala-D-ala rezidüleri fazladır. Bu çapraz bağ sayısı, pentapeptid köprüdeki D-glutamatın amidasyonu için gerekli olan L-glutamin miktarındaki azalmadan kaynaklanır. Böylece vankomisini yakalayıp ona bağlanabilecek daha fazla D-ala-D-ala rezidüsü olduğundan dolayı, orta duyarlılık gelişir. Vankomisin rezidüle bağlanınca, diğer vankomisinler membrandaki hedefe ulaşamıyor ve böylece direnç kazanılmaktadır (Brown et al., 2005).

vanA operonunun konjugal transferi: Vankomisin dirençli *S.aureus* bakterilerinde MİK değeri MİK ≥ 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olarak bilinir. Bu direncin, terminal peptiddeki D-ala-D-ala yerine D-ala-D-Lac gelmesinden ve vankomisinin bu rezidüle bağlanamamasından kaynaklanır (Brown et al., 2005).

1.7.4. Oksazolidinon Direnci (Linezolid-Eperozolid)

Bu antibiyotik gruplarında linezolid ve eperozolid antibiyotikleri de vardır. Bunlar antidepresan ilaç olan monoamin oksidaz inhibitörleri araştırılırken keşfedilmiştir. Daha sonraları da antibiyotik olarak geliştirilmişlerdir. Bu antibiyotikler sentetiktir. Tüm gram pozitif bakteriler için in vitro koşullarda linezolid, mükemmel bir ilaçtır. Ribozomun 50S alt ünitesinin 23S kısmındaki peptidil transferaza bağlanır. Daha sonra da 70S oluşumu engellenir. Böylece protein sentezi inhibe edilmiş olur (Küçükbayrak ve Özdemir, 2006).

Linezolid antibiyotiğine karşı henüz bilinen bir direnç mekanizmasının olmadığı bilinmektedir. Dirincin spesifik nokta mutasyon ile gerçekleştiği bilinmektedir. kloramfenikol ve linkomisinin bağlanma noktalarının, linezolid antibiyotiğinin 50S alt birimindeki bağlanma noktası ile çok benzer olduğu bilinmektedir ki bu ilaçlarla yarışmaya girdiği söylenir. Bu ilaçlara çapraz direnç

göstermiyor ki çünkü kloramfenikol ve linkomisininden farklı olarak, peptid bağı oluşumunu inhibe etmedikleri bilinir (Usluer ve Ünal, 2005).

1.7.5. Streptogramin Direnci (Kinopristin/Dalfopristin)

Streptogramin, bir siklik peptid grubundandır ve *Streptomyces pristinaspiralis*' ten sentezlenmiştir. Pristinamisin, virjinamisin ve kinupristin/dalfopristin (Q/D)'in, klinikte kullanımındaki preparatlar olduğu bilinir. Yapısal anlamda birbiriyle ilişkili olmayan iki grup molekülden oluşur ve bunlar Grup A ve Grup B'dir. Bu sebepten dolayı diğer antibiyotikler arasında konumu özeldir (Peacock, 2005).

Dalfopristin A, kinupristin de B grubundadır. Bu gruplar yapısal anlamda ilişkili olmasa da, duyarlı canlılara beraber sinerjik etki yaparlar. Bu sinerjik etki ile bakterisidal etki yaparlar (Murray ve Nannini, 2005).

Bunlar, bakteri hücrelerine pasif difüzyon ile girer. 70S ribozomun 50S alt birimine bağlanırlar. Grup A peptid bağı formasyonunu engeller. Grup B ise 50S ribozomun alt birimlerinden inkomplet peptid zincirlerinin salınımına neden olur. Direnç, kromozomal ya da plasmid ilişkilidir (Karataş, 2015).

Stafilokokların bu direnci üç basamak ile gelişir. Bunlar:

-Hedefte modifikasyon: rRNA *erm* geninde posttranskripsiyonel modifikasyon ya da 23S rRNA'da mutasyon sonucu grup B streptogramin direnç fenotipi oluşur. Grup A streptogramine ise direnç gelişmez.

-Antibiyotik inaktivasyonu: Laktonaz enzimi, asetiltransferaz enzimi ve hidrolaz enzimi, streptogramin direncine neden olur.

-Aktif dışarı atım: KNS'lerde grup B streptogramin ve makrolid direncinden sorumlu olan bu mekanizmada *mrsA* ve *erpA* genlerinin varlığında direnç vardır (Şimşek, 2012).

1.7.6. Daptomisin Direnci

Stafilokokların daptomisin direncinde lizilfosfatidilgliserol sentetazı kodlayan bir gen olan *mprF* geni, histidin kinazı kodlayan *ycyG* geni ve RNA polimeraz subunitlerini kodlayan *rpoB* ve *rpoC* geninin bulunduğu bildirilmiştir (Friedman et al., 2006). *S. aureus* bakterilerinde daptomisin direnci şöyle görülür. Bu antibiyotiğin hücre membranına bağlanması azalır, direnç görülür (Kosmidis ve Levine, 2010).

Daptomisin antibiyotiğinin avantajı, bakteriyi parçalamadan yok etmesidir. Öldürme zamanları açısından daptomisin antibiyotiği, linezolid, vankomisin ve kinupristin/dalfopristin antibiyotiklerinden daha üstün olarak bilinir (Cha et al., 2003).

1.8. MRSA'nın Klinikte Önemi

Bilinmektedir ki MRSA'lar, metisilin dirençlidirler ve tüm β -laktam grubu antibiyotikleri karşı dirençlidirler. Görülmektedir ki, klindamisine, makrolidlere, tetrasikline, kloramfenikole ve de aminoglikozidlere de direncinin varlığından söz edilmektedir (Durmaz, 1999). Örneğin yapılan araştırmalara göre MRSA bakteriyemisinde ölüm oranı, MSSA bakteriyemisine göre üç kat daha fazladır (Romero ve Vivas, 1995). MRSA bulaşan hastalardan yoğun bakım tedavisinde bulunanların daha çok süre ile hastanede yattıkları bildirilmiştir (Coello et al., 1997).

1.9. MRSA tedavisi

İlaç	Sınıf	Ticari isim	Uygulanış yolu	FDA onaylı endikasyon	Doz (erişkin)	Majör yan etkileri (risk faktörü)
Vankomisin	Glikopeptid	Vankomisin HCl Vancomycin-DBL Vancocin-CP Vancorin	IV	Pnömoni, Bakteremi, Kemik eklem infeksiyonları, Endokardit	2 x 1 g/gün 4 x 500 mg/gün	“Red man” Sendromu (infüzyon hızı)
Teikoplanin	Glikopeptid	Targocid	IV, IM	Onayı yok	İnfeksiyon bölgesine göre farklı	Hipersensitivite, Ateş
Linezolid	Oksazolidinon	Zyvoxid	IV, PO	Pnömoni, Deri/yumuşak doku infeksiyonu	2 x 600 mg/gün	Kemik iliği Supresyonu (doz ve süre)
Quinopristin-dalfopristin	Streptogramin	Synercid*	IV	Deri/yumuşak doku infeksiyonu	3 x 7.5 mg/kg/gün	Artralji/myalji (> %20), İnjektion Bölgesinde Reaksiyon (%10-70)
Daptomisin	Sıklık lipopeptid	Cubicin*	IV	Deri/yumuşak doku infeksiyonu	1 x 4-6 mg/kg/gün	Miyopati (doz bağımlı)

* Ülkemizde ticari preparatı yok.

Tablo 1.2. MRSA tedavisinde kullanılan antibiyotikler (Aydınalp, 2018)

Tekrarlayan MRSA infeksiyonlarında ve epidemik veya endemik olan hastanelerde dekolonizasyon tedavisi endike olduğu belirtilmiştir. Salgın görülen olgularda ise hasta ve hastane personeli tedavisi gerekir. Bu tedavi için, 5 gün vestibulum nasiye, günde 3 defa mupirosin pomad uygulanması etkili bir tedavidir. Ancak bu tedavide direnç riski de vardır (Karadenizli, 2001).

Lokal uygulamalardan %1'lik Klorheksidin, %0.1'lik klorheksidin ve %0.5'lik Neomisin, 500 unit/g Basitrasin, %0.5'lik Povidonyod krem uygulanması, rifampin ile başka bir ajan kombinasyonu olan sistemik kullanılan antibiyotiklerin kullanılması, Klorheksidin gibi ajanlarla banyo yapılması alternatif tedavi olarak bilinir (Casewell ve Hill, 1986).

Gentamisin ya da fusidik asit gibi antibiyotiklerin ve siprofloksasin gibi antibiyotiklerin topikal kullanımının sakıncalı olduğu bildirilmiş ki direnç gelişiminden dolayıdır. Metisilin dirençli *S.aureus* bakterilerinde mupirosinin uzun süre kullanımında direnç oluştuğu bildirilmiştir (Hudson, 1994). Bu sebepten dolayıdır ki, alternatif tedaviler önerilmektedir. MRSA'lar için in vitro olarak daha etkili olduğundan dolayı basitrasin, bu amaçla kullanılmaktadır. Ancak mupirosinin daha etkili olduğu anlaşılmıştır (Soto et al., 1999). Ayrıca, MRSA kolonizasyonu mupirosine dirençli ise, topikal basitrasin trimetoprim sulfametoksazol ve rifampisin ile kombine kullanılmalı ya da tek başına kullanılmalıdır (Karadenizli, 2001),

Lezyonu olmayan ancak *S.aureus* taşıyıcısı olan sağlık personellerinin, mupirosin tedavisi esnasında işine devam edip etmemeleri konusunun halen tartışıldığı bildirilmiştir (Karadenizli, 2002).

1.10. MRSA Epidemiyolojisi

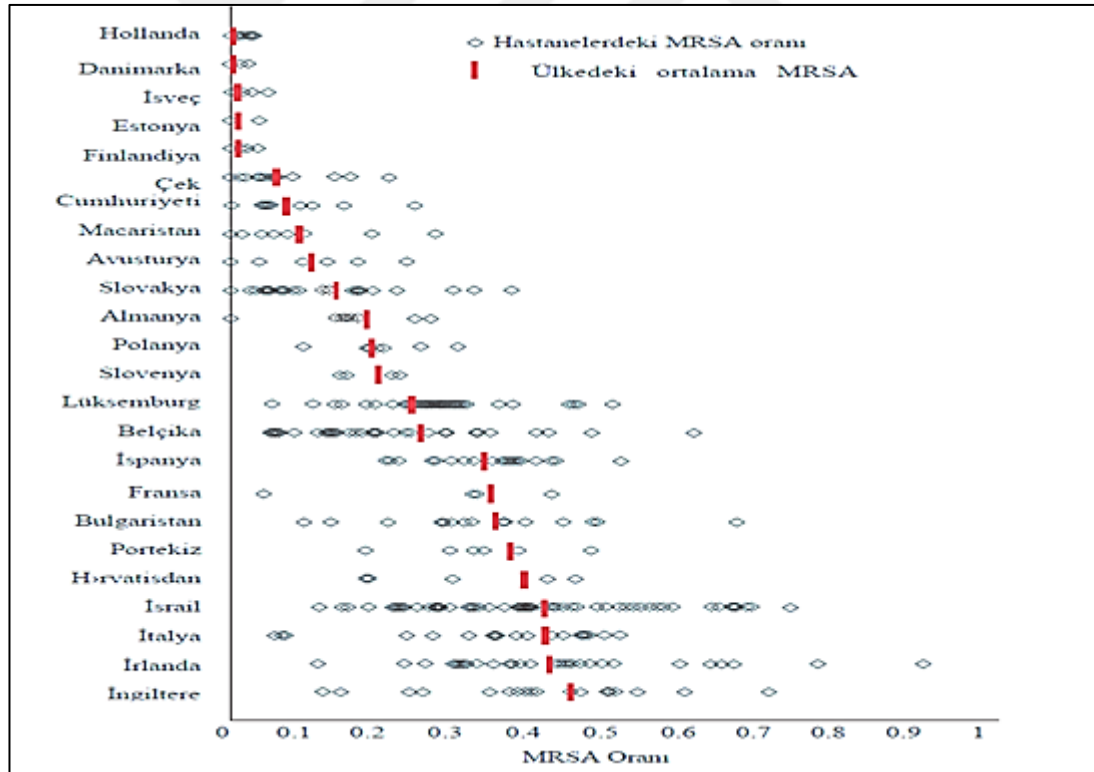
Nazal taşıyıcılığın, MRSA epidemiyolojisinde önemli olduğu bilinmektedir. Çünkü yapılan araştırmalarda *S.aureus* bakterisinin izole edildiği en uygun bölgenin burun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca nazal tedavi uygulandığında bakterinin vücutta diğer bölgelerden de eradike edildiği bildirilmiştir (Parras et al., 1995).

