

T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARS İLİ HASTANE ÇALIŞANLARINDA NAZAL
KOAGÜLAZ POZİTİF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
TAŞIYICILIĞI VE METİSİLİN DİRENCİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Hemşire Funda KARDAŞ

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Mitat ŞAHİN

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Yönetim Kurulu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2005-VF-11

KARS -2006

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans programı çerçevesinde Hemşire Funda KARDAŞ tarafından hazırlanmış olan “Kars İli Hastane Çalışanlarında Nazal Koagülaz Pozitif *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı ve Metisilin Direncinin Araştırılması” adlı bu çalışma, yapılan tez savunma sınavı sonunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek OY BİRLİĞİ ile KABUL edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi
11/07/2006

Adı ve Soyadı:

Başkan : Doç. Dr. Mitat ŞAHİN
Üye : Doç. Dr. Salih OTLU
Üye : Yrd. Doç. Dr. Levent KAZAK

İmza:

(Handwritten signatures of the jury members)

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 19.07/2006 gün ve 15.174...sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. AYLA ÖZCAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
Önsöz	I
Simgeler ve Kısaltmalar	II
Tablolar ve Şemalar Dizini	IV
I. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1. <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	4
1. 1. Görünüm	4
1. 2. Üreme ve Biyokimyasal Özellikler	5
1. 3. Antijen Yapıları ve Faj Tipleri	6
1. 4. Hastalandırıcılık Özellikleri	6
2. <i>S. AUREUS</i> KOLONİZASYONU VE TAŞIYICILIĞI	11
3. NAZAL <i>S. AUREUS</i> TAŞIYICILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ	15
4. <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> KÖKENLERİNDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ	16
5. STAFİLOKOKLARIN OLUŞTURDUKLARI İNFEKSİYONLAR	20
6. STAFİLOKOKLARIN TANISI	22
7. MRSA İNFEKSİYONLARININ KONTROLÜ	27
II. MATERYAL VE METOT	32
1- MATERYAL	32
2- METOT	35
III. BULGULAR	41
IV. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
V. ÖZET	55
VI. SUMMARY	56
VII. KAYNAKLAR	57
VIII. ÖZGEÇMİŞ	65

ÖNSÖZ

Staphylococcus aureus’ a bağlı hastane infeksiyonları özellikle metisiline direnç gösterdiği yıllardan beri giderek önemli bir sorun haline gelmiştir. *S. aureus* antibiyotiklere çabuk direnç kazanması ve bu dirençli kökenlerin taşıyıcı kişiler aracılığı ile sağlıklı kişilere yayılma olanağının bulunması nedeniyle halk sağlığı açısından son derece önemli olup son yıllarda oluşturduğu infeksiyonlarda kayda değer artışlar görülmektedir. Hastane çalışanlarında nazal *S. aureus* taşıyıcılığının nozokomiyal infeksiyonların oluşumuna katkıda bulunabilecek bir faktör olduğu bilinmektedir. Hastane çalışanlarının nazal taşıyıcılığının belirlenmesi hastane kaynaklı *S. aureus* infeksiyonlarının önlenmesinde atılacak önemli bir adımdır.

Bu çalışmada Kars ili hastanelerinde çalışan personelin bilimsel veriler ışığında nazal *S. aureus* taşıyıcılığının irdelenmesi ve bu *S. aureus*’ ların antibiyotik dirençlilik durumlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasında yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışmanım Doç. Dr. Mitat ŞAHİN’ e, öğretim üyeleri Doç. Dr. Salih OTLU, Doç. Dr. Halil İbrahim ATABAY, Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÜNVER’ e, Parazitoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Atila AKÇA’ ya, Zootehni Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa SAATCI’ ya, maddi desteğinden dolayı KAÜ Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Yönetim Kurulu Başkanlığı’ na, beni bu günlere getiren ve manevi desteğini esirgemeyen aileme ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Simgeler ve Kısaltmalar

°C	: Santigrat derece, Celcius
cm	: Santimetre
cfu/ml	: Koloniform ünite/ mililitre
CRF	: Koagulase Reacting Factor
CO₂	: Karbondioksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNase	: Deoksiribonükleaz
EARSS	: European Antibiotic Resistance Surveillance System
EDTA	: Etilen Diamin Tetraklor Asetik asit
EIA	: Enzyme Immun Analyse
ELFA	: Enzyme-Linked Fluorescent Assay
EMRSA	: Epidemik Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
gr	: Gram
HDSP	: Hekim Dışı Sağlık Personeli
HCl	: Hidroklorik asit
H₂O	: Su
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
IgG	: İmmunoglobulinG
kDa	: Kilodalton
KNS	: Koagülaz-Negatif Stafilokoklar
MRSA	: Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Methicillin-Susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
m	: Metre
mm	: Milimetre
ml	: Mlilitre
NaCl	: Sodyum klorür
nm	: Nanometre
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standarts
NSAT	: Nazal <i>Staphylococcus aureus</i> Taşıyıcılığı

O₂	: Oksijen
PBP	: Penicillin Binding Protein
pH	: Hidrojen iyonu konsantrasyonu
PHLS	: Public Health Laboratory Service
PMNL	: Polimorf Nüveli Lokositler
RTD	: Rutin Test Dilüsyonu
Q/D	: kinopristin/ dalfopristin
SSSS	: Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome, haşlanmış deri sendromu
TDA agar	: Toluidin blue- Deoxyribonucleic Acide agar
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
TMP-SXT	: Trimethoprim-Sulfamethoxazole
χ^2	: chi kare
VISA	: Vancomycin Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	: Vancomycin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
WHO	: World Health Organisation, Dünya Sağlık Örgütü
YP	: Yardımcı Personel
%	: Yüzde
μm	: Mikrometre
μg	: Mikrogram

Tablolar ve Şemalar Dizini

	<u>Sayfa No.</u>
Tablo 1. <i>S. aureus</i> ' larda metisilin direncinin ülkelere göre dağılımı	14
Tablo 2. Kullanılan antibiyotikler ve <i>S. aureus</i> için beklenen zon çapları	40
Tablo 3. Hastane personelinin görevlerine ve çalıştığı birimlere göre dağılımı	42
Tablo 4. Hastane personeline görevlerine göre nazal <i>S. aureus</i> taşıyıcılığının dağılımı	43
Tablo 5. Hastane personelinin <i>S. aureus</i> taşıyıcılığının kliniklere göre dağılımı	43
Tablo 6. Hastane personeline <i>S. aureus</i> taşıyıcılığının çalışma süresine göre dağılımı	44
Tablo 7. Nazal <i>S. aureus</i> taşıyıcısı olan hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personelinin MRSA ve MSSA taşıyıcılığına göre dağılımı	45
Tablo 8. Hastane personelinin burun kültürlerinden izole edilen 29 <i>S. aureus</i> ' un bazı antibiyotiklere duyarlılığı	45

I. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Staphylococcus aureus günümüzde hastane infeksiyonlarının önde gelen etkenlerinden biridir. MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*), Türkiye' nin de aralarında bulunduğu birçok ülkenin hastanelerinde endemik durumdadır (11, 33, 60, 63, 67). Bazı MRSA kökenleri epidemilere neden olmaktadır. Bu kökenlerin bir hastanenin belirli bir servisinde yayılma ve sepsise neden olma potansiyelleri yüksektir. MRSA epidemilerinin bir hastanede görülmesinden sonra elimine edilmesi de oldukça zordur (5, 20, 41).

Staphylococcus aureus' a bağlı hastane infeksiyonları metisiline ve birçok antibiyotiğe çoğul direnç göstermesi nedeniyle giderek önemli bir sorun haline gelmiştir. Tüm dünyada metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının oranının gittikçe artması bu infeksiyonların tedavisini daha problemlili hale getirmektedir. Bu nedenle özellikle hastane ortamında gelişen stafilokok infeksiyonlarının önlenmesi çok daha önemlidir (35, 40). Hastane kaynaklı stafilokok infeksiyonlarının gelişiminde önemli risk faktörlerinden birisi sağlık personelinin burnunda kolonize olan *S. aureus* bakterileridir. Yapılan bilimsel çalışmalarda *S. aureus* ile kolonize sağlık personelinden kaynaklanan epidemiler bildirilmiştir (1, 18, 20, 30, 41).

Staphylococcus terimi mikroskop altındaki karakteristik görünüşleri nedeniyle eski Yunanca' da üzüm salkımı anlamına gelen 'staphylo' sözcüğünden türetilmiş ve ilk olarak 1881 yılında İskoçyalı cerrah Alexander Ogston tarafından cerrahi abselerden soyutlanmıştır. Bundan kısa bir süre sonra, 1884 yılında ise Rosenbach tarafından önemli bir insan patojeni olarak saf kültürlerden izole edilmiştir (43, 61).

Stafilokoklar ortam şartlarına karşı oldukça dayanıklı bakteriler olup, doğada çok yaygın olarak bulunurlar. Stafilokoklar insan vücut mikroflorasının normal komponentidir ve vücudun birçok yerinde bulunur (13, 16, 49). *Staphylococcus* cinsi bakteriler taksonomik olarak aşağıda gösterildiği şekilde klasifiye edilmiştir (31).

Alem: *Firmicutes*

Sınıf: *Bacilli*

Takım: *Bacillales*

Aile: *Staphylococcaceae*

Cins I. *Staphylococcus*

Cins II. *Gemella*

Cins III. *Jeotgalicoccus*

Cins IV. *Macrococcus*

Cins V. *Salinicoccus*

Staphylococcus cinsi bakterilerin Bergey's Manual of Systematic Bacteriology' nin 2001 basımında listelenen yirminin üzerinde türü ve son yıllarda tanımlananlar ile otuzu aşkın türünün olduğu belirtilmiştir (14, 31, 61).

Stafilokok türlerinden *S. aureus* vücudun değişik bölgelerinde bulunabilmekle birlikte ekolojik yerleşim bölgesi burnun ön kısmıdır (55, 62). Koagülaz negatif stafilokoklar, insan cildinin kalıcı florasında bulunur. *Staphylococcus epidermidis* deride ve mukozalarda kolonize olan bakterilerin % 65-90' ını oluşturur ve daha çok burun kanatları, kıllı deri (aksilla, inguinal ve perineal bölge), yüz ve el-ayak parmakları derisinde bulunur (53, 56). *S. hominis* ve *S. haemolyticus*, aksiller, inguinal, ve perineal deride, *S. capitis* baş derisinde, *S. auricularis* dış kulak yolu derisinde kolonize olurlar. *S. saprophyticus* özellikle üro-epitel hücrelere yapışma eğiliminde olup ürogenital mukozada kolonize olurlar (10, 14, 16).

Stafilokoklar yuvarlak, 0,5-1,5 μm çapında, çoğu kez düzensiz kümeler bazen tetrad, ikiyeşerli kok ya da tek tek koklar şeklinde görülen Gram pozitif bakterilerdir. Fakültatif anaerobik olup daha çok aerobik üremeyi yeğleyen bu bakteriler genellikle katalaz olumlu olup çoğunluğu % 10 NaCl' li ortamda ve 18-40 °C arasında üreyebilirler (13, 2, 42, 61).

İnsanlarda infeksiyonlara neden olan stafilokok türleri DNA, DNA ilişkileri ve fenotipik özelliklerine göre sınıflandırılabilirler (2).

Staphylococcus türleri:**Alt türleri (*Staphylococcus spp.*):***Staphylococcus aureus**aureus**anaerobius**Staphylococcus epidermidis**Staphylococcus capitis**capitis**ureolyticus**Staphylococcus hominis**hominis**novobiosepticus**S. epidermidis*
grubu*Staphylococcus haemolyticus**Staphylococcus lugdunensis**Staphylococcus saccharolyticus**Staphylococcus warneri**Staphylococcus saprophyticus**Staphylococcus cohnii**cohnii**ureolyticus**S. saprophyticus*
grubu*Staphylococcus caprae**Staphylococcus hyicus**Staphylococcus intermedius**Staphylococcus schleiferi**coagulans**schleiferi**Staphylococcus simulans*

Staphylococcus aureus stafilokoklar arasında en önemli insan patojenidir. Bu mikroorganizma sıklıkla normal insan florasının bir bölümünü oluşturur ve uygun koşullar altında oportunistik enfeksiyona sebep olur. *S. aureus* yüzeysel deri enfeksiyonlarından yaşamı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara kadar değişik pek çok hastalığa yol açabilmektedir (9, 10, 66).

1. *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

1. 1. Görünüm:

Tek tek incelendikleri zaman stafilokoklar diğer koklara göre tam yuvarlağa yakın şekillidir. Ayrıca gerek aynı gerekse çeşitli kültürlerden elde edilen stafilokoklar görünüm bakımından birbirlerinden önemli bir ayrım göstermezler. Üreme esnasında bölünme sonucu meydana gelen hücreler birbirlerinden ayrılmazlar ve üç boyutlu yönde çoğaldıklarından üzüm salkımına benzer kümeler yaparlar. Katı besiyerlerinde daha belirgin olarak meydana gelen bu kümeler lam lamel arasında ve ıslak ortamda incelenirse üç boyutlu, kurutulup boyandıktan sonra incelenirse iki boyutlu üzüm salkımına benzerler. Sıvı besiyerlerinden yapılan preparatlarda bu kümeciklerin 3-5 koktan ibaret daha az taneli olarak oluşturdukları ve bazen ikişerli koklar halinde diplokoklara, ya da 3-4 bakteriden ibaret tetrad ve kısa zincirler şeklinde bulundukları saptanır. Tipik üzüm salkımı görünümünde olmayan stafilokokları benzer ve karışan görünümdeki streptokoklardan ayırmada kullanılan en yararlı yöntem katalaz testi olup mikrokok familyasına dahil koklarda ve stafilokoklarda deney olumlu olduğu halde streptokoklarda olumsuzdur (13, 14, 48).