Sağlıklı bireylerde kolonizasyon oranının %10-20 kadarının kalıcı olduğu ve %30-50 olduğu bilinmektedir. Nazal taşıyıcılarda kolonize bakteri sayısının 10²-10³

kadar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca toplumda %20'lik kesimde taşıyıcılığın hiç görülmediği bilinmektedir (Mandell et al., 2010).

Hastane infeksiyonlarında önemli bir patojen olduğu bilinen MRSA, son yıllarda toplum kaynaklı olarak da önem kazanmaktadır. Başka sebeplerden dolayı antibiyotik kullanan hastalarda kolonizasyon ve infeksiyon riskinin artışı bildirilmiştir (Dennis et al., 2010).

MRSA'yı eradike etmek bir hayli güçtür. MRSA'da yayılımında, hastane personellerinin elleri önemlidir. Son dönemlerde metisilin direncinde tüm dünyada artış gözlenmiştir. Ülkemizde ise MRSA'nın %20-48 gibi bir orana sahip olduğu bildirilmiştir (Gülmez ve Deniz, 2012).



Tablo 1.3. Avrupa Ülkelerinde MRSA Oranı (Aydınalp, 2018)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Bakteri İzolatları

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda 2012/2015 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen bakteriler ile çalışıldı. Çalışmaya dâhil edilen tüm numuneler, çeşitli klinik ve yoğun bakımlarından elde edildi.

2.2. Tanımlama

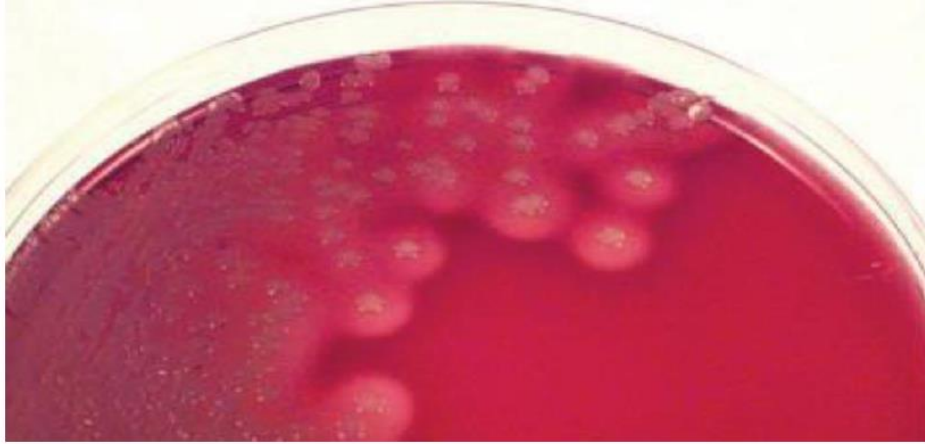
2012/2015 yılları arasında çeşitli klinik ve yoğun bakımlardan gelen numunelerden MRSA oldukları kesinleşmiş olan suşlara doğrulama amacıyla yeniden değerlendirme yapıldı. Besiyerlerine ekimi yapılan bakterilerden saf koloni halinde üreyen ve gram boyama sonucunda gram pozitif kok ve üzüm salkımı şeklinde görünümüne sahip olan, kapsülsüz, (MSA) Mannitol Salt Agar'da fermantasyon gösteren tüm bakteri suşları çalışmaya eklendi. Bu suşlar daha sonra identifikasyon için teste tabi tutuldu.

Elimizdeki izolatlar ayrıca tür düzeyinde tanımlama yapmak için bakteriyoloji laboratuvarında bulunan VITEK® 2 Compact cihazından yararlanıldı. Tanımlanan izolatlar eppendof tüplerine alınıp -80⁰C'de muhafaza altına alındı.

2.2.1. Kanlı Agara Ekim

VITEK[®] 2 Compact cihazının verdiği ve ayrıca daha önceden de MRSA olduğu tespit edilmiş suşlardan doğrulama amacı ile kanlı ağara ekim yapıldı.

Bilindiği gibi *S.aureus* bakterileri kanlı agarda β hemoliz yaparlar. Sarı pigment oluştururlar. Bu tipteki bakterilerin kolonileri için %5 (KKA) Koyun Kanlı Agar kullanılmalıdır. 37°C’de 18-24 saat inkübe edilir. Şayet örneğimiz kontamine ise stafilokok izolasyonu için Mannitol salt agar kullanılır (Mahon, 2007) İnkübasyon sonrasında bakterilerimizi morfolojik olarak değerlendirdik ve kanlı agarda yaptıkları hemolizden dolayı *S.aureus* olabileceğini değerlendirdik.



Şekil 2.1. Kanlı agarda *S.aureus* bakterisinin yaptığı β hemoliz (Dicle, 2018)

2.2.2. Katalaz Testi

Kanlı agarda β hemoliz yapan bakteri kolonilerimizden katalaz testi yaptık. Katalaz testi ile stafilokoklar ve mikrokoklar, enterokok ve streptokoklardan ayırırda kullanıldığı biliniyordu. Eğer bakteride katalaz enzimi varsa hidrojen peroksit (H_2O_2)'e etki edecek ve hızlı bir hava kabarcığı oluşacaktır. Hidrojen peroksit böylelikle su ve oksijene parçalanacaktır. Bu testi kan içermeyen bir ortamda yapmak gerekir ki çünkü eritrositlerde de katalaz vardır. Dolayısıyla yanlış pozitiflik olma ihtimali olabilir (Bilgehan, 2004)

Elde ettiğimiz bu koloniler ile katalaz testi yaptık. Temiz bir lam üzerine damlattığımız hidrojen peroksit (H_2O_2) bakteri kolonisini temas ettirdiğimizde reaksiyon gerçekleşti. Dolayısıyla pozitif sonuç elde ettik.

2.2.3. Koagülaz Testi

Katalaz pozitif olarak değerlendirdiğimiz kolonilerden *S.aureus* bakterisini diğer stafilokoklardan ayırmak için koagülaz testi yaptık.



Şekil 2.2. *S.aureus* tanısında kullanılan koagülaz leteks kiti (Dicle, 2018)

Bu test için distile su ile seyreltilen sitratlı plazma (tavşan ya da insan) kullanılır. Bu plasmadan 0,5-1ml steril tüpe alınır. Üzerine koloniden eklenir. 37°C'de inkübe edilir. 4 saat kadar saat başı kontrol edilir. Tüpte meydana gelen pıhtılaşma gözlemlenir. Pıhtı varsa pozitifdir (Dicle, 2018).

2.2.4. Metisilin Direnci

Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda *S.aureus* olduğuna karar verdiğimiz bakterinin MRSA olup olmadığı test edilmelidir. Metisilin direncini saptamak için mikrobiyolojide çeşitli testler kullanılır. Biz bu çalışmamızda disk difüzyon yöntemini kullandık. Müller Hilton Agar ile yapılan çalışmada oksasilin kullanıldı. Ayrıca VITEK® 2 Compact cihazından yararlanıldı.

2.3. Antibiyotik Direnci

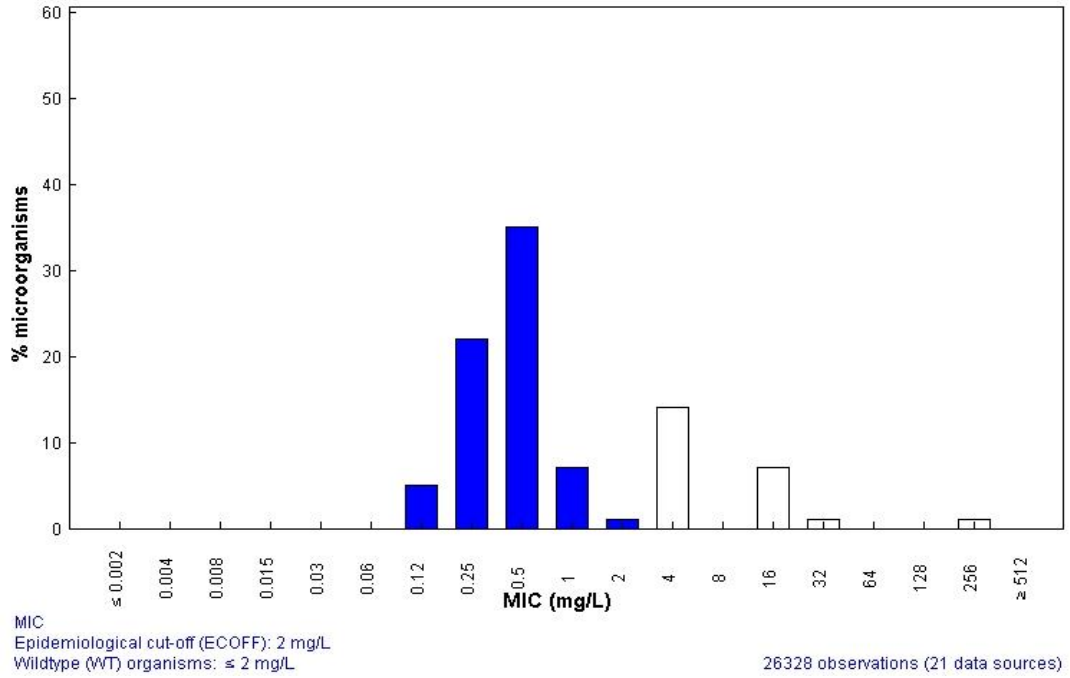
Çalışmaya dâhil edilen suşların antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi için disk difüzyon ve E-test yönteminde, Müller Hilton Agarda, oksasilin diski kullanıldı. Daptomisin, linezolid, tigesiklin, teikoplanin, vankomisin gibi antibiyotik dirençleri için bakterilerden % 0.9 NaCl içine 0.5McFarland süspansiyon yapıldı. Bu numuneler Müller Hilton Agara ekildi. Daha sonra E-test şeridi yerleştirildi. 24 saat etüvde inkübasyona bırakıldı. Zon çaplarına göre MİK değerleri not edildi. Tüm sonuçlar EUCAST ve CLSI durumlarına göre değerlendirildi. Daha önceden bilinen ve kesin olarak MRSA suşu olduğu belirtilen suşlar ile yaptığımız çalışmada bilinen bakterilerin MRSA oldukları doğrulandı.

Antibiyotik	Disk	Zon Çapı			MİK Değeri		
		S	I	R	S	I	R
Oksasilin	-	-	-	-	≤2 (oksasilin)	-	≥4 (oksasilin)
	30µg Sefoksitin	≥22	-	≤21	≤2 (sefoksitin)	-	≥8 (sefoksitin)
Oksasilin	-	-	-	-	≤0,25 (oksasilin)	-	≥0.5 (oksasilin)
	30µg Sefoksitin	≥25	-	≤24	-	-	-
Linezolid	30µg	≥21	-	≤20	≤4	-	≥8
Daptomisin	-	-	-	-	≤1	-	-

Tablo 2.1. CLSI tarafından önerilen *S.aureus* suşları için Oksasilin, Linezolid ve Daptomisin antibiyotiklerinde disk difüzyon zonları ve MİK değerleri (CLSI, 2014)

Oxacillin / Staphylococcus aureus
International MIC Distribution - Reference Database 2019-04-24

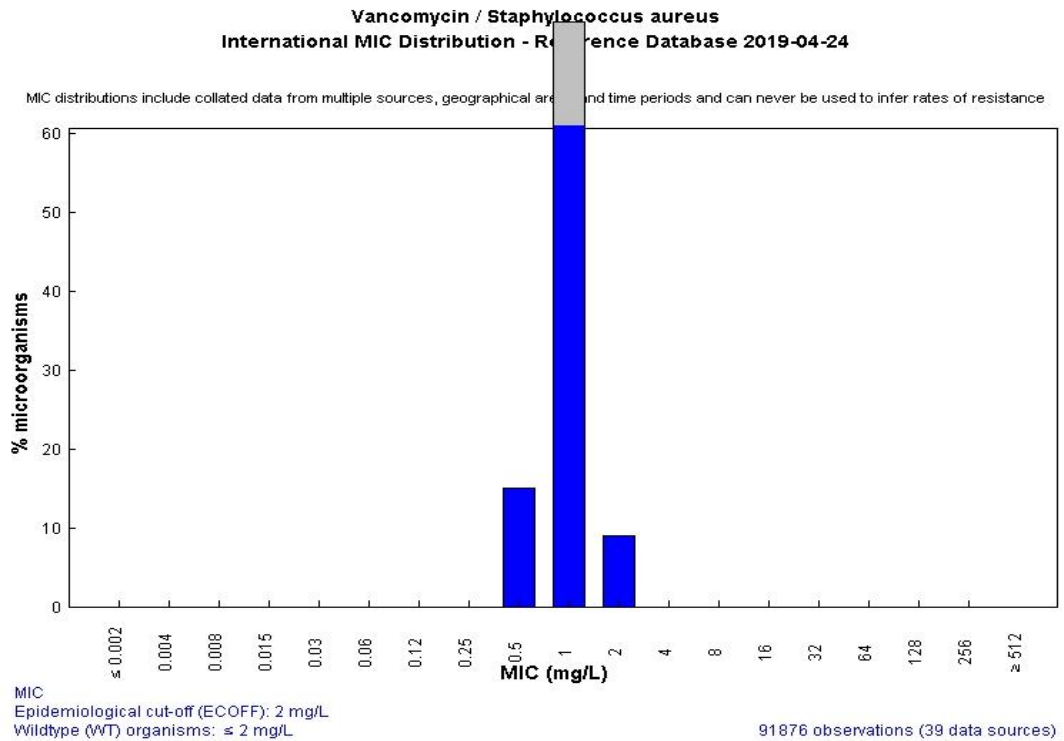
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



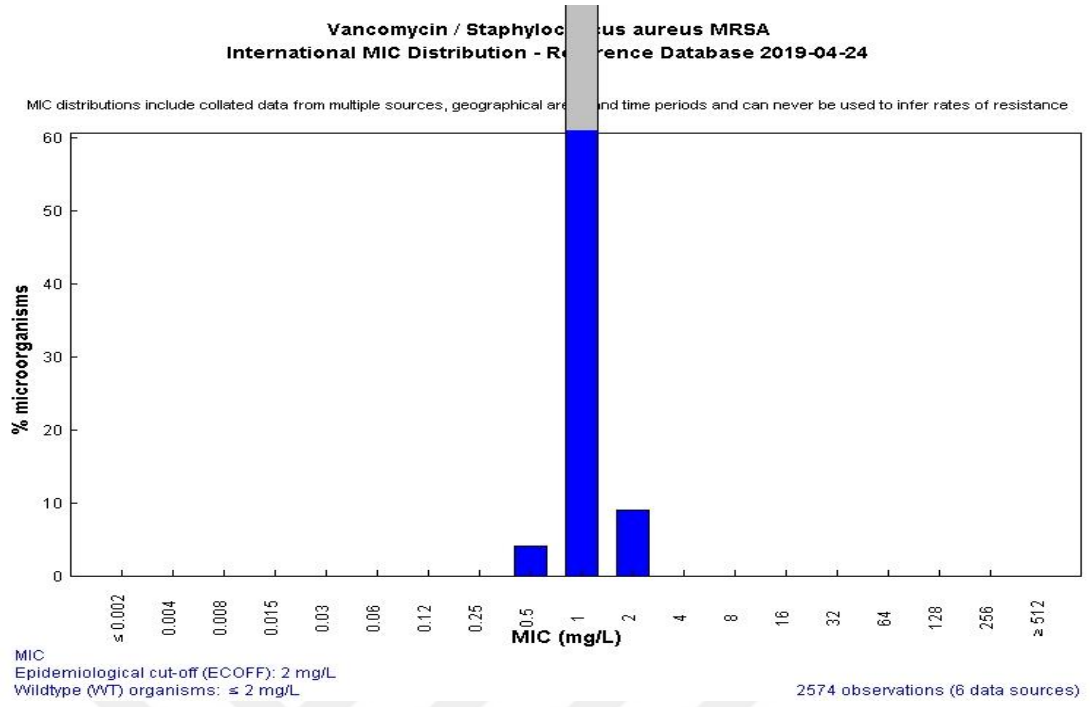
Şekil 2.3. EUCAST'a göre Oksasilinin *S.aureus*'larda durumu (EUCAST)



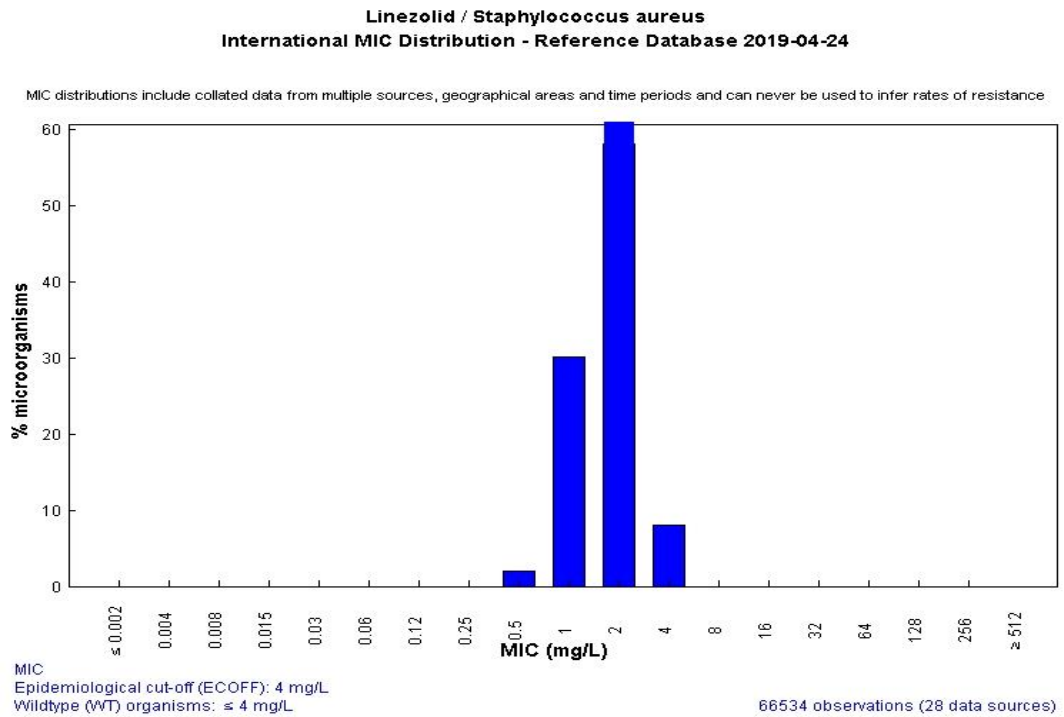
Şekil 2.4. EUCAST'a göre Oksasilinin MRSA'larda durumu (EUCAST)



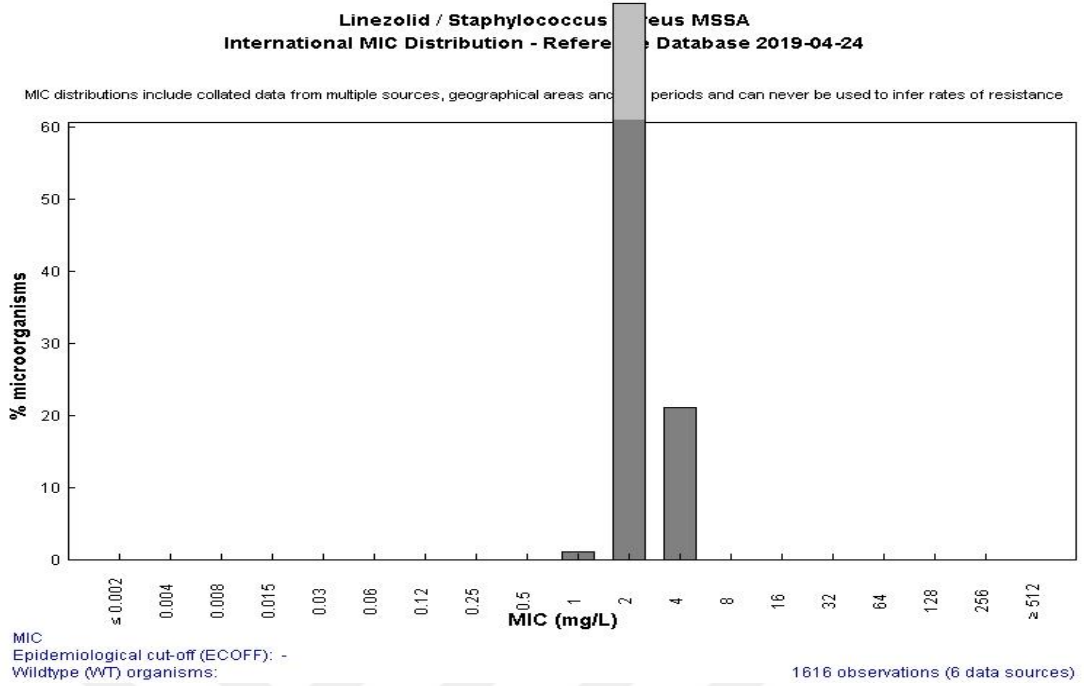
Şekil 2.5. EUCAST'a göre Vankomisinin *S.aureus*'larda durumu (EUCAST)