Stafilokoklar sporsuz ve hareketsizdirler. Bazı kökenlerde belirgin bir kapsül ve mukus katmanı olabilir. Elektron mikroskopik incelemede ince kesitlerde stafilokokların hücre duvarının kalın bir tabaka içerdiği görülür (80 nm den büyük). Hücre zarının çevresi ünit membran ile kaplıdır ve hücre duvarının dışındaki plazma membranı kalındır (13, 14, 17).

Stafilokoklar çeşitli bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar ve Gram pozitiflerdir. Eski kültürlerde bazı koklar çabuk renksizleşerek Gram negatifmiş gibi görülebilirler (4, 10).

1. 2. Üreme ve Biyokimyasal Özellikler:

Staphylococcus aureus hem aerobik hem de anaerobik ortamlarda, kanlı veya diğer seçici olmayan adi besiyerlerinde hızla üremesi ile karakterize bir bakteridir (42).

Agar plaklarında düzgün kenarlı, opak, parlak yüzeyli, hafif konveks, S tipinde ve 1-2 mm çapında koloniler oluştururlar. *S. aureus*' un birçok kökeni ilk izolasyonlarında altın sarısı pigment oluşturur. Renk sarıdan kavuniçiye kadar varan değişkenlik gösterir ve pigment oluşumu üreme şartlarına bağlıdır. Pigment oluşumu en iyi olarak 37 °C' de, 24 saat inkübe edilmiş agar plaklarının, oda ısısında ikinci bir 24 veya 48 saat bekletilmesi ile olur. Çünkü genel olarak pigment oluşumu için O₂ gerekli olup oda ısısında daha iyi oluşur (13, 43).

Kanlı agarda *S. aureus* kökenlerinin oluşturdukları kolonilerin etrafında sıklıkla bariz bir beta-hemoliz zonu gözlenirken, bazı kökenler için bu özellik ancak uzamış inkübasyon sonrasında gerçekleşir. Stafilocoklar % 10 ve daha az NaCl içeren ortamlarda iyi, % 15 NaCl' li ortamlarda zayıf ürerler. Çoğu kökenleri 10-45 °C (optimal 30-37 °C) de ve pH 4.2-9.3 (optimal 7.0-7.5) sınırlarında üreyebilirler. Buyyonda başlangıçta homojen bir bulanıklık meydana getirerek ürerler. Sonra besiyeri durulur ve dipte ince bir çöküntü oluşur (13, 42).

Başta glikoz olmak üzere birçok karbonhidratı parçalarlar ve son ürün olarak laktik asit oluşturup aerob koşullarda asetik asit ve CO₂ oluşturabilirler, fakat gaz oluşturmazlar. Ancak şekerlerden mannitol üzerine olan etkileri ayırıcı bir özellik teşkil etmektedir. % 1 glikoz içeren besiyerlerinde üretilince daha belirgin olarak katalaz pozitif, oksidaz negatiftirler. Nitratları nitritlere indirgerler. Ayrıca lizostafin stafilocokları eritir ancak lizozime dirençlidir (14, 42).

Stafilocok türleri ısıya ve ortam şartlarına oldukça dayanıklıdırlar. Genellikle 60 °C' de 30 dakikada ölürler. Klorheksidin, heksaklorofen ve fenol gibi dezenfektanlara duyarlıdırlar. Stafilocok infeksiyonları için en önemli kaynağı insanlar oluşturur fakat kuru ortamlarda uzun süre canlı kalabildikleri için kontamine olmuş eller, kontamine giysiler ve toz aracılığı ile de yayılabilirler (42, 46).

1. 3. Antijen Yapıları ve Faj Tipleri:

Staphylococcus aureus kompleks bir antijenik yapıya sahiptir. Otuzdan fazla antijeni tespit edilmiştir. Bunlar içinde en önemli antijenik determinantları; teikoik asit, protein A, peptidoglikan, kümeleştirme faktörü ve kapsüler polisakkarittir. Günümüzde *S. aureus*' un tiplendirilmesinde faj tiplendirilmesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle epidemiyolojik amaçlar için sorumlu kökenlerin izlenmesinde faj tiplendirmenin önemi büyüktür (10, 42).

Faj tiplendirmeleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün kabul ettiği yaklaşık 24 standart stafilocok fajı kullanılarak yapılmaktadır. Bu bakteriyofajlar her birisinin konakçı olduğu *S. aureus* konak kökenlerinde sürdürülmekte ve denenecek stafilocok kökenlerine uygun yöntemler uygulanarak, onları eritmelerine göre tiplendirilmektedirler. Sonunda incelenen köken, duyarlı olduğu fajın grup ve tipine göre isimlendirilir. Buna göre bir stafilocok kökeni duyarlı olduğu birden çok bakteriyofaj varsa hepsi birlikte gösterilmekte ve bu suretle faj modelleri ortaya çıkmaktadır. Örneğin 29,52/52A, 3C/55 gibi (14, 42).

1. 4. Hastalandırıcılık Özellikleri (Patojenite):

Organizmaya giren stafilocoklar yoğun ve karışık bir savunma mekanizması ile karşılaşılır. Bu mekanizmada oluşabilecek herhangi bir eksiklik stafilocokların infeksiyon oluşturma riskini ve infeksiyonun ağırlığını artırır.

Staphylococcus aureus ' lar, patojeniteleri üzerine az ya da çok etkili olan birçok enzim ve toksin üretilir salgırlar. Bunlardan birçoğunun spesifik etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (13, 14, 42, 48). Bu enzimler aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

A) Enzimler:

1. Katalaz: Katalaz bir hemoprotein olup prostetik grubunda, her molekülde, 4 atomlu ve 3 değerli demir (Fe^{+++}) bulunur. Tüm stafilokok kökenleri tarafından üretilen katalaz enzimi sayesinde toksik olan hidrojen peroksit (H_2O_2) toksik olmayan su (H_2O) ve oksijene (O_2) çevrilir. Polimorf nüveli lokositler (PMNL) tarafından üretilen serbest oksijen radikalleri stafilokokların fagositozuna aracılık eder. Katalaz enzimi bu radikalleri parçalayarak konak savunma mekanizmalarından birini ortadan kaldırmış ve dolayısıyla *S. aureus*' un patojenitesine katkıda bulunmuş olur (4, 14).

2. Koagülaz: İnsan veya tavşan plazması ile temasta bırakılan bazı stafilokoklar veya bunların kültür süzüntüleri bir süre plazmayı pıhtılaştırırlar. Bu tip stafilokoklar girdikleri organizmada koagülazları sayesinde bir fibrin zırhı ile kaplanarak fagositoza karşı korundukları gibi normal serumun bakterisid aktivitesini de önlediklerinden patojenite kazanmış olurlar. Ancak koagülaz negatif stafilokokların da koagülaz pozitif stafilokoklar gibi lokalize lezyonlar oluşturmaları sebebiyle koagülazın virulanstaki faktörü sorgulanmaktadır (2, 4, 14).

Clumping faktör: *S. aureus* kolonileri plazma ile karıştırıldığında, bakteri hücre yüzey bileşenleri ve fibrinojen arasındaki etkileşimle pıhtılaşır. Bu reseptör *S. aureus*' un fibrinojen ve fibrine bağlanmasından da sorumludur (14).

3. Hiyalüronidaz: Yine patojen stafilokoklarda bulunan bir enzimdir. Bağ dokusunun hücresiz matriksindeki mukopolisakkaritlerin bir grubu olan hiyalüronik asidi hidrolize eder ve bu suretle stafilokokların doku içerisinde yayılmasını sağlar. Antijen özelliği olan bir madde olup "yayılma faktörü" olarak ta bilinir (13, 42).

4. Beta-laktamaz: Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde etkili bir enzimdir. Çoğunlukla plazmid kontrolündedir. Beta-laktam antibiyotiklerin olmadığı ortamlarda hücrel metabolizmadaki fizyolojik rolleri bilinmemektedir (26).

5. Deoksiribonükleaz (DNase): Çoğu koagülaz pozitif stafilokoklar DNase oluştururlar. Enzim niteliğindeki bu madde DNA' yı hidrolize eder. DNase deneyi koagülaz yerine patojen *S. aureus*' ların tanınmasında kullanılmaz. Ancak çeşitli özellikleri ile (alfa toksin oluşturma, stafilokinaz, hiyaluronidaz yapma, *S. aureus* fajlarıyla erime vb.) *S. aureus* oldukları anlaşılan stafilokokların nadir bazı kökenleri koagülaz negatif bulunabilirler. Bunların DNase deneyi ile pozitif bulunmaları patojen *S. aureus* olduklarına kanıt sayılır (13, 14).

6. Stafilokinaz: *Staphylococcus aureus*' un birçok kökeni stafilokinaz olarak adlandırılan, fibrini parçalayan bir enzim salgılar. Bu bakteriler tarafından salınan kinazlar plazmada bulunan plazminojen veya profibrinolizin isimli maddeyi aktive ederek plazmin (fibrinolizin) oluştururlar. Fibrinolotik etki bu madde aracılığıyla oluşur (14, 61).

7. Lipaz: Lipaz derideki koruyucu yağ asitlerini parçalar. Lipaz pozitif kökenler özellikle deri absesi gibi vakalardan sorumludur (61).

B) Toksinler:

1. Ekzotoksin ve Alfa, Beta, Gamma, Delta Hemolizinler (Hematoksinler, Sitolizinler): Sıvı besiyerinde üretilmiş stafilokokların kültür süzüntülerinde

ekzotoksin niteliğinde maddelerin bulunduğu anlaşılmıştır. Patojen stafilokoklar tarafından meydana getirilen bu ekzotoksinler, hayvanlar için öldürücü olabilen ve deride nekroz meydana getiren, yapısında çeşitli hemolizinler bulunan termolabil bir karışımdır. İntradermal olarak enjekte edildiğinde (0.001-0.0005 ml kadar az miktarlarda bile) nekrotik (dermonekrozis) ve intravenöz verildiğinde ise öldürücü etkileri vardır (14, 42, 53). Toksinin toksik etkisi doku kültürlerinde saptanmış, ayrıca trombositlere olan etkisiyle kanın pıhtılaşmasına engel olmadığı halde pıhtının büzüşmesini engellediği ortaya konulmuştur (53).

Yapılan incelemeler birbirlerinden antijen bakımından ayrı ve alfa, beta, gamma, delta diye isimlendirilen dört ayrı hemolizinin (ekzotoksinin) bulunduğunu ortaya koymuştur. Antijen ayrımları dışında bu hemolizinlerin çeşitli hayvan eritrositleri üzerinde hemolitik etki yapıp yapmamalarına, hemoliz için gerekli ısı derecesi ve zamana, toksisite derecelerine bağlı olarak ayrımlar gösterir. Bu hemolizinler arasında alfa ve beta hemolizinler özellikle insanlarda hastalık yapan ve koagülaz pozitif olan stafilokoklar tarafından oluşturulurlar (13, 42).

Alfa hemolizinler çoğunlukla tavşan eritositlerine karşı aktiftirler. Bu toksin düz kasların spazmına ve deride nekroza neden olur ve öldürücüdür. Beta hemolizin (sfingomyelinaz C) en çok koyun eritrositlerine karşı aktiftir. Gamma hemolizin dar bir hemolitik spektruma sahiptir ve agar ve kolesterol tarafından baskılanır. Delta hemolizin geniş bir hemolitik spektruma sahiptir ve fosfolipidler tarafından baskılanır. Gamma ve delta toksinlerin işlevleri ve patogenezdaki rolleri çok iyi anlaşılmamıştır(14). Toksinler özel antijen yapısında olup organizmada özgül anti-toksinlerin oluşmasına neden olurlar. Formol karşısında ekzotoksinler de toksoide haline dönüşürler (13, 42).

2. Lökosidin: Kültür süzüntülerinden elde edilen bir madde olup çeşitli hayvan türlerine ait lökositler ve makrofajlar üzerine öldürücü etki yapar (14). Özel antijen yapısındadır. Patogenezdaki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Lökosidin yapan stafilokoklar, lökositler tarafından fagosite edilseler bile lökosidin yapmayan stafilokokların aksine hücre içerisinde üremelerini sürdürürler (65).

Tüm *S. aureus* izolatlarının sadece % 2' si lökosidin üretir, fakat çeşitli dermonekrolitik lezyonların yaklaşık % 90' ından izole edilen kökenlerin bu toksini

salgıladığı tespit edilmiştir. Bu durum l kosidinin nekrotizan deri infeksiyonlarındaki önemini gösterir (61, 65).