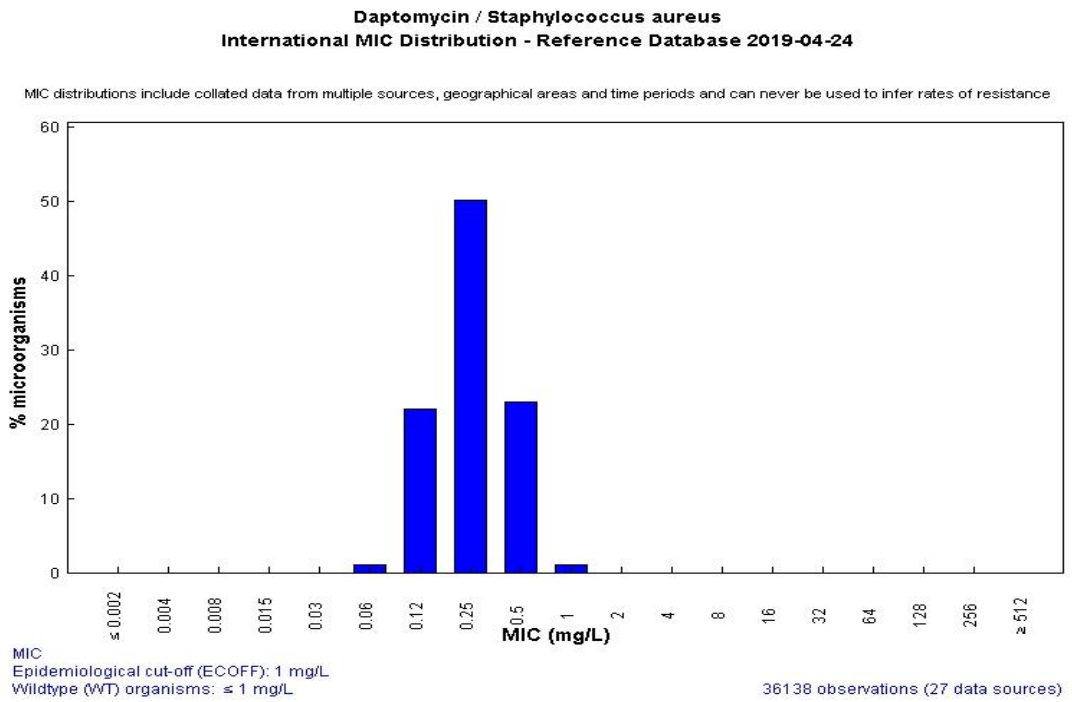
Şekil 2.6. EUCAST'a göre Vankomisinin MRSA'larda durumu (EUCAST)



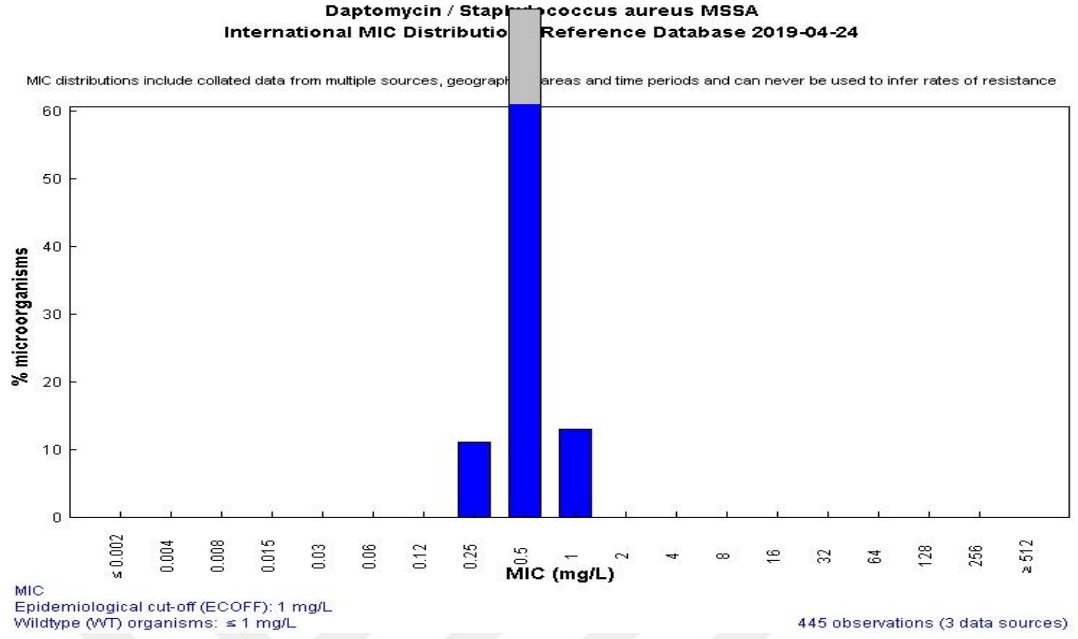
Şekil 2.7. EUCAST'a göre Linezolidin *S.aureus*'larda durumu (EUCAST)



Şekil 2.8. EUCAST'a göre Linezolidin MRSA'larda durumu (EUCAST)



Şekil 2.9. EUCAST'a göre Daptomisinin *S.aureus*'larda durumu (EUCAST)



Şekil 2.10. EUCAST'a göre Daptomisinin MRSA'larda durumu (EUCAST)

2.4. Değerlendirme

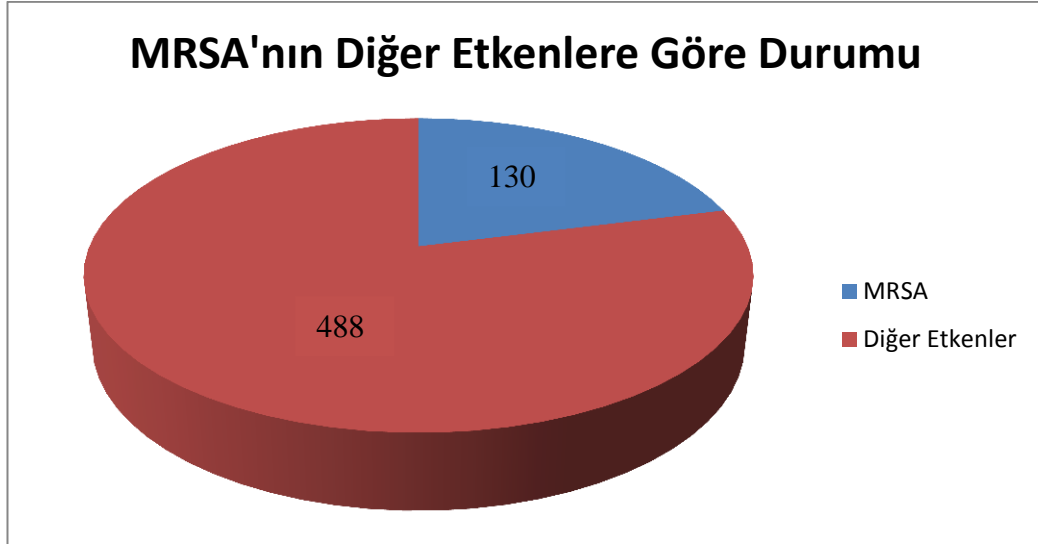
Geçmişe yönelik olarak çalıştığımız bu bakteri suşlarından MRSA olarak tanımlananların, hangi klinik ve yoğun bakımdan, hangi klinik materyalden, hangi cinsiyetteki hastalardan izole edildikleri ve daptomisin ve linezolid antibiyotiklerine olan direnci incelendi.

3. BULGULAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2012/2015 yılları arasında tedavi gören hastalardan alınan klinik örneklerden yapmış olduğumuz bu çalışmada MRSA tespit edilen suşların daptomisin ve linezolid antibiyotiklerine olan direnci retrospektif olarak incelenmiştir.

3.1. MRSA'nın Diğer Etkenlere Göre Durumu

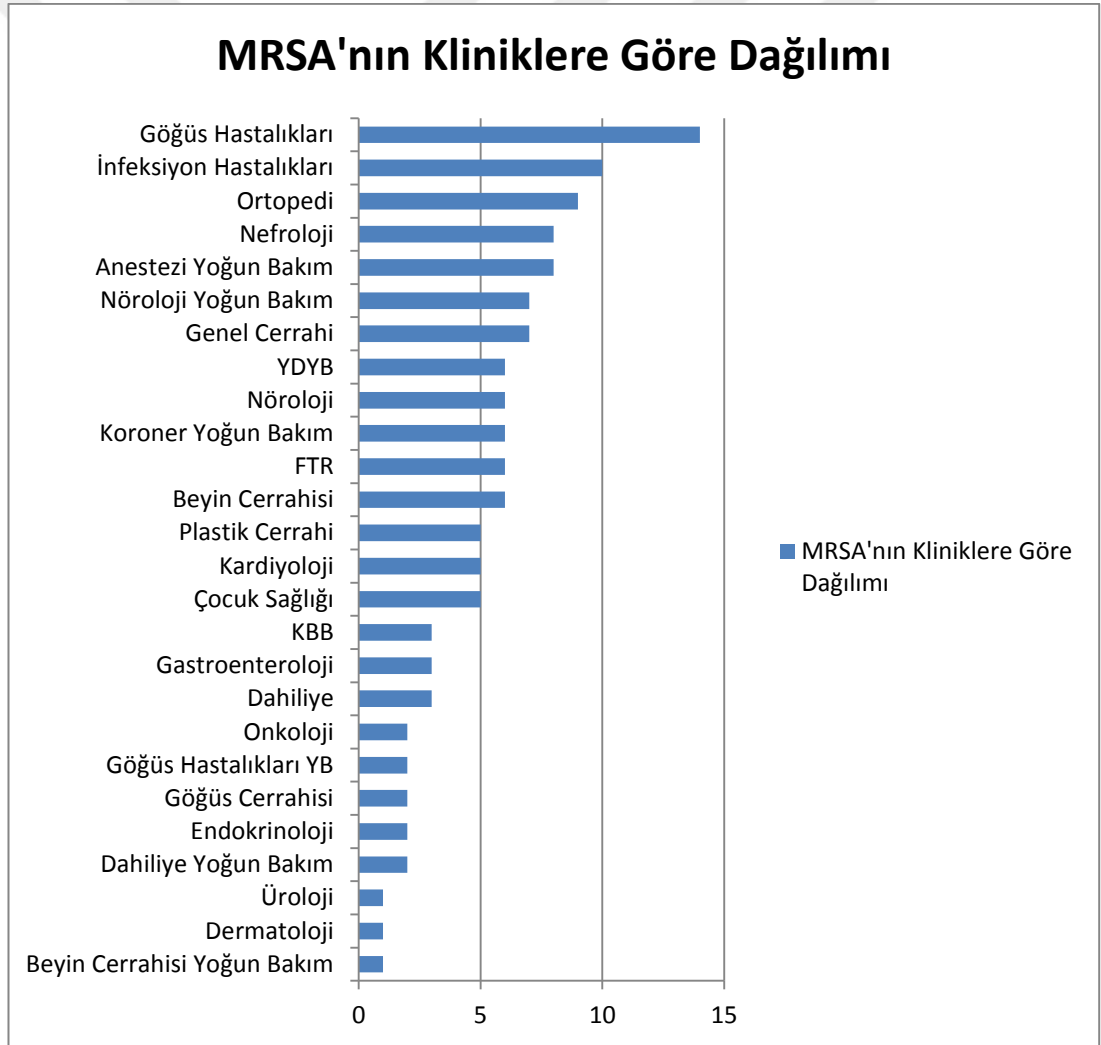
Toplamda 618 hasta çalışılmıştır. Bu 618 hastadan 130 tanesinde MRSA gözlemlenmiştir. Diğer 488 hastadan alınan numuneler ise çeşitli stafilokok türleridir. Buna göre MRSA'nın diğer etkenlere göre görülme durumu % 21,035 olarak hesaplanmıştır. (Şekil 3.1)



Şekil 3.1. MRSA'nın diğer etkenlere göre durumu

3.2. MRSA'nın Kliniklere Göre Durumu

Bu çalışmamızda toplam 618 hastaya ait numune, toplamda 10 yoğun bakım ünitesinden ve 33 klinikten temin edilmiştir. Bunlardan 26 klinik ve yoğun bakımdan alınan numunelerde toplam 130 MRSA saptanmıştır. En fazla üreme saptanan 3 klinik sırasıyla Göğüs Hastalıkları (14 MRSA), İnfeksiyon Hastalıkları (10 MRSA) ve Ortopedi (9 MRSA) klinikleridir. MRSA görülen 7 yoğunbakım bir arada düşünüldüğünde yoğunbakımda toplamda 32 MRSA suşuna rastlanmıştır (Şekil 3.2 ve Tablo 3.1).



Şekil 3.2. MRSA'nın kliniklere göre dağılımı

Klinik ve Yoğun Bakım	MRSA Sayısı
Göğüs Hastalıkları	14
İnfeksiyon Hastalıkları	10
Ortopedi	9
Anestezi Yoğun Bakım	8
Nefroloji	8
Genel Cerrahi	7
Nöroloji Yoğun Bakım	7
Beyin Cerrahisi	6
FTR	6
Koroner Yoğun Bakım	6
Nöroloji	6
YDYB	6
Çocuk Sağlığı	5
Kardiyoloji	5
Plastik Cerrahi	5
Dahiliye	3
Gastroenteroloji	3
KBB	3
Dahiliye Yoğun Bakım	2
Endokrinoloji	2
Göğüs Cerrahisi	2
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	2
Onkoloji	2
Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım	1
Dermatoloji	1
Üroloji	1

Tablo 3.1. MRSA'nın kliniklere göre dağılımı

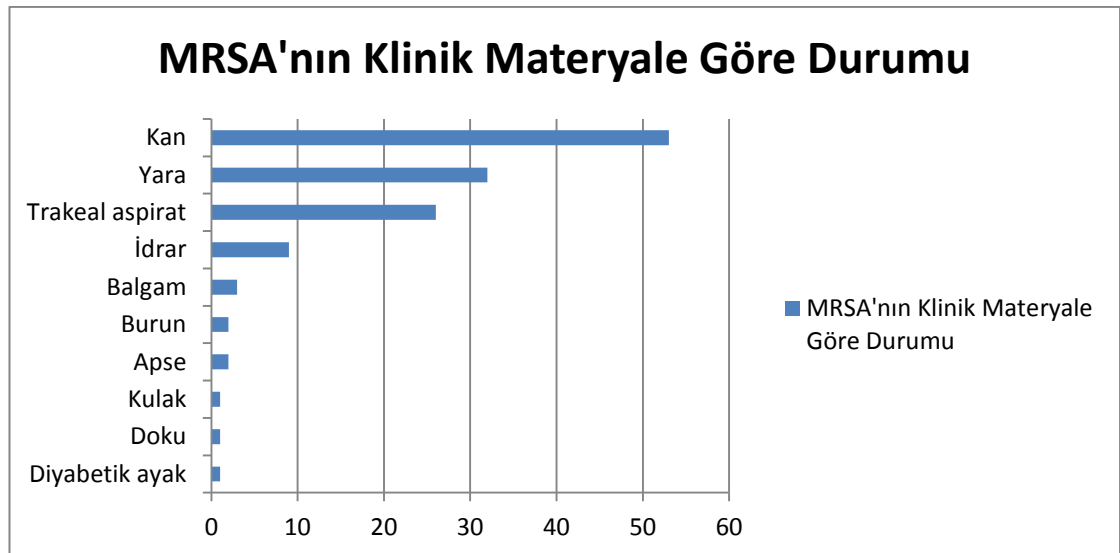
3.3. MRSA'nın Klinik Materyale Göre Durumu

618 hastadan toplamda laboratuvara gelen numune türü sayısı 18'dir. Fakat bu 18 numune türünden MRSA rastlanan numune türü 10 adettir. Bunlar; apse, balgam,

burun kültürü, diyabetik ayak, doku, idrar, kan, kulak, trakeal aspirat ve yara numuneleridir. Bu numunelerden MRSA durumları ise; 2 apse, 3 balgam, 2 burun, 1 diyabetik ayak, 1 doku, 9 idrar, 53 kan, 1 kulak, 26 trakeal aspirat ve 32 yara şeklindedir (Tablo 3.2 ve Şekil 3.3). En fazla MRSA saptanan 4 klinik materyal sırasıyla kan (53 MRSA), yara (32 mrsa), trakeal aspirat (26 MRSA) ve idrar (9 MRSA) olarak hesaplanmıştır.

Klinik Materyal	MRSA Sayısı
Kan	53
Yara	32
Trakeal aspirat	26
İdrar	9
Balgam	3
Apse	2
Burun	2
Diyabetik ayak	1
Doku	1
Kulak	1

Tablo 3.2. MRSA'nın klinik materyale göre dağılımı



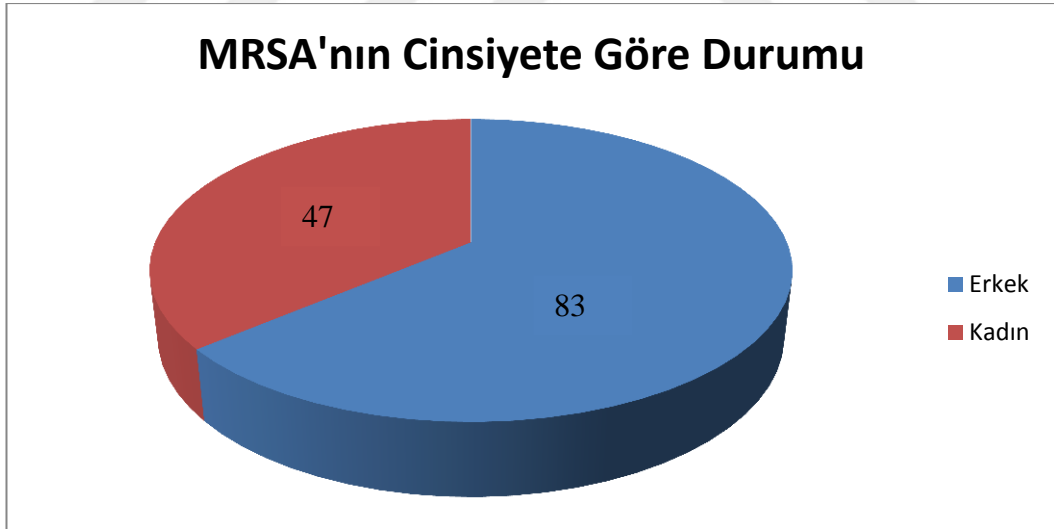
Şekil 3.3. MRSA'nın klinik materyale göre dağılımı

3.4. MRSA'nın Cinsiyete Göre Durumu

618 hastadan 130 tanesinde MRSA görülmüştür. MRSA görülen 130 hastadan 83 tanesi erkek, 47 tanesi kadın hastadır. Buna göre %63,84 erkek, %36,15 kadın hasta profili görülmüştür. (Tablo 3.3 ve Şekil 3.4) MRSA görülen 130 hastanın yaş ortalaması ise 56,97 olarak hesaplanmıştır.

CİNSİYET	MRSA Sayısı
Erkek	83
Kadın	47

Tablo 3.3. MRSA'nın cinsiyete göre dağılımı



Şekil 3.4. MRSA'nın cinsiyete göre dağılımı

3.5. MRSA'nın Linezolid ve Daptomisin Antibiyotiklerine Direnç Durumu

618 hastadan alınan numunelerden 130 hastada görülen MRSA üzerinde yapılan çalışmada 4 tanesinde Linezolid dirençliken 126 tanesinde duyarlı görülmüştür. 77 tanesinde daptomisin dirençliken 53 tanesinde duyarlı görülmüştür. (Tablo 3.4 ve Şekil 3.5)

Daptomisin duyarlı olan 53 hastada aynı zamanda linezolid de duyarlıdır. Linezolid dirençli olan 4 hastada ise aynı zamanda daptomisin de dirençli görülmüştür. Daptomisin ve Linezolid antibiyotiklerinin her ikisine de dirençli olan 4 hastaya ait numunelerden 1 tanesi yara, 3 tanesi de kan numunesidir.

ANTİBİYOTİK	DUYARLI (S)	DİRENÇLİ (R)
Daptomisin	53	77
Linezolid	126	4

Tablo 3.4. MRSA'nın Daptomisin ve Linezolid antibiyotiklerine direnç durumları



Şekil 3.5. MRSA'nın Daptomisin ve Linezolid antibiyotiklerine direnç durumları

4. TARTIŞMA

2002 yılında İspanya'da Betriu ve arkadaşları MRSA suşları ile çalışmış ve sonuç olarak linezolid antibiyotiğine dirençli bir suş saptamamışlardır. Ayrıca MİK₉₀ değerini de 1 µg/ml olarak kaydetmişlerdir (Betriu et al., 2002). Bir yıl sonra Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise bu değer 4 µg/ml olarak kaydedilmiştir (Milatovic et al., 2003). 2006 Yılında Arslan ve arkadaşları MRSA'larda linezolid ve tigesiklin antibiyotiğinin duyarlılıklarını çalışmışlar ve tüm MRSA suşları linezolid antibiyotiğine duyarlı olarak sonuçlanmıştır (Arslan ve ark., 2006).

Gram pozitif bakterilerde daptomisin, linezolid, teikoplanin ve glikopeptidlerin bakterisidal etkisini çalışan Huang ve arkadaşlarına göre en etkili antibiyotiğin daptomisin olduğu açıklanmıştır (Huang, 2008). Bizim çalışmamızda ise daptomisin ve linezolidi kıyasladığımızda 130 MRSA örneğinin 4 tanesinin linezolide dirençli olduğu görülerek daptomisine göre daha etkin olduğu sonuçlanmıştır.

2007 ve 2009 yıllarında ülkemizde Öksüz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 49 MRSA suşunun hepsi de daptomisin ve linezolide duyarlı bulunmuştur (Öksüz ve Gürler, 2009). Bizim çalışmamızda ise 130 hastadan 53 tanesi her iki antibiyotiğe de duyarlı görülmüştür.

MRSA suşlarından biyofilm oluşturanlar üzerinde Raad ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise, daptomisin, linezolid ve tigesiklin antibiyotikleri kullanılmıştır. Bu çalışmada daptomisin antibiyotiğinin ve tigesiklin antibiyotiğinin inhibitör etkisinin linezolide göre üstün olduğu açıklanmıştır (Sorlozano et al., 2009).

Lama, 2010 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, son üç yıl içerisinde linezolid antibiyotiğinin, vankomisin antibiyotiğinin ve teikoplanin antibiyotiğinin

etkinliğini kıyaslamıştır. MRSA’larda linezolid antibiyotiğinin diğer antibiyotiklere göre kültür eradikasyonunda daha üstün olduğunu açıklamıştır. Ancak istatistiksel olarak bu üç antibiyotik arasında anlamlı bir fark kaydedemediğini bildirmiştir (Lama, 2010). Bizim çalışmamızda da daptomisin ve linezolid kıyaslandığında Linezolid antibiyotiğine dirençli olan 4 MRSA suşunun aynı zamanda daptomisin antibiyotiğine de dirençli olduğu ancak en etkin antibiyotiğin linezolid olduğu sonuçlanmıştır.

Ülkemizin de dâhil olduğu toplam 11 Avrupa ülkesinde yapılan araştırmada Sader ve arkadaşları 800 MRSA suşunun hepsinin de daptomisine duyarlı olduğunu göstermiştir (Bell et al., 2010). Madrid’te bir yoğun bakımda linezolid antibiyotiğine dirençli *S.aureus* salgınından bahsedilmiştir. Bu direncin *crf* geninden kaynaklandığı bildirilmiştir (Garcia et al.,). 2005 yılında Gazi Üniversitesinde 120, Uludağ Üniversitesinde 100 MRSA izolatı ile çalışılmış ve hepsi de linezolid antibiyotiğine duyarlı sonuçlanmıştır (Çelikkbilek ve ark., 2011)

2006 ve 2008 yıllarında Tayvan’da yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden elde edilen MRSA bakterilerinin 470 tanesinden %98,8’inin daptomisin antibiyotiğine duyarlı olduğu bildirilmiştir (Kao et al., 2011).