3. Epidermolitik Toksin (Eksfoliyatif toksinler A ve B, Eksfoliyatin):

Stafilokokların yaptığı ve insanlarda haşlanmış deri sendromundan (staphylococcal scalded-skin syndrome, SSSS) sorumlu toksindir. Antijenik ve biyolojik özellikleri bakımından en az iki çeşit eksfoliyatin bulunduğu bildirilmiştir. Eksfoliyatin A, bakteri kromozomundaki bir gen tarafından oluşturulan termostabil (100  C' de 20 dakika) ve EDTA(Etilen Diamin Tetraklor Asetik asit) ile inaktive olan bir toksindir. Eksfoliyatin B ise bir plazmid tarafından oluşturulan, ısıya dirençsiz (60  C' de 20 dakika) ve EDTA' ya dirençli bir toksindir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmese de deride granüler tabakada hücre bağlarını kopardığı fakat hücrelere öldürücü etki göstermediği bilinmektedir. Patojen stafilokokların yaklaşık % 30' u bu toksinlerden bir ya da iki tanesini birden oluştururlar. Epidermolitik toksin oluşturan stafilokokların çoğunluğu Faj II tipinde stafilokoklardır (9, 61).

4. Enterotoksinler: Koagülaz pozitif stafilokok kökenleri tarafından yapılan

suda eriyen, termostabil (100  C' de 30 dakika) ve özel antijen yapısında bir maddedir. Ekstrasellüler olan bu toksinler yaklaşık otuz kadar tek polipeptid zincirden oluşmuştur (14, 48).

Özellikle yüksek CO₂' li atmosfer koşullarında, karbonhidratlı ve proteinli besin maddeleri içeren ortamlarda üreyen stafilokoklar tarafından meydana getirilirler ve bu besinlerin yenilmesiyle gastrointestinal bulgularla seyreden zehirlenme tablosu ortaya çıkar (17). SEA, SEB, SEC, SED, SEE ve SEG diye adlandırılan değişik antijen yapısında 6 çeşit stafilokok enterotoksini saptanmış olup patojen stafilokokların % 50' sinin bu toksinleri yapabildikleri görülmüştür (9, 14, 48). Yedinci bir grup olan SEF ise Toksik şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1) olarak yeniden adlandırılmıştır. Antijenik farklılıkları göz önünde bulundurularak SEC enterotoksini SEC₁, SEC₂, SEC₃ diye alt gruplara ayrılmıştır. Bir *S. aureus* kökeni bu enterotoksinlerden yalnız birisini yapabildiği gibi, bir asını bir arada da oluşturabilir. (14, 48).

5. Toksik Şok Sendromu ile Bağlantılı Toksinler: TSST-1 toksik şok sendromundan birinci derece sorumlu toksindir. Enterotoksinler de toksik şok sendromuna neden olabilir. Enterotoksin A ve C non-menstrual toksik şok sendromu vakalarının % 50' sinden sorumludurlar. TSST-1 enterotoksinlerle ilişkili olmasına rağmen emetik aktiviteye sahip değildir. TSST-1 tüm menstrual vakaları içeren toksik şok sendromu vakalarının % 75' inden sorumludur. Toksik şok sendromunda yer alan stafilocokların çoğu Faj I gruptan 29. ve 52. tipindedir (42, 48).

Bütün enterotoksinler ve TSST-1 20-30 kDa moleköl ağırlığında polipeptidlerdir. Hepsi T lenfositleri stimüle ederek etkili oldukları için bakteriyel süperantijenler olarak isimlendirilirler (14, 42).

2. S. AUREUS KOLONİZASYONU VE TAŞIYICILIĞI

Kolonizasyon klinik veya subklinik bir hastalık bulunmaksızın mikroorganizmanın florada bulunması halidir. Taşıyıcı ise bir mikroorganizma ile kolonize ancak hasta olmayan kişidir. İnfantlarda stafilocoklar ile kolonizasyon doğumdan sonra birkaç gün içinde oluşur (56). Doğumdan sonra umblikus, perineum, deri ve bazen gastrointestinal sistem stafilocoklar ile hemen kolonize olur. Yenidoğan odalarında "umbilical stump" da kolonizasyon, nazal taşıyıcılıktan önce oluşur ve infantların % 75' i stafilocokları beşinci günlerinde vücutlarının bir veya daha fazla bölgelerinde taşıyor olurlar. Antikorlar plasenta yolu ile pasif olarak geçtiğinden yaşamın ilk iki yılında taşıyıcılık oranı azdır. Altı yaşına doğru çocuklar erişkin taşıyıcılık oranının yaklaşık % 30' una erişirler (34, 50, 52).

Staphylococcus aureus normal kişilerde vücudun çeşitli yerlerinde hastalık olmaksızın taşınabilir. Sağlıklı erişkinlerde nazal *S.aureus* taşıyıcılığı % 13-66 arasında olduğu bildirilmektedir (12, 18, 27, 37, 45, 50). Nazal taşıyıcılıkla ilgili üç farklı durum söz konusudur. Bunlar; devamlı nazal *S. aureus* taşıyıcıları (% 10-20), aralıklı nazal *S. aureus* taşıyıcıları (% 60), hiç taşımayanlar (% 20) (konakçı

faktörleri ya da bakteriyel interferans nedeniyle) olarak sıralanmaktadır (28, 37, 40, 50, 64). İnfeksiyonun oluşmasında en önemli mekanizma taşıyıcıların bu bakteriyi burunlarından ellerine bulaştırması ve buradan da doku bütünlüğünün bozuk olduğu derinin üzerine mikroorganizmanın inokule olmasıdır. Böylece lokal ve jeneralize infeksiyonlar meydana gelebilir (6, 15, 21).

Kolonize ve infekte hastalar *S. aureus*' un hastane içinde yayılmasında en önemli rezervuarlar olarak görev alırlar (15). Hastalarda bakterinin en sık yerleştiği bölgeler; burun, boğaz, cerrahi yaralar, yanıklar, dekübitus ülserleri, perineum, rektum, trakeostomi ve gastrostomi bölgeleridir (16, 56, 58).

Kolonize sağlık personeli *S.aureus* için ikinci bir rezervuardır. Nazal ve el taşıyıcılığı sıklıkla geçici olduğundan çoğu birey bakteriyi devamlı taşımaz. Bir hastadan aldığı bakteriyi diğerine taşır. Ancak birkaç salgında haftalar ve aylar süren taşıyıcı personel bildirilmiştir (32, 33, 41, 64). Hastanelerde metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) salgını olduğu zaman daha yüksek oranda taşıyıcılık gösterilmiştir (20, 41). Cookson ve ark. (20), İngiltere' de epidemik bir MRSA (EMRSA) salgını sırasında yaptıkları bir çalışmada MRSA ile infekte 6 hasta ile teması olan 26 hemşirede nazal EMRSA taşıyıcılığını % 50 olarak belirlemiş, hastane personelinin hastalar arasında MRSA transferinde kısa süreli kolonizasyon ve taşıyıcılığının önemini vurgulamışlardır. Kotilainen ve ark. (41), Finlandiya' da bir MRSA salgını sırasında hastalar ve hastane personeline MRSA taşıyıcılığını araştırmışlar, MRSA tespit edilen 202 kişiden 20' sinin (% 9,9) hastane personeli olduğunu bildirmişler ve özellikle salgın sırasında hastane personeline uzun süreli taşıyıcılığa rastladıklarını belirtmişlerdir.

Nazal taşıyıcılıklarla infeksiyonlar arasındaki ilişki özellikle cerrahi alan infeksiyonları ve diyaliz hastalarındaki infeksiyonlarda belirlenmiştir. Bakteriyemi ve sepsis ile burunda *S. aureus* taşıyıcılığı arasında ilişki de tanımlanmıştır (6, 54, 57, 66). Şencan ve ark. (57), Düzce Tıp Fakültesi ve Düzce Devlet Hastanesi Diyaliz Merkezleri' nde yaptıkları bir çalışmada; diyaliz hastalarında nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranının % 67,5, MRSA oranını ise % 59,6 olarak tespit ederken, diyaliz hastalarında en sık rastlanan infeksiyon etkeninin *S. aureus* olduğunu ifade etmişlerdir. von Eiff ve ark. (66), İngiltere' de nozokomiyal bakteriyemilerde hastaların kan ve nazal kültürlerini karşılaştırmak suretiyle yaptıkları bir araştırmada hastaların kanlarından izole edilen kökenlerin % 82,8 oranında burunlarında kolonize

olan kökenlerle aynı olduğunu tespit etmişlerdir. *S.aureus*' un kontamine materyal yüzeylerinde bulaş kaynağı olarak önemi bilinmemektedir. Yanık ünitelerinde ise bu yüzeylerin kolonizasyonu enfeksiyon kaynağı olma açısından önem taşımaktadır (3).

Staphylococcus aureus' un hastane içi bulaşında sağlık personeli önemli bir rol oynar. En sık olarak bir hastadan diğerine sağlık personelinin elleriyle direkt temas yoluyla bulaşır. Çoğu çalışmada *S. aureus* salgınlarında nazal taşıyıcılıkla bulaş tam açıklığa kavuşmamıştır (1, 11, 12, 15). Birçok raporda nazal taşıyıcılığın bulaşta önemli olduğu gösterilmiştir (3, 20, 28, 62, 64, 66). Çeşitli çalışmalar bize nazal taşıyıcılık sırasında bakterinin aynı zamanda elde de kolonize olduğunu göstermektedir. Eş zamanlı burun ve el taşıyıcılığı saptanan kişilerde *S. aureus* kökeni hemen her zaman burundaki ile aynıdır (18, 25, 37, 46). Ahmed ve ark. (1), Sudan' da cerrahi alan enfeksiyonları ile hastane personelinin nazal *S. aureus* taşıyıcılığı arasındaki ilişkiyi araştırmak için moleküler yöntemle yaptıkları bir çalışmada 82 hastane çalışanında nazal *S. aureus* taşıyıcılığını % 26,8 olarak belirlemişlerdir. Bu *S. aureus*' ların genetik olarak hastaların cerrahi yaralarındakilerle farklı olduğunu fakat personelin bakteriyi el ve burunlarında kısa süreli taşıyarak çapraz enfeksiyon gelişiminde rolü olabileceğini savunmuşlardır. Aravind ve ark. (3), Hindistan' da yanık ünitesinde çalışan 34 personelde kültürel yöntemler kullanarak nazal *S. aureus* taşıyıcılığını % 76 olarak bulmuşlardır. Sağlık personelinin nazal *S. aureus*' un özellikle vücut direnci kırılmış hastalarda potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olma riskini taşıdığını belirtmişlerdir.

Daha az sıklıkta ise bulaşmada kronik taşıyıcı veya sık sık tekrarlayan stafilokok enfeksiyonu geçiren hastane personeli hem kaynak hem de direkt taşıyıcılık açısından vektör özelliği taşıyabilir (37). *Staphylococcus aureus*' un aerosol yol ile yayılımı yaygın değildir ve ön burun deliklerine kolonize olan *S. aureus*' un niceliği ile direkt ilişkilidir. Hava yolu ile geçiş, yanık ünitesi hariç önemli bir geçiş yolu değildir (62).

Her toplumun taşıyıcılık oranı farklı olmaktadır. Ayrıca her hastanenin antibiyotik kullanma prensipleri farklı olduğundan kolonizasyon ve hastane enfeksiyonları da farklı olabilmektedir (28). *Staphylococcus aureus*' larda metisilin direncinin ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede hastaneden hastaneye değişiklik gösterdiği de bilinmektedir. EARSS (European Antibiotic Resistance Surveillance System) 'ın (60), Ocak 1999-Aralık 2002 tarihleri arasında Avrupa ülkelerinde

yaptığı epidemiyolojik çalışmada Avrupa ülkelerindeki MRSA oranları arasındaki farklılıkları ortaya koymuştur. Aşağıda bu Avrupa ülkelerindeki MRSA oranları tablo halinde sunulmuştur.

Tablo 1. *S. aureus*' larda metisilin direncinin ülkelere göre dağılımı (60).

Ülkeler	Hastane Sayısı	Toplam <i>S. aureus</i> izolat sayısı	MRSA (%)
Avusturya	11	656	58 (8,8)
Belçika	36	2953	696 (23,6)
Bulgaristan	4	183	62 (33,9)
Hırvatistan	6	341	125(36,7)
Çek Cumhuriyeti	35	2426	142 (5,9)
Danimarka	22	2406	14 (0,6)
Estonya	3	112	1 (0,9)
Finlandiya	17	1990	19 (1,0)
Fransa	24	3376	1117 (33,1)
Almanya	25	3757	600 (13,8)
Yunanistan	19	1126	500 (44,4)
Macaristan	12	435	31 (7,1)
İzlanda	1	184	1 (0,5)
İrlanda	19	2897	1192 (41,2)
İsrail	5	849	326 (38,4)
İtalya	57	3593	1470 (40,9)
Lüksemburg	4	214	41 (19,2)
Malta	1	240	105 (43,8)
Hollanda	45	5359	30 (0,6)
Polonya	8	238	42 (17,7)
Portekiz	15	1540	535 (34,7)
Slovakya	7	228	24 (10,5)
Slovenya	8	657	121 (18,4)
İspanya	35	2985	739 (24,8)
İsveç	54	6071	48 (0,8)
İngiltere	27	5343	2217 (41,5)
Toplam	500	50759	10256 (20,2)

EARSS' ın sonuçları birçok ülkede MRSA oranlarının arttığını göstermiştir. Ülkelerdeki MRSA oranlarının, uluslararası, ulusal ve bölgesel düzeyde değişiklikler gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir, bununla birlikte bu ülkelerdeki hastaneler arasındaki çeşitlilik dikkat çekicidir. Hastaneler arasındaki bu geniş ayrımın nedeninin ise hastane hijyen protokollerinin ve antimikrobiyal ilaç kullanımlarının çeşitliliği olabileceğini belirtmişlerdir (60).