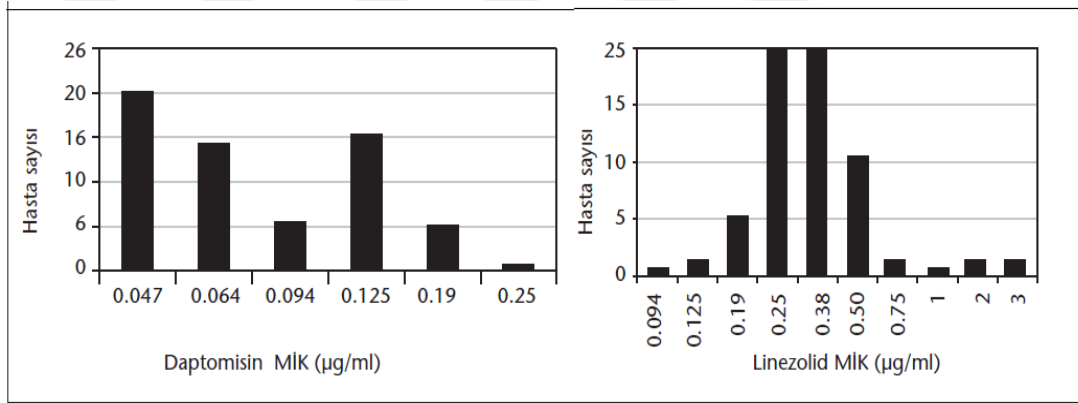
ABD’de yapılan bir çalışmada ise, 2005 ve 2010 yıllarında 22858 *S.aureus* bakterisinin daptomisine %99,94 oranda duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu bakterilerin %53,3’ünün de MRSA olduğu bildirilmiştir (Sader et al., 2011).

2003 ve 2010 yıllarında Dinç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 99 MRSA suşu kullanılmış ve tamamı linezolid ve daptomisine duyarlı olarak sonuçlanmıştır (Dinç, 2011). 2010 ve 2011 yıllarında Zhang ve arkadaşları ise toplam 17 eğitim hastanesinden 2679 tane gram pozitif izolat toplamıştır. Ve bu izolatların tümü de daptomisin ve linezolide duyarlı görülmüştür (Zhang, 2013).

2011 yılında Çelikkilek ve arkadaşları MRSA suşlarında daptomisin ve linezolid antibiyotiklerini çalışmışlar ve Şekil 4.1’de belirtilen sonuçları elde etmişlerdir. (Çelikkilek ve ark., 2011)

Pelitli ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmada kullandıkları 100 MRSA suşlarını linezolide duyarlı olarak saptamışlardır. (Pelitli ve ark., 2011) Bizim çalışmamızda ise 4 adet direnç saptanmıştır.

Arı’nın 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada da kullanmış olduğu tüm MRSA suşları daptomisin antibiyotiğine duyarlı bulunmuştur (Arı, 2014).



Şekil 4.1. 2011 Yılında Çelikkilek ve arkadaşlarının MRSA Suşlarında kullandıkları Daptomisin ve Linezolid MİK dağılımları (Çelikkilek ve ark., 2011)

2015 yılında Karataş, yapmış olduğu bir çalışmada ayaktan ve yatan hatadan izole ettikleri tüm MRSA suşlarında linezolid antibiyotiğinde bir dirence rastlamamıştır (Karataş, 2015).

2015 yılında Yenişehirli ve arkadaşları 92 MRSA suşuyla çalışmış olup daptomisin ve linezolid antibiyotiklerini kullanmışlardır. Tıpkı bizim çalışmamızda da olduğu gibi en fazla MRSA suşu yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Yine en fazla MRSA örneğini kan, yara yeri, trakeal aspirat gibi numunelerden izole

etmişlerdir. İzolatların tümünün linezolide duyarlı olduğunu ve %2'lik bir kısmının daptomisine dirençli olduğunu kaydetmişlerdir. (Yenişehirli ve ark., 2015)

2016 yılında Diler, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapmış olduğu bir çalışmada, çalışmasına dahil ettiği tüm MRSA suşlarının daptomisine duyarlı olduklarını açıklamıştır (Diler, 2016).

67 MRSA üzerine Çelikköy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada daptomisin, linezolid, teikoplanin ve vankomisin antibiyotikleri kullanılmıştır. Daptomisinin vankomisine 8, teikoplanine 16 ve linezolide 4 kat daha fazla etkisinin olduğunu açıklamışlardır (Diler, 2016).

2018 yılında Nazik ve arkadaşları kan kültürlerinden izole ettikleri MRSA suşları ile çalışmışlar ve bu suşlardan hiçbirinde linezolid direnci görülmemiştir ve daptomisin direncini % 2,6 olarak hesaplamışlardır. Yine aynı çalışmada en fazla MRSA suşuna yoğun bakımlardan rastanıldığı bildirilmiştir. (Nazik ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda ise linezolid direnci %3,07 olarak, daptomisin direnci ise %59,23 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda da en fazla MRSA örneğinin yoğun bakım ünitelerinin toplamında olduğu kaydedilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

MRSA suşlarında daptomisin ve linezolid antibiyotik direncinin retrospektif olarak araştırıldığı bu çalışmada sonuç olarak, her iki antibiyotiğin de MRSA tedavisinde alternatif olarak klinikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Daptomisin ve linezolid gibi MRSA tedavisinde kullanılan umut verici yeni antibiyotiklerin ülke ve dünya genelinde tercih edildiği görülmüştür. Yapılan araştırmalarda da daptomisin ve linezolid antibiyotiklerinin MRSA tedavisinde önemli bir yere sahip oldukları gözlemlenmiştir.

MRSA suşları üzerinde daptomisin ve linezolid antibiyotikleri incelendiğinde, yapılan çalışmalarda her iki antibiyotiğe de direncin geliştiği gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da 2012 ve 2015 yıllarında toplamda 130 MRSA suşunda daptomisin ve linezolid direncinin durumları gözlemlendiğinde, 4 tanesinde linezolid dirençliken 126 tanesinde duyarlı bulunmuştur. 77 tanesinde daptomisin dirençliken 53 tanesinde duyarlı görülmüştür. Daptomisin duyarlı olan 53 hastanın aynı zamanda linezolide de duyarlı olduğu, linezolid dirençli olan 4 hastanın ise aynı zamanda daptomisine de dirençli olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda her iki antibiyotiğe olan direnç profilleri değerlendirildiğinde sabit bir sonuca rastlanılmadığı, her çalışmada farklı oranlarda direncin görüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu antibiyotiklere karşı direncin geliştiği, ancak diğer çalışmalara kıyasla aynı oranda dirence sahip olmadıkları gözlemlenmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda bu antibiyotiklere olan direncin diğer yapılan çalışmalara oranla ciddi anlamda arttığı gözlemlenmiştir. MRSA tedavilerinde kullanılan ve etkinliği olumlu derecede bulunan bu antibiyotiklere de direncin gelişmesi, yeni antibiyotik arayışlarına gidilmesine sebep olacaktır. Günümüzde tedavide etkin bir şekilde kullanılan bu antibiyotiklerin kullanımında temkinli davranılmadığı takdirde görülen bu direnç artışının ciddi sorunlara neden olabileceği açıktır.

ÖZET

Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'larda Daptomisin ve Linezolid Direncinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Hastane kökenli ve de toplum kökenli en önemli infeksiyon etkenlerinden biri de bilinmektedir ki *Staphylococcus aureus* bakterisidir. Ciddi infeksiyonlara neden olan bu bakteri, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına, bakteriyemiye, solunum sistemi infeksiyonlarına, üriner infeksiyonlara neden olmaktadır. MRSA infeksiyonlarında uzun yıllar vankomisin antibiyotiği başarılı bir şekilde kullanılmıştır. 1996 senesinde ise ilk defa vankomisine orta duyarlılık gözlenmiştir. Bir yıl sonra da Japonya'da ilk vankomisin dirençli *S.aureus*'un heterojen izolatu tanıtılmıştır. MRSA suşları bilinmektedir ki bütün β -laktam grubu antibiyotiklere dirençlidir. Aminoglikozid, tetrasiklin, linkozamid, kinolon gibi antibiyotiklere de direnç gösterirler. Son yıllarda glikopeptidlere de direnç geliştiği görülmektedir. Dolayısıyla daptomisin, linezolid, tigesiklin gibi antibiyotiklerin de tedavide kullanımı başlamıştır. Görülmektedir ki *S.aureus* bakterisi kazanmış olduğu dirençler ile yeni yeni birçok antibiyotik arayışına götürmektedir. Biz de bu çalışmamızda, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2012/2015 yılları arasında görülen MRSA suşlarının daptomisin ve linezolid antibiyotiklerine olan direnç durumlarını retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçladık.

Geçmişe yönelik olarak çalıştığımız bu bakteri suşlarından MRSA olarak tanımlananların, hangi klinik ve yoğun bakımdan, hangi klinik materyalden, hangi cinsiyetteki hastalardan izole edildikleri ve daptomisin ve linezolid antibiyotiklerine olan direnci incelendi. Toplamda 618 hasta çalışılmıştır. Bu 618 hastadan 130 tanesinde MRSA gözlemlenmiştir. Bu MRSA suşları 26 klinik ve yoğun bakımdan gelen numunelerdendir. Diğer 488 hastadan alınan numuneler ise çeşitli stafilokok türleridir. Buna göre MRSA'nın diğer etkenlere göre görülme durumu % 21,035 olarak hesaplanmıştır. Bu numunelerden MRSA durumları ise; 2 apse, 3 balgam, 2 burun, 1 diyabetik ayak, 1 doku, 9 idrar, 53 kan, 1 kulak, 26 trakeal aspirat ve 32 yara şeklindedir. MRSA görülen 130 hastadan 83 tanesi erkek, 47 tanesi kadın hastadır. Buna göre %63,84 erkek, %36,15 kadın hasta profili görülmüştür.

130 hastada görülen MRSA üzerinde yapılan çalışmada 4 tanesinde Linezolid dirençliken 126 tanesinde duyarlı görülmüştür. 77 tanesinde daptomisin dirençliken 53 tanesinde duyarlı görülmüştür. Daptomisin duyarlı olan 53 hastada aynı zamanda linezolid de duyarlıdır. Linezolid dirençli olan 4 hastada ise aynı zamanda daptomisin de dirençli görülmüştür. Daptomisin ve Linezolid antibiyotiklerinin her ikisine de dirençli olan 4 hastaya ait numunelerden 1 tanesi yara, 3 tanesi de kan numunesidir.

Anahtar Kelimeler: MRSA, Daptomisin direnci, Linezolid direnci, *S.aureus*

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Daptomycin and Linezolid Resistance in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Staphylococcus aureus is also known as the most important infectious agent of hospital origin and community origin. This bacterium, which causes serious infections, causes skin and soft tissue infections, bacteremia, respiratory system infections and urinary infections. Vancomycin antibiotic has been successfully used for many years in MRSA infections. In 1996, intermediate sensitivity to vancomycin was observed for the first time. A year later, a heterogeneous isolate of the first vancomycin-resistant *S.aureus* was introduced in Japan. MRSA strains are known to be resistant to all β -lactam group antibiotics. They also exhibit resistance to antibiotics such as aminoglycoside, tetracycline, linkosamide, quinolone. In recent years, resistance to glycopeptides has been observed. Therefore, the use of antibiotics such as daptomycin, linezolid and tigecycline has also begun in the treatment. It is seen that *S.aureus* bacterium with the resistance gained leads to a new search for many new antibiotics. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the resistance states of daptomycin and linezolid in MRSA strains seen between 2012 and 2015 at Afyonkarahisar Health Sciences University Medical Faculty Hospital.

We investigated the resistance of these bacterial strains, which were identified as MRSA, from which clinical and intensive care, which clinical material, from which sex patients were isolated, and their resistance to daptomycin and linezolid antibiotics. A total of 618 patients were studied. MRSA was observed in 130 of these 618 patients. These MRSA strains belong to 26 clinical and intensive care samples. The samples taken from the other 488 patients are various *Staphylococcus* species. According to the other factors, MRSA was calculated as 21,035%. MRSA cases from these samples; 2 abscesses, 3 sputum, 2 nose, 1 diabetic foot, 1 tissue, 9 urine, 53 blood, 1 ear, 26 tracheal aspirate and 32 wound. Of the 130 patients with MRSA, 83 were male and 47 were female. According to this, 63.84% male and 36.15% female patients were seen.

In the study conducted on MRSA in 130 patients, Linezolid was resistant in 4 and linezolid sensitive in 126 cases. Daptomycin was resistant in 77 specimens and sensitive in 53 samples. In 53 patients who are sensitive to daptomycin, linezolid is also sensitive. 4 patients with linezolid resistance were also resistant to daptomycin. Of the 4 patients who were resistant to both Daptomycin and Linezolid antibiotics, one of the samples was wound and 3 were blood samples.

Key Words: MRSA, Daptomycin resistance, Linezolid resistance, *S.aureus*

KAYNAKLAR

- "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal qualitycontrol for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>."
- ADESIYUN AA., SHEHU LM., (1985) Detection of Staphylocoagulase using plasmas from varius animals. *Vet Microbiol*; 10:387-92.
- ARI N., Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Vankomisin Dirençli Enterokok Suşlarında Daptomisine Duyarlılıklarının İnvitro E-test Yöntemiyle Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2014
- ARSLAN U., YÜKSEKKAYA Ş., IŞIK F., TUNCER İ., Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Linezolid ve Tigesikline İn-Vitro Duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2006; 20(4):210-213.
- AYDINALP EN., Yenidoğan Yoğun Bakım Çalışanlarında Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Varlığının ve Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Üsküdar Üniversitesi, 2018
- BANNERMAN TL., *Staphylococcus, Micrococcus and Other Catalase Positive Cocci that Grow Aerobically*: "Murray Pr, Baron Ej, Jorgensen Jh, Pfaller Ma, Tenen R. Eds. *Manual of Clinicalmicrobiology*, 8th Ed. Washington D.C; Asm Press; 2003: 384-404.
- BATIKUTLU S., Çeşitli klinik materyallerden izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnci ve E-test ile Vankomisin MIC değerlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006: 12.
- BELL JM., TURNIDGE JD., SADER HS., JONES RN., Antimicrobial Activity and Spectrum of Daptomycin: Results From The Surveillance Program in Australia and New Zealand (2008). *Pathology*, 2010; 42 (5) :470-3.
- BETRIU C., RODRIGUEZ-AVIAL I., SANCHEZ BA et al: In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain, *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(3):892-5
- BİÇER AT., Hastane İzolatı *Staphylococcus aureus* ve Koagülaz Negatif *Staphylococcus* Suşlarında Metisilin Direncinin Farklı Yöntemlerle Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 2009: 70s.
- BİLGEHAN H., Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları Bornova: Barış Yayınları 1994; 188-211.
- BİLGEHAN H., Gram Olumlu Koklar. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. İzmir: Fakülteler Kitabevi, 2000: 239-68, .
- BİLGEHAN H., Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 4. Baskı, İzmir: Barış Yayınları, 2004: 495 -96.

- BOKAREWA MI., JIN T., TARKOWSKI A., (2006). *Staphylococcus aureus*: Staphylokinase. *Int J Biochem Cell Biol*, 38(4), 504-509.
- BOUVET A., FOURNIER JM., AUDURIER A., BRANGER C., ORSONI A., GIRERD C., Epidemiological markers for epidemic strain and isolates in an outbreak of nosocomial oxacillin-resistant *S. Aureus*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1338.
- BROOKS GF., BUTEL JS., MORSE SA., The Staphylococci. Brooks GF, Butel JS, Morse SA (ed). *Medical Microbiology*. 12. Baskı New York: Javets, Melnick & Adelberg's 2004: 223-230.
- BROWN DFJ., EDWARDS DI., HAWKEY PM., MORRISON D., RIDGWAY GL., TOWNER KJ et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillinresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1000- 1018.
- CASEWELL MW., HILL LR., (1986) The carrier state: Methicillinresistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*; 18 (Suppl A):112.
- CENGİZ AT., (1999). *Staphylococcus aureus*. Ustaçelebi, Ş. (Ed.), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (339-349). Ankara: Güneş Kitabevi.
- CENGİZ AT., CENGİZ SA., (2004). *Staphylococcus*. Cengiz AT., (Ed.), *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji* (344-349). Ankara: Güneş Kitabevi.
- CHA R., GRUCZ RG JR., RYBAK MJ., Daptomycin dose-effect relationship against resistant Gram-positive organisms, *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1598- 603.
- CHAMBERS HF., Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 10(4): 781-91, 1997.
- CHAMBERS HF., Penicillins. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005: 281-294.
- Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance Standart for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. M100-S24, Wayne, PA, US, January, 2014; S: 68-75
- COELLO R, GLYNN JR, GASPAR C, et al. (1997) Risk factors for developing clinical infection with methicillin -resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect*; 37: 39-46.
- ÇELİKBİLEK N., ÖZDEM B., GÜRELİK ÇF., GÜVENMAN S., GÜNER RH., AÇIKGÖZ CB., Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid ve Daptomisine İn Vitro Duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(3): 512-518
- ÇETİNKAYA SY. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü. *Hastane İnfeksiyon Derg*; 2000; 4: 205-217.
- DENNIS L. KASPER, ANTHONY S. FAUCI. Staphylococcal Infections In: HARRISON'S Infectious Diseases, Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed. 2010; pp 386-399.

- DEURENBERG RH., VINK C., KALENIC S., FRIEDRICH AW., BRUGGEMAN CA., STOBBERINGH EE., The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 13(3): 222-35, 2007.
- DEVREN A., (2004) Çeşitli Ürünlerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus*'un Gelişim Üzerine pH, NaCl ve Potasyum Sorbat'ın Etkisi (tez). Ankara: Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
- DİCLE Y., Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Suşlarında Siprofloksasin'in Yeşil Çay ile Sinerjik Etkisinin Dama Tahtası Yöntemiyle Araştırılması, Doktora Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2018
- DİLER GÖ., Daptomisin Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarında İn vitro Etkinliğinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, 2016
- DİNÇ F., DİNÇ FT., AKCA B., SINIRTAŞ AM., ÖZAKIN C., Kandan izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA). Suşlarının CLSI ve EUCAST kriterlerine göre vankomisin, Tigesiklin, Linezolid ve Daptomisin İn Vitro duyarlılık sonuçları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2011: 41: 120-126.
- DUCKWORT GJ., LOTHIAN JL., WILLAMS JD., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of an outbreak in a London teaching hospital. J Hosp Infect 1988; 11: 1-15
- DURMAZ B., (1999) Hastanelerde MRSA Kontrol Politikası, MRSA Kolonizasyonunun Eradikasyonu 1-6
- DÜNDAR V., ÖZTÜRK DÜNDAR D., Stafilocok İnfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1507-1516.
- DÜNDAR V., ÖZTÜRK DÜNDAR D., Stafilocoklar. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt.2. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. 3. Baskı İstanbul Nobel Kitabevi 2008; 2065 – 2077.
- FRIEDMAN L., ALDER JD., SILVERMAN JA., Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50(6): 2137-45
- GARCIA MS., TORRE MA., MORALES G., et al. Clinical outbreak of linezolid-resistance *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. JAMA 2010; 303(22): 2260-4.
- GARRITY G., HOLT JG., (2000). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: an overview of the road map to the manual*. New York: Bergey's Manual Trust.
- GOLDSTEIN J., ROBERTS JW., (1982) Microtube coagulase test for detection of coagulasepositive *Staphylococci*. J Clin Microbiol;15(5):848-51.
- GOULD IM., Clinical activity of anti-Gram-positive agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. JAntimicrob Chemother 2011; 66(Suppl 4):17-21
- GÜLAY Z., Antimikrobiyal ilaçlara direnç, Ustaçelebi Ş. ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi 1999: 91-108, 339-348.

- GÜLMEZ D., DENİZ GD., Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 Yılları Arasında Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisiline Direnç Oranları, İstanbul: Antimikrobik Kemoterapi Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, 2012
- GÜRLER B., ed. (2008) Tıbbi Mikrobiyoloji: Nobel Tıp Yayınevi
- HAJEK V., MEUGNIER H., BES M., *Staphylococcus saprophyticus* subs. *Bovis* subs. nov. isolated from bovine nostrils. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46: 792–796.
- HANSEN AM., ERICSON SOLLID JU., *SCCmec* in staphylococci: genes on the move. *FEMS Immunol Med Microbiol* 46:(1): 8-20, 2006.
- HIRAMATSU K., HANAKI H., INO T., YABUTA K., OGURI T., TENOVER FC., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob Chemother* 1997; 40(1)135-6
- HIRAMATSU K., Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A New Model of Antibiotic Resistance. *Lancet Infectious Diseases*, 2001; 1: 147–55.
- 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; p.544-51.
- HUANG YT., LIAO CH., TENG LJ., HSUEH PR., Comparative Bactericidal Activities of Daptomycin, Glycopeptides, Linezolid and Tigecycline Against Blood Isolates of Gram-Positive Bacteria in Taiwan, *Clin Microbiol Infect*, 2008; 14 (2) : 124-9.
- HUDSON IRB., (1994) The efficacy of intranasal mupirocin in the prevention of Staphylococcal infections: A review of recent experience. *J Hosp Infect*; 27: 8198.
- JEHL F., CHOMARAT M., WEBER M., GERARD A., Antibiyotik Duyarlılık Testinden Reçeteye. Çev: Söyletir G, Bal Ç, Gür D, Wilke Topçu A. 2. Baskı İstanbul: Bio Merieux Yayınları 2003: 78–83.
- JOLLY LS., WU J., VAN HEIJENIOORT J., DE LENCASTRE H., TOMASZ A., MENGIN-LECREULX D., (1997). The femR315 gene from *Staphylococcus aureus*, the interruption of which results in reduced methicillin resistance, encodes a phosphoglucosamine mutase. *J Bacteriol*, 179 (17), 5321-5325.
- KAO TM., WANG JT., WENG CM., CHEN YC., CHANG SC., In Vitro Activity of Linezolid, Tigecycline, and Daptomycin on Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Blood Isolates From Adult Patients, 2006-2008: Stratified Analysis by Vancomycin Mic. *J Microbiol Immunol Infect*, 2011; 44 (5): 346-51.
- KARADENİZLİ A., (2001) Hastanelerde Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Kontrol Politikaları ve MRSA Kolonizasyonunun Eradikasyonu. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*; 6 (1) : 12 - 18.