3. NAZAL *S. AUREUS* TAŞIYICILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Staphylococcus aureus' un nazal taşıyıcılığı, bu bakterinin yaptığı infeksiyonların epidemiyoloji ve patogenezinin anlaşılmasında anahtar rol oynar (52, 58). *S. aureus* kökenlerinin ekolojik olarak yerleşim yeri burun deliğinin ön kısmıdır. Yapılan birçok çalışma, bu mikroorganizmaların en kolay burundan izole edilebileceğini göstermiştir (18, 25, 37, 40, 42, 51, 62). Daha ilginç burundaki *S. aureus* bakterilerinin topikal olarak tedavi edilmesi durumunda birçok vakada vücudun diğer bölgelerindeki *S. aureus* bakterilerinin dahi ortadan kaldıracabileceği gösterilmiştir (18, 20, 40, 64).

Nazal *S. aureus* taşıyıcılığının prevalansı çalışılan popülasyona göre değişkenlik gösterir; yaş, ırk, antibiyotik kullanımı, hospitalizasyon gibi birçok faktör ile ilişkilidir. Hastaneye yatışı takiben 5-10 gün içerisinde hastaların % 20-30' u o hastanede hakim olan bakteri florasını burunlarında taşımaya başlar (7, 40, 51). Yoğun bakım, cerrahi ve hemodiyaliz hastaları, diyabetli hastalar, kronik deri infeksiyonu olanlar, alerji aşısı olanlar, uyuşturucu kullananlar, interlökin-2 tedavisi alanlar, AIDS hastaları, yenidoğanlar, yaşlı ve malnütrisiyonu olan kişiler *S. aureus* kolonizasyonu ve infeksiyonları yönünden yüksek riskli gruplardır (7, 16, 25, 53, 57).

Burun boşlukları gibi kaynak bölgeler; stafilokokların barınmasına, hastane ortamındaki antibiyotik baskısı sonucu seleksiyona, bu nedenle direnç gelişimine ve dirençli mikroorganizmalarla genetik madde aktarımına olanak sağlamaktadır (21).

Burada *S. aureus* kolonizasyonu oluşumunda ilk aşama bakteriyel adherensdir. İn vitro koşullarda nazal *S. aureus* taşıyıcılarında mikroorganizmaların

nazal epitel hücrelerine affinitesinin taşıyıcı olmayanlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kolonizasyon yoğunluğu 10^3 ile 10^4 organizma yoğunluğuna erişebilir, birkaç tür aynı hastada bulunabilir (42).

Fibronektin vücut sıvılarında ve mukozal yüzeylerde bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. *S. aureus*' un spesifik olarak fibronektine bağlanan bir komponenti vardır. Bu bağlanma protein A ve teikoik asitten bağımsızdır. Gram negatif mikroorganizmalarda buna benzer bir protein ve fibronektine spesifik bir bağlanma olmadığı için bu mikroorganizmalar sıklıkla burun florasında yer almazlar. Lektinler, insan hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve spesifik olarak karbonhidratlara bağlanan glikoproteinlerdir. Lektinlerin bakteri yüzeyindeki polisakkaritlere bağlanarak adherensde rol oynadığı sanılmaktadır (13, 44).

Sağlıklı yetişkinlerde, uzun süreli izlemelerde yaklaşık % 15' inin bu mikroorganizmayı burun vestibülünde kronik olarak taşıdıkları, geri kalanların ise aralıklı olarak kolonize oldukları gösterilmiştir (7, 46, 51). Sağlıklı kişilerde kolonizasyon en sık burunda saptanmakla beraber, nazofarenkste, vaginada (özellikle menstrasyon sırasında) ve daha nadir olarak rektum ve perineumda da görülür (16, 25, 47).

4. *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* KÖKENLERİNDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Mikroorganizmalar yeryüzünün en eski canlılarıdır. Bunun en önemli nedeni değişen koşullara hızla uyum sağlayabilme yetenekleridir. Bu yetenekleri sayesinde geliştirilen her yeni antibiyotikten kaçacak bir yol bulmaktadırlar. Sonuçta infeksiyonlarla savaşta en önemli engel olan antibiyotiklerde direnç sorunu ortaya çıkmaktadır (23).

Stafilokoklar önemli bir infeksiyon etkeni olarak yaklaşık bir asırdan daha uzun süredir tıp dünyası tarafından bilinmektedir. Stafilokoklar tanımlandıkları yıllarda çok ağır seyreden tedavisi güç ölümcül infeksiyonlara neden olmaktaydı. Alexander Fleming' in penisilini bulması (1928) ve 1940 yılında Forey ve Chain tarafından penisilinin klinik alanda kullanılmaya başlanması ile stafilokokal infeksiyonların tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. Ancak daha sonraki

yıllarda penisilin parçalayan stafilokok kökenleri ortaya çıkmıştır. Penisilinlere karşı direnç penisilini parçalayan penisilinaz enzimi yapımlarıyla oluşmaktadır. Bu enzimin oluşumu ekstra kromozomal genetik bir element (plazmid) kontrolü altında olup, bu elementler bakteriyofaj aracılığıyla bakteriden bakteriye aktarılmaktadır. İlk penisilinaz üreten stafilokoklar 1944' te Kirby tarafından bildirilmiştir (16). Bu tarihten itibaren stafilokoklarda penisilin direnci giderek artmış ve 1950' li yıllarda penisilinün yanı sıra o dönemde kullanımda olan neredeyse tüm antibiyotiklere de direnç gelişmiştir (8, 23, 58).

Penisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde etkili penisilinaza dayanıklı semisentetik penisilin olan metisilin ve türevleri (oksasilin, nafsilin, dikloksasilin gibi) 1960 yılında geliştirilmiştir (16, 58). Bu penisilinlerin klinik kullanıma girmesiyle stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde ikinci önemli aşama kaydedilmiştir. Ancak bu durum fazla uzun sürmemiş ve 1961 yılında İngiltere' de Jevons ilk metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kökenine rastlamıştır (3).

Avusturalya' da 1970' lerin sonunda metisilin ve diğer beta-laktamlar yanında aminoglikozid, makrolidler, tetrasiklin, klindamisin, sülfonamidler, kloramfenikol, streptomisin ve kinolonlar gibi çeşitli antibiyotiklere de dirençli ilk *S. aureus* izole edilmiştir (8, 22). Özellikle bu tarihten sonra MRSA kökenlerinin prevalansı hastane infeksiyonları etkeni olarak artmış; tüm dünyada yaygınlaşmış ve bu yıllardan daha önce, 1958' de keşfedilmiş olan vankomisin tek tedavi seçeneği haline gelmiştir (35, 58). Çoklu antibiyotik direncinin beraberinde getirdiği tedavi güçlüğü ve nozokomiyal epidemilere yol açabilen bir patojen olması nedeniyle MRSA günümüzde tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir (3, 8, 26).

Metisilin direncinin mekanizması:

1. İntrensek (kromozomal olarak geçen) direnç: MRSA' larda metisiline duyarlı stafilokoklardan (MSSA) farklı olarak ilave bir PBP (Penicillin Binding Protein) vardır. PBP2' nin hemen altında yer alan PBP2a adı verilen 78 kDa moleküler ağırlığındaki bu proteinin beta-laktam antibiyotiklere affinitesi diğer PBP' lerden daha düşüktür. Bu nedenle metisilin dirençli bakteri beta-laktam

antibiyotiklerle karşılaştığında diğer tüm PBP' ler antibiyotik tarafından bloke edilse dahi bu protein düşük affinitesi nedeniyle beta-laktam antibiyotiğe bağlanmaz ve tüm fonksiyonları üzerine alarak bakteri duvar sentezini devam ettirir (26, 58).

PBP2a dünyanın değişik bölgelerinde izole edilmiş metisiline dirençli olan koagülaz pozitif ya da negatif tüm stafilokoklarda gösterilmiştir. Metisilin duyarlı olanlarda ise mevcut değildir (26).

Moleküler ve biyolojik çalışmalar sonucunda PBP2a' nın sentezini sağlayan genetik bilginin bakteri kromozomunda bir gen olan "MecA" geninde taşıdığı gösterilmiştir. Bu gen metisilin dirençli stafilokoklarda mevcut, duyarlı olanlarda ise yoktur. Transdüksiyon ile bu genetik bilgi dirençli kökenlerden duyarlı kökenlere aktarılabilir. Bakteride metisilin direncinin ortaya çıkabilmesi için "MecA" geninin eksprese olması gerekir. "MecA" geni taşıdığı halde metisiline değişik düzeylerde dirençli ve hatta duyarlı stafilokoklar olabilmektedir, yani "MecA" geninin varlığı bu tür metisilin direnci için mutlaka gerekli, ancak yeterli değildir. Muhtemelen "MecA" geninin ekspresyonunu kontrol eden ilave bazı genlerde direnç oluşumunda etkili olmaktadır. Bu genlerin birbirleriyle ve "MecA" geni ile birlikte çalışmaları sonucunda PBP2a nedeniyle meydana gelen metisilin direnci iki şekilde olabilir (26, 58).

a. Homojen Direnç: Bakteri kolonisini oluşturan tüm bakteriler "MecA" genini taşırlar ve hepsinde bu gen fonksiyoneldir. Yüksek düzeyde dirence neden olur. Direncin tespiti ortamın pH'sı, ısı, tuz konsantrasyonu, inkübasyon süresi gibi çevresel faktörlerle ilişkili değildir. Ancak klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen stafilokokların az bir kısmında metisilin direnci bu şekildedir (26).

b. Heterojen Direnç: Klinik uygulamada daha sıklıkla görülen ve direnç ekspresyonunun yukarıda sayılan çevre koşullarından etkilenmesi nedeniyle tespiti güç olan, esas problem teşkil eden direnç türüdür. Koloni oluşturan tüm bakteriler "MecA" genini taşımalarına rağmen direnç, ancak 10^6 ya da 10^8 bakteriden birinde tespit edilebilmektedir. Bunu "MecA" geninin fonksiyonunu kontrol ettiği sanılan "factor essential for methicillin resistance (femA)" veya "factor x" gibi kontrol

genlerinin fonksiyonları ile meydana geldiği sanılmaktadır. Ancak heterojen direncin neden olduğu kesinlikle bilinmemektedir. Bu tür direnç, duyarlılık testleri % 4 NaCl içeren ortamda, düşük ısıda yapıldığı ve inkübasyon süresinin 48 saat olduğu şartlarda daha iyi tespit edilebilmektedir (26, 40).

2. Beta-laktamaz Salgılanması: Beta-laktamaz salgılanması esas olarak penisiline dirence neden olur. Metisilin bu enzimlere dayanıklıdır. Ancak aşırı miktarda salgılandıklarında metisilini de kısmen parçalayarak metisilin direncine neden oldukları gösterilmiştir (16).

Son yıllarda beta-laktamaz negatif olup, "MecA" geni taşımayan metisilin dirençli stafilokoklar izole edilmiştir. Bu bakterilerde direncin yukarıda belirtilen iki direnç mekanizması dışında muhtemel yeni bir metisilin direnç mekanizması nedeniyle olduğu sanılmaktadır. Beta-laktamaz negatif olup, "MecA" geni taşımadıkları halde metisiline direnç gösteren çok az sayıdaki bu stafilokoklar incelendiğinde PBP' lerinin, duyarlı bakterilerdeki PBP' lerden daha az oranlarda beta-laktam antibiyotiklere bağlandıkları tespit edilmiş ve bu mekanizmanın da stafilokoklarda metisilin direncine neden olabileceği bildirilmiştir (44, 68).

Bu mekanizmalar arasında PBP2a sentezi en sık rastlanan ve MRSA denildiğinde ilk akla gelen direnç mekanizmasıdır. Diğer iki mekanizma az rastlanan metisilin direnç mekanizmalarıdır ve "sınırdaki direnç" denen düşük düzeyde dirence neden olur (26, 44).

Koagülaz negatif stafilokok türlerinin birçoğunda da metisilin direnci aynı "mecA" geni ve PBP2a proteini ile olmakta ve aynı şekilde heterojen direnç görülmektedir. Ancak metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) yaygın olarak bulunmakta ve salgınlar genellikle tek bir KNS' den kaynaklanmamaktadır. Bu nedenle metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokokların tiplendirilmelerine nadiren gerek görülmektedir (26).

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllardan beri tercih edilen antibiyotikler glikopeptid antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin) olmuştur. Ayrıca teikoplaninin serum düzeyleri ile klinik etkinliği arasındaki korelasyon tüm MRSA infeksiyonları için yeterince incelenmediğinden, özellikle ciddi MRSA infeksiyonlarında vankomisin tercih edilmiştir (22, 32, 58).

Ne yazık ki vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA) ilk kez 1997' de, ilk vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) da 2002 yılında tanımlanmıştır. Henüz tek tek vakalar olmasına karşın gelecekte *S. aureus* kökenlerinde glikopeptid direncinin de yaygınlaşması tedaviyi daha da güçleştirecektir. Glikopeptid dirençli *S. aureus* infeksiyonları için yeni kullanıma giren streptogramin (kinopristin/ dalfopristin, Q/D) veya oxazolidinon (linezolid) grubu antibiyotikler umut vaat etmektedir (36, 59, 69).

5. STAFİLOKOKLARIN OLUŞTURDUKLARI İNFEKSİYONLAR

1-Deri ve Mukoza İnfeksiyonları:

Deride fronkül (sivilce), sikoze (sakal kıl kökleri yangısı), karbonkül (kan çıbantı), panaris (dolama), deri altı abseleri, hidradenit (ter bezi yangısı), göz kapağı yangısı (blefarit), hordeolum (arpacık) ve çevreye yayılmak suretiyle oluşturdukları flegmon, çocuklarda bülloz impetigo vb. infeksiyonlar oluştururlar. Yenidoğanlarda ve doğum kliniklerinde stafilokok deri lezyonları salgın halinde ortaya çıkabilir (17, 53, 56). Bu tür infeksiyonlar daha çok *S. aureus*, ancak aynı zamanda diğer tür stafilokoklar tarafından da oluşturulabilirler (10, 46, 48).

Mukozalarda: tonsilit, farenjit, peritonsiller abse ve diğer mukoza altı abseleri yaparlar (10, 48).

2-Yaygın Deri Döküntüleriyle Seyreden İnfeksiyonlar:

Bu tür infeksiyonlarda stafilokoklar vücudun belirli bir bölgesinde lokalize olmuşlardır. Güçlü epidermolitik toksinlerinin yayılması ile deride tipik döküntü ve lezyonlar oluşturur. Daha çok bebeklerde ve bazen çocuk ve erişkinlerde görülen haşlanmış deri sendromu bu epidermolitik toksinler aracılığıyla olur (9, 48, 53). Yine çocuklarda ve özellikle hiperabsorban vaginal tampon kullanan kadınlarda görülen

ateş, raş, hipotansiyon ve multi sistem tutulumunu içeren hem TSST-1 hem de diğer ilgili enterotoksinler ile oluşan toksik şok sendromu bunlardandır (10, 17, 48).

3-Bakteriyemiler:

Staphylococcus aureus gram pozitif bakterilere bağlı bakteriyemilerde en sık saptanan etkindir. *S. aureus* bakteriyemisi genellikle lokal bir infeksiyon odağından sekonder olarak gelişir. Uzak metastatik komplikasyonlar *S. aureus* bakteriyemisinin en önemli özelliğidir. 1980' li yıllardan itibaren hem toplum kaynaklı hem de nozokomiyal *S. aureus* bakteriyemilerinin görülme sıklığında artış olduğunu bildirilmiştir (45, 70). Geniş spektrumlu antibiyotikler, immünsüpresif ajanlarla yapılan tedaviler, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre kalma, invaziv işlemlerin uygulanması ve protez materyallerin kullanımının artması *S. aureus* kolonizasyonunu takiben bakteriyemilerin ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır (6, 54, 55).

4-Sistem ve Organ İnfeksiyonları:

Staphylococcus aureus ve diğer stafilokok türleri tarafından direnci kırılmış kimselerde oluşturulan bu tip infeksiyonların içerisinde sepsisler, stafilokok pnömonileri, endokarditler, akciğer abseleri, periostit, periartrit, bursit, tromflebit, otitis media, menenjit, sinüzit, idrar yolları infeksiyonları, prostatit, perinefritik abse gibileri bulunur. Ayrıca *S. saprophyticus*'un idrar yolları epiteline affinitesi olup kadınlarda bu tip infeksiyonlara da sık rastlanmaktadır (10, 14, 17, 48, 58).

5-Besin Zehirlenmeleri:

Enterotoksin yapan stafilokokların pasta, süt, krema, et gibi besin

maddelerinde üreyerek bu toksinlerini bırakmaları ve bu maddelerin yenilmesiyle oluşan gastrointestinal intoksikasyonlardır (10, 14, 48).

6. STAFİLOKOKLARIN TANISI:

6. 1. Gram Boyası: Stafilocokların tümü Gram olumludur. Ancak eski kültürlerde boyayı bırakıp Gram olumsuz görünenler olabilir. Bu nedenle boyamanın taze kültürlerden yapılmasının önemi vardır (4, 10).

6. 2. Pigment Oluşumunun Araştırılması: Stafilocoklarda pigment oluşumu identifikasyonda büyük değeri taşımaz. Ortam koşulları pigment oluşumu üzerine etkilidir. Pigment oluşumu 25°C' de (oda şartlarında) daha iyi olur. *S. aureus* altın sarısı renge pigment oluştururken, *S. epidermidis* beyaz-krem rengi pigment oluşturur. Pigment oluşumu koloni incelenmesi ile belirgin olarak anlaşılamıyorsa en kolay ve yeterli yöntem beyaz bir süzgeç kağıdı üzerine öze ile koloniden alıp yaymak ve kuruduktan sonra bakmaktır. Pigmentin varlığı beyaz zemin üzerinde açıkça görülür (10, 43).

6. 3. Katalaz Testi: Bu test, stafilocoklar tarafından sentezlenen katalaz enzimini (hidrojenperoksit oksidoredüktase) saptamak amacıyla yapılır. Stafilocok ve mikrobokların, *Streptococcaceae* familyası üyelerinden ayırtıcı bir deneydir. Kanlı olmayan besiyerlerinde (jelöz vb.) üretilmiş bakterilerden yapılır ve platin öze kullanılmaz. *Staphylococcaeae* ve *Micrococcaceae* familyası üyeleri katalaz olumludur (4, 10).

6. 4. Glikoz Fermentasyonu Testi: Glikozlu Oksidasyon-Fermentasyon besiyerinde yapılır. *Micrococcus* genusu oksidatif *Staphylococcus* genusu fermentatif etki verir (10).

6. 5. Koagülaz Testi: *Staphylococcus aureus*' un diğer stafilokoklardan ayırt edilmesinde en çok önem taşıyan testdir. Stafilokok kolonisi görüntüsü veren ve Gram boyasında Gram olumlu koklar saptanan tüm izolatlarda yapılmalıdır. Pigment, hemoliz, mannitole etki gibi testlerin hiçbirisi *S. aureus*' un ayrımında bu kadar değerli değildir (2, 10, 13). Koagülaz deneyi *S. aureus*' un araştırılmasında kullanılan en güvenilir deneydir. Lamda ve tüpte olmak üzere iki şekilde yapılabilir. *S. intermedius*, *S. schleiferi* ve *S. hyicus*' un da koagülaz pozitif olduğu göz önünde tutulmalıdır. Bununla beraber pozitif bir koagülaz testi bir stafilokoku *S. aureus* olarak nitelendirmek için yeterlidir (4, 10, 14).

Tüp Testi: Burada besiyerlerinde üreyen stafilokokların oluşturdukları ve besiyerine saldıkları bağımsız koagülaz araştırılır. Bu enzim niteliğindeki madde plazmada bulunan bir faktör "koagulase reacting factor (CRF)" ile ilişki kurar ve trombokinaza benzeyen bir etki ile fibrinojeni pıhtılaştırır. Bu işlem için kalsiyum iyonlarına gereksinim yoktur (4, 10).

Staphylococcus aureus dışında bazı bakteriler örneğin *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve özellikle *S. faecalis* gibi bazı enterokoklar koagülaz aktiviteleriyle değil fakat sitratı metabolize etme suretiyle plazmayı pıhtılaştırıp yanlış olumlu sonuçlar verebileceklerinden plazmanın pıhtılaşmasını önleyici olarak sitrat yerine EDTA kullanılması yeğ tutulur (10).

Testin değerlendirilmesi;

negatif;	hiç koagülasyon olmaması
+ pozitif;	birkaç küçük dağınık pıhtı
++ pozitif;	birkaç küçük birleşmiş pıhtı
+++ pozitif;	nispeten büyük birleşmiş pıhtılar
++++ pozitif;	tam koagülasyon olması (tüp ters çevrildiği

halde tüpün içeriği dökülmez).

Lam Testi: Bu test ile bağlı koagülaz "kümeleştirme faktörü (clumping factor)" ortaya konulmaktadır. Bu koagülaz kültür filtratlarında geçmez. Hücreye bağlıdır. Etkinliğinin ortaya çıkması için plazmadaki CRF (koagulase reacting factor)' e gereksinim yoktur. Bakteri yüzeyindeki faktörün plazmadaki fibrinojeni pıhtılaştırıp stafilokokları kümeleştirmesi ile sonuç verir. Tüp yöntemi ile paralel

sonuç vermektedir. Bununla beraber olumsuz sonuçlarda tüp yönteminde denenmelidir. Özellikle metisiline dirençli kökenlerde lam deneyi ile koagülaz olumsuz bulunur. Deneyde tavşan plazması ile çalışılır. İnsan plazmasında bazı inhibitör maddeler olduğundan yanlış pozitif sonuçlar verebilirse de negatif sonuçlar yeniden incelenmesi koşulu ile kullanılabilir. Plazma, sitrat ya da EDTA ile elde edilmiş olabilir (2, 4, 10).

6. 6. DNase Testi: DNase deneyi, %0, 2 DNA içeren besiyerlerine ekilen stafilokokların üredikleri yerde ve çevresindeki DNA' yı eritmeleri suretiyle yapılır. Bu plaklarda stafilokoklar 18 saat üretildikten sonra besiyerine normal HCl döküldüğünde DNA' nın erimediği yerlerde presipitasyon ile bulanıklık oluştururken, DNase pozitif stafilokokların üredikleri bölgeler saydam olarak kalır. Özellikle *S. aureus*' un besin maddelerinde saptanması için DNase deneyinden yararlanılabilir (42).

6. 7. Lateks Testi: Lateks parçacıklarının insan plazması ve IgG ile kaplanmaları ile elde edilen parçacıklar *S. aureus*' un kümeleştirici faktör (clumping factor) ve protein A' ları ile reaksiyona girerek aglütinasyon verirler. Bu test iki şekilde yapılır (10):

a) Fibrinojen kaplı lateks parçacıkları süspansiyonu stafilokok kültür süspansiyonu ile lam üzerinde karıştırıldığında bakteri *S. aureus* olup kümeleştirme faktörü oluşturuyorsa aglütinasyon görülür

b) İmmünoglobulin kaplı lateks parçacıkları süspansiyonu stafilokok kültür süspansiyonu ile lam üzerinde karıştırıldığında bakteri *S. aureus* ise aglütinasyon görülür. Parçacıklar üzerindeki immünoglobulin yapıştığından aglütinasyon bu mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkar.

6. 8. Termotabil Nükleaz (Thermonuclease) Testi: Koagülaz deneyinde zayıf reaksiyon veren stafilokokların durumunun incelenmesi için koagülaz sonuçlarının destekleyici bir deney olup *Staphylococcus aureus*' un *S. epidermidis*'

ten ayrılmasında kullanılır. Temeli *S. aureus*' ların ısıya dayanıklı deoksiribonükleaz yapmalarına karşın bunu yapmayan ancak ısıya dayanıksız DNase oluşturan *S. epidermidis*' lerden farklı reaksiyon vermelerine dayanır. Deney için Thernonuclease Agar (Toluidin blue- Deoxyribonucleic acide agar= TDA agar) kullanılır. Toluidin blue-O metakromatik bir boya olup normalde rengi mavi iken mevcut ısıya dayanıklı termonükleazın etkisi ile DNA' nın parçalanmasından oluşan oligonükleotid ve mononükleotidlerin etkisiyle parlak pembe-kırmızı veya mor renge dönüşür (10).

6. 9. Lizostafin (Lysostaphin) Duyarlılığı Testi: Stafilocokların çoğunluğu lizostafine duyarlı olduğu halde mikrokoklar dirençlidir. Deney ikisini ayırmak için kullanılır. Stafilocokların hücre duvarı peptidoglikanında bulunan glisinler arası bağlar bu enzimle çözülürler. Mikrokoklarda bu bağlar olmadığından dirençlidirler. Stafilocokların lizostafine duyarlılığının derecesi, üretildikleri besiyerine bağlı olup hayvansal pepton içeren aminoasitlerden ve özellikle "glycin" den zengin besiyerinde üretilen stafilocoklar daha duyarlıdır (10, 13).

6. 10. Yapışkan Madde (Slime) Oluşturma: *S. epidermidis*' lerin çoğu, kolonilerinin yüzeylere yapışmasını sağlayan polisakkarit glikokallis yapısında yapışkan bir madde (Slime) oluştururlar. Slime maddesi; bakteriyi fagositoz ve degranülasyondan korur, kemotaksis ve oksonositofagositozu önler, nötrofillerin etkisini önler ve lenfosit aktivitesini azaltır. Slime oluşumunun antibiyotiklerin etkisini önleyici bir foksionu olduğu da bildirilmektedir (10, 13, 21).

6. 11. Stafilocok Enterotoksininin Araştırılması: Gıdalardaki enterotoksinler bir agar jel presipitin testi veya bir radioimmunoassay yardımı ile tanımlanabilir Bu amaçlar için EIA ve ELFA yöntemlerine dayalı olarak geliştirilmiş ayırıcılar ve otomasyona dayalı özel aygıtlar bulunmaktadır (10, 14, 48).

6. 12. Stafilocokların Bazı Antibiyotiklere Duyarlılık Testleri İle Ayırt Edilmeleri:

Polymxin Duyarlılığı Testi: Koagölaz pozitif stafilocokların polymxin' in belirli konsantrasyonlarına karşı dirençli buna karşın stafilocokların diğcr türlerinin duyarlı olması temeline dayanır (10).

Novobiocin' e Duyarlılık Testi: *S. saprophyticus* ve daha nadir soyutlanan bazı koagölaz olumsuz stafilocoklar (*S. cohnii*, *S. lentus*, *S. sciuri* ve *S. xylosus*) bu antibiyotiğc dirençli oldukları halde, *S. epidermidis* duyarlıdır (10).