- KARATAŞ E., Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Antibiyotik Direnç Genleri ve Panton-Valentine Lökosidin Varlığının Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi, 2015
- KAYAALP SO., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10.baskı. Ankara: Hacettepe-Taş 2002; 182–327.
- KLOOS WE, SCHLEIFER KH., Isolation and Characterization of Staphylococci From Human Skin: II. Description of Four New Species: *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis* and *Staphylococcus simulans*. *Int J Syst Bacteriol*, 1975; 1: 82-87.
- KONEMAN EW., ALLEN SD., JANDA WM., SCHRECKENBERGER PC., PROPCOP GW., WOODS GL., (2005). Gram positive cocci PartI: Staphylococci and related gram positive cocci. *Colar Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 6th ed* (623-662). Philadelphia: Lippincott.
- KOSMIDIS C., LEVINE DP., (2010). Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert Opin Pharmacother*, 11(4), 615-25.
- KRUT O., SOMMER H., KRONKE M., Antibiotic-Induced Persistence of Cytotoxic *Staphylococcus aureus* In Non-Phagocytic Cells. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 53:167-73.
- KUTLU BS., Çeşitli Klinik Materyallerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisilin Direnci ve E-Test ile Vankomisin MİK Değerlerinin Araştırılması. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006.
- KÜÇÜKBAYRAK A., ÖZDEMİR D., Two new protein synthesis inhibitors: Linezolid and streptogramins (quinupristin/dalfopristin). *Turkish Journal of Infection* 2006; 20: 145-151.
- LAMA T., Son Üç Yıl İçinde Yoğun Bakımda Yatan Hastalarda, Solunum Yollarında Gram Pozitif Bakterilerin Neden Olduğu Enfeksiyonlarda Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolid Antibiyotiklerinin Etkinliğinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Arel Üniversitesi, 2010
- LEBLEBİCİOĞLU H., USLUER G., ULUSOY S., Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; 31–41.
- LEVINSON W., JAWETZ E., (1997). *Lange Tıp Kitapları Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Uzmanlık ve Yeterlilik Sınavları İçin*. (Dündar, İ.H., Erken, E., Kılıç, B. çev.). Ankara: Güneş Kitabevi.
- MAHON C., *Streptococcus*. 3rd ed Baskı. Missori, Saunders Elsevier; St. Louis, 2007.
- MANDELL GL., BENNETT JE., DOLIN R., *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). Mandell: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. 2010.
- MILATOVIC D., SCHMITZ FJ., VERHOEF J., FLUIT AC., Activities of the glycylyccline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):400-4.

- MOREILLON P., QUE Y., GLAUSER MP., *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 2321-2351
- MURRAY BE., NANNINI EC., Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinopristin-dalfopristin) and lipopeptides (daptomycin). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). Principles and Practise of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 417-35.
- NAZİK S., CİNGÖZ E., ŞAHİN RA., GÜLER S., Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisilin Direncinin Yıllara Göre Değişimi, Kocaeli Med J 2018; 7; 1:32-36
- NIKAIDO H., Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. Science 1994; 264: 382-8.
- ÖKSÜZ L., GÜRLER N., Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilocok Suşlarının Son Yıllarda Kullanıma Giren Antibiyotiklere İn vitro Duyarlılık Sonuçları. ANKEM Dergisi 2009; 23: 71-77.
- ÖZTÜRK R., Antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişme mekanizmaları ve günümüzde direnç durumu. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sempozyum Dizisi No:31 2002; 83-100.
- ÖZYÜREK P., BULANTEKİN Ö., (2008) Hemşire ve Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinin MRSA'lı Hastaya Klinik Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi, Kocatepe Tıp Dergisi, 9:21-32
- PARRAS FM., DEL CARMEN GUERRERO E., BOUZA M., JOSE' BLA' AZQUEZ S., MORENO M., CRUZ MENARGUEZ CERCENADO E., Comparative study of mupirocin and oral cotrimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother 1995; 39: 175-179.
- PEACOCK SJ., *Staphylococcus*. In Borriello Sp, Murray Pr, Funke G. Eds. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10th Ed. Hodder Arnold, London: United Kingdom; 2005: 771-832.
- PELİTLİ TS., CESUR S., KINIKLI S., IRMAK H., DEMİRÖZ AP., KARAKOÇ E., Hastane kaynaklı metisiline direnç-li stafilocok suşlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid ve tigesiklin duyarlılığının E-Test yöntemiyle değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bul 2011; 45(4):758-61.
- PITHOUT JDD, SANDERS CC., SANDERS WE., Antimicrobial resistance with focus on b-lactam resistance in gram-negative bacilli. Am JMed 1997; 103(1): 51-9
- PLOY MC., GRELAUD C., MARTIN C., DE LUMLEY L., DENIS F., First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. Lancet 1998; 18;35(9110):1212
- PROCOP GW., CHURCH DL., HALL GS., JANDA WM., KONEMAN EW., SCHRECKENBERGER PC., WOODS GL., Bölüm 12: Gram-Pozitif Koklar. Kısım I: Stafilocoklar ve İlişkili Gram-Pozitif Koklar. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology Türkçe Baskısı (Başustaoğlu AC, Us AD, ed). 7. Baskı. Ankara, Hipokrat Yayınevi, 670-732, 2017.

- QUE A., MOREILLON P., *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock). In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010; 2543–2579.
- ROBERTS MC., Environmental Macrolide-Lincosamide-Streptogramin and Tetracycline Resistant Bacteria. *Front Microbiol*, 2011; 2: 40
- ROMERO-VIVAS J., RUBIO M., FERNANDEZ C., PICAZO JJ., (1995) Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*; 21: 1417-23.
- RUDKIN JK., LAABEI M., EDWARDS AM., JOO HS., OTTO M., LENNON KL., O'GARA JP., WATERFIELD NR., MASSEY RC., Oxacillin alters the toxin expression profile of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 58(2): 1100-7, 2014.
- SADER HS., MOET GJ., FARRELL DJ., JONES RN., Antimicrobial Susceptibility of Daptomycin and Comparator Agents Tested Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* and Vancomycin-Resistant Enterococci: Trend Analysis of A 6-Year Period In US Medical Centers (2005-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011; 70 (3): 412-6.
- SANCAK B., (2012) MRSA Direnç Mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de Epidemiyolojisi, ANKEM Dergisi;26(Ek 2):38-47
- SANCAK B., *S.aureus*'ta metisilin ve vankomisin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38(3): 127-34.
- SELÇUK T., *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Antibiyotik Duyarlılığın Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Erzincan: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, 2018
- SHORR AF., Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 3): 171-6.
- SMITH TL., PEARSON ML., WILCOX KR., et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl JMed* 1999; 340(7): 493-501.
- SORLOZANO A., GUTIERREZ J., ROMAN J., LIEBANA J., PIEDROLA G., Activity of Daptomycin Against Multiresistant Clinical Isolates of *Staphylococcus Aureus* and *Streptococcus Agalactiae*. *Microb Drug Resist*, 2009; 15 (2) :1-3.
- SOTO NE., VAGHJIMAL A., STAHLVICOLLI A., PROTIC JR., LUTWICK LI., CHAPNICK EK., (1999) Bacitrasin versus mupirocin for *Staphylococcus aureus* nasal colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 20:3513
- STRYJEWSKI ME., COREY GR., New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Crit Care* 2009;15(5):403-12
- ŞİMŞEK GM., Çeşitli Klinik Materyallerden İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Suşlarında Vankomisinin İn vitro Aktivitesinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2012
- TANG Y., STRATTON C., (2010). *Staphylococcus aureus*: an old pathogen with new weapons. *Clin Lab Med*, 30(2010), 179-208.

- TEVFİK CA., Stafilocoklar. İçinde: Ustaçelebi S. Ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 339-84
- The Gram-Positive Cocci. Part 1: Staphylococci and Related Organism. In: Alen S, Koneman E, Janda W, Schreckenberger P, Winn W, Woods G, Procop G. Eds. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2006: 539-576.
- TOPÇU A., SÖYLETİR G., DOĞANAY M., Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyolojisi 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevi, 2008
- TOPÇU A., SÖYLETİR G., DOĞANAY M., Stafilocoklar. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 4. Basım Nobel Tıp Kitabevleri 2017; pp 1084-1812.
- TSIODRAS S., GOLD HS., SAKOULAS G., Et Al. Linezolid Resistance in a Clinical Isolate of *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001; 358 (9277) : 207-8.
- TÜNGER A., *S. aureus*: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Editörler. Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları'nda, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004: 9-22.
- ULUSOY S., USLUER G., ÜNAL S., *Staphylococcus aureus*: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji. İçinde: Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp, 2004: 9-71.
- USLUER G., ÜNAL S., Linezolid. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2005; 10 ek 4: 1-15.
- USTAÇELEBİ Ş., Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Baskı, İzmir: Güneş Kitabevi, 1999: 339 -45.
- ÜNAL S., AKHAN S., Stafilocok İnfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G. Doğanay M (ed). İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı. Birinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1996: 773-781.
- ÜNAL S., *Staphylococcus aureus*: Direnç Mekanizmaları. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003: 23-38.
- WALDVOGEL FA., *Staphylococcus aureus* (Including *Staphylococcal Toxic Shock*). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000: 2069- 2092.
- WINN W., ALLEN S., JANDA W., KONEMAN EW., PROCOP G., SCHRECKENBERGER P., WOODS G., Gram-Positive Cocci. İçinde: Washington C. Winn Jr. (ed). Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6. baskı. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 623-671.
- YALÇIN AN., Makrolidler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds.). Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2003:325-33.
- YENİŞEHİRLİ G., YENİŞEHİRLİ A., BULUT Y., BULUT N., Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid, Kinupristin-Dalfopristin ve Daptomisine İn Vitro Duyarlılıkları, ANKEM Derg 2015;29(1):21-25

YIKILGAN BA., Ratlarda Deneysel Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Osteomyelit Modelinde Daptomisin Tigesiklin ve Teikoplanin Antibiyotiklerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Ankara: Turgut Özal Üniversitesi, 2014

YILDIZ O., AYGEN B., Stafilocokların Antibiyotik Duyarlılığı ve Direnç Sorunu. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi 2002; 5(3): 128-36.

ZHANG FF., A study of in vitro activity of daptomycin against 2679 Gram positive cocci. 2013; 52: 474-479.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Süleyman MANGAL
Doğum Tarihi : 28 Nisan 1992
Doğum Yeri : Afyonkarahisar
Yabancı Dili : İngilizce
e-mail : slymmngl@gmail.com

ÖĞRENİM

2010 Sanıklı Yunus Emre Anadolu Lisesi - Fen Bilimleri
2012 Polonya-Lublin Maria Curie Skłodowska Üniversitesi (UMCS) -
Biyoloji
2013 Gazi Üniversitesi - Biyoloji
2014 Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi - Biyoloji
Devam Anadolu Üniversitesi - Laborant ve Veteriner Sağlık
Terk Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
2017 Jandarma ve Sahil Güvenlik Akademisi - Jandarma
2019 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Mikrobiyoloji A.D. Lisansüstü Eğitim (Y.L.)

Katıldığım Çalışmalar

2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Estetik ve Etik Proje Yarışması
2012 Gazi Üniversitesi - Laboratuvar, Sınıf ve Tuvalet Ortamlarının
Mikrobiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi Projesi
2012 Gazi Üniversitesi - Eppendorf Klinik Pipetleme Semineri
2012 Gazi Üniversitesi - Olympus Mikroskopi Semineri
2012 Gazi Üniversitesi - Thermo Scientific Patoloji ve Sitoloji Semineri

- 2014 Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi - Afyonkarahisar ve Adıyaman
Yöresine Ait Ballarda Antibiyotik Özellik Araştırması
- 2015 Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji-
Bakteriyolojik ve Paraziter İnfeksiyonlarda Nanoteknolojinin
Uygulanması

Halen İçişleri Bakanlığı, Jandarma Genel Komutanlığı'nda görevime devam
etmekteyim.