Neomycin' e Duyarlılık Testi: Stafilocoklar 30 µg' lık neomycin' li disk deneyinde duyarlı, streptokoklar dirençli sonuç verirler (10).

Bacitracin' e Duyarlılık Testi: Stafilocoklar 0,04 ünite bacitracin içeren disk deneyinde dirençli oldukları halde mikrokoklar duyarlıdır (10).

6. 13. Stafilocokların Faj Tiplendirilmesi: *S. aureus*' un faj tiplendirilmesi özellikle hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisini izlemek bakımından önemlidir. Tekniğı güç olduğundan ve fajların elde tutulmasının gösterdiği güçlüklerden dolayı rutin çalışmalarda *S. aureus*' un faj tiplendirilmesi yöntemi uygulanmaz. *S. epidermidis*' in de faj tiplendirilmesi mümkün ise de pratik önem taşımaz. *S. aureus* kökenlerinin çoğı birden çok bakteriyofaja duyarlı olduklarından yapılan deneyler sonucunda bu kökenlerin birkaç faj tarafından eritilmiş olduğu saptanır. Bu şekilde faj tip modelleri oluşur (10).

Faj tiplendirmesinin temel ilkeleri şunlardır:

1. Elde her fajın üreyebildiği konak bakteri (*S. aureus*) kökenlerinin “propagating strains (üretici kökenler)” bulunması gereklidir.
2. Elde bu bakterilerde üretilmek üzere sürdürülen standart faj dizisi bulunmalıdır.
3. İncelenmekte olan bakteriye uygulanmadan önce bakteriyofajların kendi konak kökenleri ile titre edilmeleri ve her bakteriyofaj için RTD (rutin test dilüsyonu) ve bunun katları (örneğin 1000 RTD) saptanmalı, deneyler bu faj dilüsyonları ile yapılmalıdır (10).

7. MRSA İNFEKSİYONLARININ KONTROLÜ

MRSA’ nın bir hastaneye girişini takiben eradikasyonu oldukça güçtür. MRSA infeksiyonlarını kontrol altında tutmak amacıyla alınacak önlemler her sağlık kuruluşunun kaynaklarına, hasta popülasyonuna ve o kuruluştaki MRSA prevalansına göre belirlenmelidir. Asıl hedef olan MRSA’nın tamamen eradikasyonunu sağlamak mümkün olmadığı için bu tür önlemlerle hastane içi ve hastaneler arası MRSA yayılımının en aza indirilmeli ve epidemilerin ortaya çıkışı önlenmelidir. MRSA’ nın endemik olduğu hastanelerde fazla iş yükü getirmeyen, rutin hastane prosedürlerini aksatmayan ve çok pahalı olmayan kontrol sistemlerinin geliştirilmesi gerekir (6, 30).

MRSA’ nın bulunmadığı bir hastanede yeni olguların erkenden saptanması için yatış sırasında tarama kültürlerinin alınması ve kültür sonuçları çıkıncaya kadar hastanın izolasyonu düşünülebilir. İzolasyon servisleri, çevre dekontaminasyonu, kolonize hasta ve personelin dekolonizasyonu uygulanabilir korunma yöntemleridir. Ancak MRSA’ nın endemik olduğu hastanelerde bu yöntemler, başa çıkılamayacak kadar pahalı ve aynı zamanda etkisiz kalırlar. MRSA ile infekte ya da kolonize olduğu saptanan tüm hastaların izole edilmesi gerekir. İzolasyon ünitesi oluşturulması mümkün değilse bu hastalar için ayrı odalar oluşturulabilir. Bu tip hastanelerde el yıkama eğitimi ve antibiyotik kullanımının kısıtlanması daha etkin ve maliyeti düşük yöntemler olarak öne çıkmaktadır. İzolasyon odasına ya da ünitesine

giriş çıkışlar sorumlu hemşirenin denetiminde olmalıdır. Hasta ile veya hastanın yakın çevresi ile temastan önce ve temastan sonra eller antiseptik bir deterjanla yıkanmalıdır. Kontamine giysiler veya çamaşırlarla temas sırasında eldiven giyilmelidir (26, 37, 38).

Staphylococcus aureus' un bulaşmasının önlenmesinde ve infeksiyonların insidansının azaltılmasında en etkili iki yol sağlık personelinin hastalara dokunmadan önce ve dokunduktan sonra ellerini yıkamaları ve burunlarında kolonize olan *S. aureus*' un topikal olarak tedavi edilmesidir (3, 19, 38).

Epidemik MRSA kökenlerine karşı önlem alınmamasının getireceği ekonomik yük infeksiyon kontrol önlemlerinin getirdiği yükten daha fazla olmaktadır. Ayrıca MRSA infeksiyonlarının tedavisi de metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) infeksiyonlarının tedavisinden çok daha pahalıya mal olmaktadır. Etken MSSA yerine MRSA ise sadece antibiyoterapi için bir günlük tedavi maliyeti yaklaşık 4-6 kat artabilmektedir. Bunun yanı sıra bu etken ile gelişen infeksiyonlar MSSA infeksiyonlarına oranla tedavisi daha güç, morbidite ve mortalitesi daha yüksek infeksiyonlardır (20, 21, 25, 29).

MRSA infeksiyonlarının kontrolünde alınacak en önemli önlemler; tüm hastanelerde infeksiyon kontrol komitelerinin kurulması, izolasyon önlemlerinin alınması ve doğru şekilde uygulanması, sürveyans çalışmalarının kesintisiz uygulanması, hastalarda MRSA taşıyıcılığının araştırılması, salgın incelemesi yapılması ve hastane personelinin eğitimini kapsar. Hastane personelinin infeksiyonun bulaş yolları, bulaş yollarının engellenmesi, izolasyon yöntemleri, yara bakımı, temizlik yöntemleri ve el yıkamanın önemi ile ilgili genel önlemler konusunda eğitilmesi infeksiyon kontrol programlarının temelini oluşturur (30, 37, 38).

7. 1. Taşıyıcıların Tedavisi:

NSAT' ın tedavisi, bakteri yayılımının önlenmesi ve gelişebilecek stafilokok epidemilerinin kontrol altına alınması açısından önemlidir. Bu amaçla mupirosinin parafin bazın (Bactroban nazal) burun deliklerine günde üç kez 5 gün süreyle

uygulanması önerilir (25, 47, 50, 51). Ayrıca % 1' lik klorhekzidin+naseptin kremin (% 0,1 klorhekzidin + % 0,5 neomisin) burunda taşınan bakteri sayısını azalttığı fakat eradikasyonda mupirosin kadar başarılı olmadığı bildirilmiştir (50, 51). Ancak ilk kez 1987'de mupirosine direnç bildirilmiştir (1, 19). Bu nedenle mupirosinin yaygın kullanımı yerine, ancak riskli servislerde çalışan ve işyeri değiştirilemeyecek ölçüde kritik personelde kısıtlı olarak bu preparatın kullanımı sağlanmalıdır. Yaygın mupirosin kullanımı sonucu dirençli kökenlerin hızla hastane ortamında yayılması ve ciddi infeksiyon tablolarıyla karşılaşılması, nazal taşıyıcılığın kontrol altına alınması esnasında istenmeden karşılaşılabilecek önemli bir tehlike olabilir. Ayrıca mupirosine direncin hızla artmakta olması, ilerisi için başka çözümler bulunması gerektiğini şimdiden haber vermektedir (38, 51).

Burun taşıyıcısı olan personel sadece mupirosin tedavisi alıyorsa çalışmasına izin verilir (mupirosin genellikle 24 saat içinde eradikasyon sağlar). Hızlı bir klonal yayılım ile birden çok hastanın etkilenmesinin mümkün olduğu yoğun bakım üniteleri ve yanık üniteleri gibi birimlerde daha ciddi infeksiyon kontrol programlarının uygulanması gerekir (25, 55). Yoğun bakım ünitesinde çalışanlar kısa süre görevinden uzaklaştırılabilir. MRSA problemi olan servislerde geçici personelin çalıştırılması önerilir (38, 55).

Burun dışında kalan diğer bölgelerde eradikasyon sağlamak güçtür. Mikroorganizma topikal antibiyotiklere dirençli olabilir ve antiseptikler her zaman etkili değildir. Fusidik asit ve gentamisin gibi sistemik olarak ta kullanılan antibiyotiklerin topikal uygulanmasından kaçınmak gerekir (direnç gelişimi nedeniyle) (39).

7. 2. Aşı ile korunma:

İnsanlarda stafilokok infeksiyonlarına karşı aktif immunité sağlayacak bir aşı henüz geliştirilmemiştir. Ancak sığırlarda mastitise karşı koruyucu bağışıklık sağlayan, fibronektin bağlayan proteine dayalı bir aşı vardır ve belki gelecekte insanlarda da uygulanabilecektir (61).

Yüzey komponentlerine yönelik hiperimmün serum veya monoklonal antikolar teorik olarak bakteriyel adherensi önleyebilir ve bakteriyel hücrelerin fagositozunu artırabilir. Aynı zamanda insan hiperimmün serumu pasif bağışıklığın bir şekli olarak cerrahi girişimlerden önce hastalara verilebilir. Stafilokokkal adhezinler ve konakçı doku reseptörleri arasındaki etkileşimlerin moleküler temelleri kesin olarak bilindiği takdirde bu etkileşimleri engellemek mümkün olacak ve böylece bakteriyel kolonizasyon önlenebilecektir (61).

Şubat 2002'de *S. aureus*' a karşı deneysel bir bivalan aşının hemodiyaliz tedavisi gören böbrek hastalarında yaklaşık 40 hafta faydalı olduğu rapor edilmiştir (49, 60). StaphVAX diye adlandırılan aşı toksik olmayan rekombinant *Pseudomonas aeruginosa* ekzotoksinA' ya konjuge *S. aureus* tip 5 ve 8 kapsüller polisakkaritten oluşturulmuştu. Yine bu çalışmada 892 hemodiyaliz hastasına bir doz aşı verilmiştir. 3 ile 40 hafta arasında, bu aşılanan grupta 11 *S. aureus* bakteriyemi vakası tespit edilmiş ve kontrol grubundaki 26 vaka ile karşılaştırılmıştır. Hastaların yaklaşık % 90' ında iki kapsüller polisakkarite karşı antikolar elde edilmiştir (61).

Staphylococcus aureus' un toksik filtratları formalin ile zararsız hale getirilebilir. *S. aureus* toksoidi enjeksiyonunun insan ve hayvanlarda kanda yüksek bir anti alfa-toksin konsantrasyonu ile sonuçlanır. *Staphylococcus* toksoitleri çeşitli miktarlarda Panton-Valentine lökositin içerir ve antilökositinin oluşmasına profilaktik etkileri rapor edilmiştir. *S. aureus* aşıları hücre yüzey polisakkaritleri ve proteinleri üzerine temellendirilmiştir (48, 65).

Hastane infeksiyonlarında *S. aureus*' un direnç oranının bilinmesi, sağaltımın yönlendirilmesinde ve potansiyel bir rezervuar olan burun taşıyıcısı hastane personelinden patojenin eradike edilmesinde yararlı olabilmektedir. Ayrıca *S. aureus*' larda metisilin direnci ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede hastaneden hastaneye değişiklik gösterebildiği için farklı merkezler arasında taşıyıcılığın, nozokomiyal infeksiyonların ve antibiyotik kullanma prensipleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi, gelecekteki dirençli kökenlerin dinamiğini yakalamak ve farklılığı yaratan koşulları irdelemeyi mümkün kılacaktır.

Bu çalışmada Kars ili hastane çalışanlarındaki nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılık oranının ve metisilin rezistanslı *Staphylococcus aureus* (MRSA) varlığının saptanması ve izole edilen *S. aureus* kökenlerinin antibiyotik dirençlilik durumlarının ortaya konması amaçlanmıştır. Böylece hastane çalışanlarındaki *S. aureus* taşıyıcılık

oranlarının belirlenmesi nozokomiyal stafilokok infeksiyonlarına karşı alınması gereken önlemler ve uygulanabilecek tedavi yöntemleri hakkında değerli bilgiler vererek bu mikroorganizmaya karşı ortak korunma ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

II. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Temmuz 2005-Mart 2006 tarihleri arasında Kars Devlet Hastanesi ve Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi' nin çeşitli birimlerde çalışan 191 gönüllü sağlık personelinin burun sürüntüleri alınarak *S. aureus* taşıyıcılık oranları araştırıldı. Tüm mikrobiyolojik işlemler Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarları' nda gerçekleştirilmiştir. Kontrol amacıyla "*S. aureus* standart suşu" kullanılmıştır. İstatistiksel analizler Minitab paket programında "chi kare (χ^2)" tekniği kullanılarak yapılmıştır.

1-MATERYAL

1. 1. İzolasyonda Kullanılan Besiyerleri:

A) Kanlı Agar: Bu besiyeri genel kullanım amaçlı bir besiyeri olup standart ekimden ve inkübasyondan sonra kanlı agar petrilere koloni formu ve hemoliz açısından değerlendirildi. Besiyeri şu şekilde hazırlandı:

Blood Agar Base(Oxoid, CM 217).....	40 gr
Distile Su.....	1000 ml
Defibrine Koyun Kanı.....	70 ml

İçerikler karıştırıldı ve kaynayanaya kadar ısıtılarak eritildi, otoklavda 121 °C' de 15 dk. sterilize edildi. pH 7,2' ye ayarlandı ve yaklaşık 50 °C' ye kadar soğutuldu. % 7 oranında defibrine koyun kanı eklendi. Homojenize edilip yaklaşık 14 ml miktarlarında 9 mm çapındaki steril plastik petrilere dağıtıldı. Besiyeri hazırlandıktan sonra kullanılmak üzere +4 °C' de saklandı.

B) Mannitol Salt Phenol-Red Agar: Bu besiyeri patojen olan *S. aureus* ile nonpatojen olan diğer stafilokok türlerinin ayırt edilmesi için kullanılan seçici bir besiyeridir. Besiyeri bileşimindeki % 7, 5 NaCl konsantrasyonu diğer bakterilerin gelişimini engeller. Mannitolü kullanan *S. aureus* kolonileri etrafında açık sarı, parlak zon oluşumunu gözlemek için kullanıldı. Besiyeri şu şekilde hazırlandı:

Mannitol Salt Phenol-Red Agar (Merck, 1.05404.0500).....108 gr
Distile Su.....1000 cc

İçerikler karıştırıldı ve kaynayana kadar ısıtılarak eritildi, otoklavda 121 °C' de 15 dk sterilize edildi. Yaklaşık 50 °C' ye kadar soğutuldu. Yaklaşık 14 ml miktarlarında 9 mm çapındaki steril plastik petrilere dağıtıldı. Besiyeri hazırlandıktan sonra kullanılmak üzere +4 °C' de saklandı.

C) Mueller Hinton Agar: Bu besiyeri genel kullanım amaçlı bir besiyeri olup özellikle antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması amacıyla yaygın olarak kullanılan bir besiyeridir. Besiyeri şu şekilde hazırlandı:

Mueller Hinton Agar(Merck, 1.05437.0500).....34 gr
Distile Su.....1000 cc

İçerikler karıştırıldı ve kaynayana kadar ısıtılarak eritildi, otoklavda 121 °C' de 15 dk sterilize edildi. Yaklaşık 50 °C' ye kadar soğutuldu. Yaklaşık 20 ml miktarlarında 9 mm çapındaki steril plastik petrilere dağıtıldı. Besiyeri hazırlandıktan sonra kullanılmak üzere +4 °C' de saklandı.

D) Tryptic Soy Broth:

Tryptic Soy Broth(Merck, 1.05459.0500).....30 gr
 Distile Su.....1000 cc

İçerikler karıştırıldı ve kaynayana kadar ısıtılarak eritildi, 13x100 mm ebadındaki tüplere 7' şer cc dağıtılarak ağızları pamuk ile kapatıldı. Otoklavda 121 °C' de 15 dk. sterilize edildi. Besiyeri hazırlandıktan sonra kullanılmak üzere +4 °C' de saklandı.

1. 2. Antibiyotik diskleri:

Oxacillin	1 µg (Oxoid)	
Bacitracin	10 µg (Bio-Disc)	
Gentamicin	10 µg (Bio-Disc)	
Rifampicin	30 µg (Bio-Disc)	
Erytromycin	5 µg (Bio-Disc)	
Mupirocin	5 µg (Bio-Disc)	
Ampicillin	10 µg - Sulbactam	10 µg (Bio-Disc)
Fusidic acid	10 µg (Bio-Disc)	
Trimethoprim	1,25 µg – Sulfamethoxazole	23,75 µg (Bio-Disc)
Clindamycin	5 µg (Bio-Disc)	
Ciprofloxacin	5 µg (Bio-Disc)	
Vancomycin	30 µg (Bio-Disc)	
Tetracycline	30 µg (Bio-Disc)	
Ofloxacin	10 µg (Bio-Disc)	
Penicillin- G	10 U (Bio-Disc)	
Cefuroxime	30 µg (Bio-Disc)	

1. 3. Diğer Araç ve Gereçler:

Çalışmada Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda bulunan araç ve gereç ve laboratuvar sarf malzemelerinden de yararlanıldı. Bunlar; analitik hassas terazi (Precisa 310M, 0,0001 g), etüv (Nüve), pastör fırını (Nüve), otoklav (Webeco), vorteks (Nüve), benmari (Nüve, SB100), buzdolabı (Bosch), derin dondurucu (Heto), ışık mikroskobu (Olympus), ependorf Tüpü (1,5 ml), deney tüpleri (Cam, 13×100), petri kutuları (90×14 mm, steril, plastik), parafilm (10cm×38m), cam pipetler, otomatik pipetler, koton eküvyon çubuğu, lam, vb.

2-METOT

2. 1. Örneklerin Toplanması:

Kars Devlet Hastanesi ve Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi' nin çeşitli birimlerde çalışan hekim, hekim dışı sağlık personeli (hemşire, ebe, sağlık memuru, laboratuvar teknisyeni) ve yardımcı personel (hasta bakıcı, temizlik vb. görevliler) olmak üzere 191 hastane personelinin burun kültürü örnekleri alındı.

Sürüntüler her iki taraf burun konkasının 1/3' lük ön kısmından serum fizyolojikle ıslatılmış steril pamuk eküvyonlarla sağa ve sola birkaç kez çevirmek suretiyle alındı. Alınan örnekler steril bir tüpe konarak zaman kayıp edilmeden Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarları'na getirilerek izolasyon ve identifikasyon çalışmalarına başlandı.

2. 2. İzolasyon:

Alınan örnekler % 7 koyun kanlı agara ekilerek 24 saat süreyle 37 °C' de inkübe edildi ve ekimler bu süre sonunda incelendi. Kanlı agar plaklarında düzgün kenarlı, yuvarlak, opak, nemli, hafif konveks ve 1-4 mm çapında koloniler hemoliz gösterip göstermemesine de bakılarak incelemeye alındı. Ayrıca kanlı agarda sarı/kavuniçi pigment oluşumu olup olmadığı da gözlemlendi ve pigment oluşturmeyen koloniler ikinci bir 24 saat oda ısısında inkübe edildi.

A) Gram Boyama:

Kanlı agardan alınan kolonilerin Gram boyamasının mikroskopta incelenmesinde tipik Gram pozitif üzüm salkımı şeklinde kümelenmiş koklar stafilokoklar yönünden incelemeye alındı. Eski kültürlerde mavi renkli boyayı bırakmasına bağlı olarak Gram negatif görünüm verme olasılıklarından dolayı boyamalar taze kültürlerden yapıldı.

B) Katalaz Testi:

Mikroskobik incelemesinde Gram pozitif kümeler yapmış kok görünümü veren kolonilere katalaz testi uygulandı. Bunun için 24 saatlik inkübasyon sonrası katı besiyerinde üremiş olan mikroorganizma kolonilerinden öze yardımıyla yeterli miktarda alınarak kimyasal yönden temiz ve yağsız bir lam üzerine kondu ve % 35' lik H_2O_2 solüsyonundan (Merck, 1.08600.2500) taze olarak hazırlanmış % 3' lük katalaz çözeltisinden bir damla damlatıldı. Hidrojen peroksidin katılmasından sonra kabarcık oluşumu gözlemlendi. Sonuçlar, negatif (-), zayıf (+), orta (++), ve kuvvetli

(+++)
(++)
(+) pozitif olarak derecelendirildi. Test sonucunda hiç kabarcık oluşturmayan negatif kökenler streptokok şüpheli sayılarak elimine edildi. Kanlı agarda ilk izolasyonları yapılarak koloni morfolojisine ve mikroskopik görünümüne bakılan ve katalaz testinde pozitif reaksiyon veren kökenler daha sonra incelemeleri yapılmak üzere % 20' lik gliserinli (Gliserin, Riedel-de Haën, % 87) nutrient buyyon içerisinde -20 °C' de derin dondurucuda saklandı.

C) Bacitracin Direncinin Araştırılması:

Tüm stafilokoklar Bacitracin'e dirençli iken mikrokok familyasına dahil mikroorganizmalar duyarlıdırlar. Bu testle stafilokok kökenlerinin mikrokoklardan ayrılması amaçlanmıştır. Bu amaçla hazırlanan bakteri kökenlerinde National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) kurallarına uygun olarak (10, 58) disk difüzyon yöntemi ile bacitracin (10 µg) direnci araştırıldı. İnhibisyon zon çapının 8 mm'den küçük olması bacitracine dirençli, 9-12 mm orta duyarlı, 13 mm ve üzeri bacitracine duyarlı olarak kabul edildi.

D) Mannitole Etkinin Araştırılması:

Bu deney patojen olan *S. aureus* ve nonpatojen olan diğer stafilokok türlerinin ayırt edilmesi içindir. Saf olarak üretilmiş kolonilerden öze ile yeterli miktarda alınarak Mannitol Salt Agar' a tek koloni ekim yöntemiyle ekimler yapıldı. 37°C' de 24 saat inkübe edildikten sonra mannitol salt agarda etrafında sarı renkte bir hale oluşturan veya başlangıçta parlak kırmızı olan besiyerinin rengini tamamen sarıya çeviren kökenler mannitol pozitif olarak kabul edildi. Şüpheli görülen kökenler için test tekrarlandı.

E) Koagülaz Testi:

Bu test, özellikle stafilokoklarda bulunan ve kan plazmasını pıhtılaştıran koagülaz enzimini (stafilokoagülaz) ortaya koyma, patojenik olanlarla nonpatojenik olanları ayırmak amacıyla yapılır. Patojenik olan *S. aureus* pozitif reaksiyon vermesine karşın diğer stafilokok türleri negatif reaksiyon gösterir.

Lam koagülaz testi: Temiz bir lam üzerine bir damla EDTA'lı tavşan plazması (Bactident Coagulase Rabbit Plasma with EDTA, Merck, 1.13306.0001) kondu ve üzerine taze katı besiyerinde üreyen kolonilerden 1-2 koloni alınarak plazma ile süspanse edildi. Lam üzerinde 3-5 saniye içinde oluşan kümeleşme pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Bu süreden sonra bir dakikaya kadar olan kümeleşmeler geç reaksiyon olarak değerlendirildi. Bir dakikadan sonraki reaksiyonlar şüpheli ve hiçbir değişiklik yoksa negatif olarak kabul edildi.

Tüp koagülaz testi: Lam koagülaz testinde geç reaksiyon veren, şüpheli ve negatif görülen tüm izolatlar tüp koagülaz testine tabi tutuldu. Bu test için 13 x 16 mm' lik deney tüplerine 0,5 ml EDTA' lı tavşan plazması kondu. Katı besiyerinden öze ile alınan 1-2 saf koloni plazma içinde homojen bir süspanسیون haline getirildi. Tüpler 37 °C' de su banyosunda tutuldu ve 1., 3., ve 6. saatlerde pıhtı oluşup oluşmadığı gözle kontrol edildi. Tüpler hafifçe eğilerek koagülasyon durumu belirlendi.

Su banyosunda belirtilen süre sonunda tüp içinde bulunan plazmanın tam pıhtılaşması pozitif reaksiyon olarak değerlendirildi. Fibrin oluşumu tam olmayan (kısmi koagülasyon) ve negatif olan tüpler 24 saat süreyle 37 °C' de etüvde inkübe edildi ve bu süre sonunda da tam koagülasyon (++++) gözlenmeyen örnekler negatif olarak kabul edildi.

F) Antibiyotik Duyarlılık Testleri:

Mannitol Salt Agar' da ve koagülaz testinde pozitif reaksiyon veren ve standart suş ile sonuçları uyum içinde olan kökenler *S. aureus* olarak kabul edildi. Kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) kurallarına uygun olarak modifiye Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile saptandı (10, 58). Katı besiyerinde saf olarak üreyen kolonilerden 3-5 koloni seçilerek Tryptic Soy Broth içerisinde süspanse edildi ve daha homojen olarak dağılmasını sağlamak için vorteksle karıştırıldı. Bu şekilde hazırlanan kültürler 24 saat 37 °C' de inkübe edildi. Bu sürenin sonunda kültürler yine vorteks yardımıyla karıştırılarak 0,5 Mc. Farland standardında 1×10^8 cfu/ml' ye denk gelen bulanıklığa ayarlandı (4, 10).

İnokulum süspansiyonundan steril bir eküvyon ile sıvı kültürün fazlası tüp çeperine bırakılarak bir miktar alındı ve Mueller Hinton Agar plaklarına homojen bir şekilde yayıldı. Besiyerinin yüzeyi kuruduktan sonra diskler yerleştirildi. 37 °C' de bir gecelik inkübasyondan sonra inhibisyon zon çapları yine NCCLS standart önerileri doğrultusunda değerlendirildi (10, 58).

Kullanılan antibiyotikler ve *S. aureus* için beklenen zon çapları Tablo 2' de verilmiştir (10, 39).

G) Methicillin Direncinin Saptanması:

Bakteri süspansiyonu yukarıdaki gibi hazırlandıktan sonra Mueller Hinton Agar' a ekimleri yapılmış ve 1 µg Oxacillin içeren diskler yerleştirilmiştir. 37 °C' de 24 saatlik inkübasyon sonrası, inhibisyon zon çapının 10 mm'den küçük olması metisiline dirençli, 11-12 mm orta duyarlı, 13 mm ve üzeri metisiline duyarlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2. Kullanılan antibiyotikler ve *S. aureus* için beklenen zon çapları (10, 39).

Antibiyotikler	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Rifampicin	≤ 13	14-18	≥ 19
Gentamicin	≤ 12	13-14	≥ 15
Erytromycin	≤ 13	14-17	≥ 18
Mupirocin	≤ 13	-	≥ 14
Ampicillin-Sulbactam	≤ 13	14-16	≥ 17
Fusidic acid	≤ 15	16-21	≥ 22
TMP-SXT	≤ 10	11-15	≥ 16
Clindamycin	≤ 14	15-16	≥ 17
Vancomycin	≤ 9	10-11	≥ 12
Tetracycline	≤ 14	15-18	≥ 19
Ofloxacin	≤ 12	13-15	≥ 16
Penicilin-G	≤ 20	21-28	≥ 29
Cefuroxime	≤ 16	14-21	≥ 22
Ciprofloxacin	≤ 11	12-17	≥ 18

III. BULGULAR

Kars Devlet Hastanesi ve Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi'nde yapılan araştırmada, 191 hastane personelinin her iki burun ön deliklerinden alınan 382 burun sürüntüsü örneği % 7 koyun kanlı agara ekilerek 24 saat süreyle 37 °C' de inkübe edildi. Bu süre sonunda kanlı agarda üreyen kolonilerden koloni morfolojileri de incelenerek Gram boyama yapıldı. Gram boyamada Gram pozitif kok görünümünde olan kökenleri *Streptococcaceae* ailesinden ayırmak için katalaz testi uygulandı.

Katalaz testi sonucu pozitif olan 307 numuneye *Micrococcaceae* ailesinden ayırmak için bacitracin duyarlılık testi uygulandı. Bacitracin testi sonucunda 127 köken bacitracine dirençli bulunarak *Staphylococcus spp.* olarak değerlendirildi. *S. aureus*' u diğer stafilokoklardan ayırmak için ise Mannitol Salt Agar'a ekim yapıldı. 37°C' de 24 saat inkübe edildikten sonra Mannitol Salt Agar' da etrafında sarı renkte bir hale oluşturan veya besiyerinin rengini tamamen sarıya çeviren 53 köken *S. aureus* olarak kabul edildi. Koagülaz pozitif kökenleri ayırt edebilmek amacıyla lamda ve tüpte koagülaz testi yapıldı. Lam ve tüp testi sonucunda kökenlerin 48' i koagülaz pozitif olarak bulundu. Bu 48 koagülaz pozitif *S. aureus* kökeni tek ve çift taraflı burun taşıyıcısı olmak üzere 29 (% 15,1) personele aitti. Bu taşıyıcı 29 personelden 19' u bu mikroorganizmayı her iki burun deliğinde, 10' u ise tek burun deliğinde taşıdıkları tespit edildi.

Elde edilen kökenlerin metisilin direnci disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. Bunlardan sadece biri (% 3,44) metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak bulundu. İzole edilen *S. aureus* kökenlerinde sık kullanılan bazı antibiyotiklere (gentamisin, rifampisin, eritromisin, ampisilin-sulbaktam, fusidik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, siprofloksasin, ofloksasin, penisilin G, sefuroksim, vankomisin, mupirosin, tetrasiklin) duyarlılık durumları da disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. Bu duyarlılık sonuçları Tablo 8' de verilmiştir.

Hastane personelinin görevlerine ve çalıştıkları birimlere göre dağılımı Tablo 3' te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastane personelinin görevlerine ve çalıştığı birimlere göre dağılımı.

Bölüm	Hekim	HDSP*	YP**	Toplam
Dahiliye	–	5	4	9
Göğüs Hast.	2	9	-	11
Cildiye	–	3	1	4
Ortopedi	1	4	2	7
Üroloji	-	5	2	7
Beyin Cerrahi	-	6	2	8
Yoğun Bakım	-	4	2	6
Pediyatri	2	13	6	21
Doğumhane	1	10	4	15
Genel Cerrahi	-	15	7	22
Ameliyathane	-	12	5	17
Laboratuvar	2	16	1	19
Acil Servis	5	26	14	45
Toplam	13	128	50	191

***HDSP:** Hekim dışı sağlık personeli (hemşire, ebe, sağlık memuru vb.)

****YP:** Yardımcı personel (hastabakıcı, temizlik vb. görevliler)

Çalışmaya katılan sağlık personellerinin 13' ü doktor (% 6, 8), 128' i HDSP (% 67) ve 50' si YP (% 26,2) idi.

Çalışma sonucunda 13 doktorun 2' si (% 15,4), 128 doktor haricindeki sağlık personelinin 16 'sı (% 12,5), 50 yardımcı personelin 11' i (% 22) nazal *S. aureus* taşıyıcısı olarak tespit edilmiştir. Toplam 191 hastane personelinde nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranı % 15,1 (29/191) olarak bulunmuştur. Meslek grupları arasında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı oranlarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($\chi^2=2,52$ p>0,05).

Hastane personelinde görevlerine göre nazal *S. aureus* taşıyıcılığının dağılımı Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastane personelinde görevlerine göre nazal *S. aureus* taşıyıcılığının dağılımı

Gruplar	Taşıyıcılar		Taşıyıcı Olmayanlar		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Hekim	2	15,4	11	84,6	13	100
HDSP	16	12,5	112	87,5	128	100
YP	11	22	39	78	50	100
Toplam	29	15,1	162	84,9	191	100

Hastane personelinin *S. aureus* taşıyıcılığının kliniklere göre dağılımı Tablo 5' de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastane personelinin *S. aureus* taşıyıcılığının kliniklere göre dağılımı:

Bölüm	Araştırılan Kişi (n)	<i>S. aureus</i> Taşıyanlar	%
Dahiliye	9	1	(%11,1)
Göğüs Hast.	11	-	(%0)
Cildiye	4	1	(%25)
Ortopedi	7	-	(%0)
Üroloji	7	2	(%28,5)
Beyin Cerrahi	8	1	(%12,5)
Yoğun Bakım	6	1	(%16,6)
Pediyatri	21	4	(%19)
Doğumhane	15	2	(%13,3)
Genel Cerrahi	22	2	(%9)
Ameliyathane	17	3	(%17,6)
Laboratuvar	19	5	(%26,3)
Acil Servis	45	7	(%15,5)
Toplam	191	29	(%15,1)

Kliniklere göre nazal *S. aureus* taşıyıcılığında en yüksek oranlar ameliyathane, yoğun bakım, laboratuvar, cildiye, pediatri ve üroloji personeline tespit edilirken, dahiliye, genel cerrahi, beyin cerrahi, doğumhane ve acil serviste nispeten daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir. Göğüs hastalıkları ve ortopedi personeline nazal *S. aureus* taşıyıcılığı tespit edilememiştir.

Kliniklere göre nazal *S. aureus* taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($\chi^2=7,49$ $p>0,05$).

Çalışma kapsamına alınan hastane personeli çalışma sürelerine göre 0-5 yıl, 5-10 yıl, 10-15 yıl, 15-20 yıl ve 20 yıl ve üzeri olarak beş gruba ayrıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 6' da gösterilmiştir. Hastane personeline *S. aureus* taşıyıcılığında çalışma sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($\chi^2=3,66$ $p>0,05$).

Tablo 6. Hastane personeline *S. aureus* taşıyıcılığının çalışma süresine göre dağılımı

Çalışma süresi	Nazal <i>S. aureus</i> taşıyıcısı olanlar		Nazal <i>S. aureus</i> taşıyıcısı olmayanlar		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0-5 yıl	12	11,8	89	88,2	101	100
5-10 yıl	7	17,5	33	82,5	40	100
10-15 yıl	3	20	12	80	15	100
15-20 yıl	5	27,7	13	72,3	18	100
20 ve↑	2	11,7	15	88,3	17	100
Toplam	29	15,1	162	84,9	191	100

İzole edilen 29 *S. aureus*' tan sadece 1' i (%3,44) metisiline dirençli idi. Bu tek köken ise yardımcı sağlık personeline izole edilmiştir.

Nazal *S. aureus* taşıyıcısı olan hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personelinin MRSA ve MSSA taşıyıcılığına göre dağılımı Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Nazal *S. aureus* taşıyıcısı olan hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personelinin MRSA ve MSSA taşıyıcılığına göre dağılımı

Gruplar	MRSA Taşıyıcısı		MSSA Taşıyıcısı		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Hekim	-	-	2	100	2	100
HDSP	-	-	16	100	16	100
YP	1	9,1	10	90,9	11	100

Hastane personelinin burun kültürlerinden izole edilen *S. aureus* kökenlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılığı Tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8. Hastane personelinin burun kültürlerinden izole edilen 29 *S. aureus*' un bazı antibiyotiklere duyarlılığı

Antibiyotikler	Duyarlı		Orta Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Rifampicin	28	96,6	-	-	1	3,4
Gentamicin	28	96,6	-	-	1	3,4
Erytromycin	20	68,9	5	17,24	4	13,7
Mupirocin	29	100	-	-	-	-
Ampicillin-Sulbactam	10	34,5	16	55,1	3	10,4
Fusidic acid	19	65,5	8	27,5	2	7
TMP-SXT	28	96,6	-	-	1	3,4
Clindamycin	25	86,2	2	6,9	2	6,9
Vancomycin	29	100	-	-	-	-
Tetracycline	7	24,1	13	44,8	9	31,1
Ofloxacin	27	93,1	1	3,4	1	3,4
Penicilin-G	-	-	-	-	29	100
Cefuroxime	27	93,1	1	3,4	1	3,4
Ciprofloxacin	28	96,6	-	-	1	3,4

Staphylococcus aureus infeksiyonlarında daha etkili tedavi seçenekleri oluşturabilmek için genellikle çeşitli antibiyotik kombinasyonları invitro test edilmektedir. Yapılan bu çalışmada ise gentamisin, rifampisin, eritromisin, ampisilin-sulbaktam, fusidik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, siprofloksasin, ofloksasin, penisilin G, sefuroksim, vankomisin, mupirosin, tetrasiklin antibiyotiklerinin invitro etkileri metisiline duyarlı ve dirençli tüm *S. aureus* kökenleri için araştırılmıştır.

İzole edilen tek MRSA kökeni ise çoğul dirençli (Multi-drug) bir köken olup gentamisin, rifampisin, eritromisin, ampisilin-sulbaktam, fusidik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, siprofloksasin, ofloksasin, penisilin G, sefuroksime karşı dirençli bulunurken, mupirosin, vankomisin ve tetrasikline karşı duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Stafilokoklar ilk tanımlandıkları 1881 yılından bu yana önemli infeksiyon etkenleri olmaya devam etmekte ve birbirinden farklı birçok klinik tabloya neden olmaktadır. *S. aureus* deri ve yumuşak doku infeksiyonları, toksik şok sendromu, solunum sistemi infeksiyonları, endokardit, septik artrit, besin zehirlenmesi, osteomyelit, menenjit, sepsis gibi birçok infeksiyonun primer etkenidir. (10, 14, 48, 53, 58, 70).

Staphylococcus aureus hem toplumda hem de hastanede kazanılan infeksiyonlara neden olabilmekte ve son yıllarda metisilin direncindeki artışa paralel olarak özellikle hastane kaynaklı infeksiyonlarda ciddi bir sorun teşkil etmektedir (27, 45, 50). Bunun yanı sıra MRSA kökenlerinin etken olduğu toplum kaynaklı infeksiyonlarda da artış olduğu bildirilmektedir (45, 65).

MRSA'nın hastane kaynaklı infeksiyonlarda önemli bir patojen olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (5, 11, 29, 49, 55, 60, 67). Noskin ve ark. (49), 2000 ve 2001 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde ülke çapında yaptıkları bir çalışmada hastane infeksiyonlarından % 8 oranında MRSA'nın sorumlu olduğunu tespit etmişlerdir ve özellikle yüksek riskli hastalarda *S. aureus*'un önemli bir infeksiyon etkeni olduğunu belirtmişlerdir.

Blanc ve ark. (11), İsviçre'de 5 üniversite hastanesi, 53 devlet hastanesi ve 14 rehabilitasyon merkezinde yürüttükleri epidemiyolojik bir çalışmada MRSA oranlarını üniversite hastanelerinde % 15,5, devlet hastanelerinde % 4,8 ve rehabilitasyon merkezlerinde % 28,2 olarak bildirmişlerdir. Hastanelerde kısa süreli tedavi gören hastalar arasında MRSA'nın endemik olduğunu buna karşın uzun süre yatan hastalarda epidemik olduğunu ve bu hastaların MRSA ile oluşan hastane infeksiyonları açısından önemli birer rezervuar teşkil ettiğini belirtmişlerdir.

Voss ve ark. (67), 1990'ların başlarında Avrupa'da yaptıkları bir araştırmada Kuzey ve Güney Avrupa'daki MRSA oranları karşılaştırılmıştır. Kuzey Avrupa ve İskandinav ülkelerinde MRSA oranlarını % 1 civarında bildirirken, Güney Avrupa ülkelerinde (Fransa, İspanya ve İtalya'da) % 30'un üzerinde olduğu bildirmiş ve

MRSA' nın yüksek antibiyotik dirençliliği ile birlikte, özellikle Güney Avrupa' da büyüyen bir problem olduğunu belirtmişlerdir.

İngiltere'de Public Health Laboratory Service (PHLS) 'in (5), nozokomiyal bakteriyemilerden yaptığı araştırmalarda MRSA 1990-1992 yılları arasında % 1-2 bulunurken; 2000 yılında % 40' a ulaştığı bildirilmiştir. Bunun nedeninin ise epidemik kökenlerin eskiye oranla daha fazla yayılması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Shehabi ve Baadran (55), Ürdün' de yoğun bakım birimlerinde en sık izole edilen etkenin *S. aureus* olduğunu ve MRSA oranlarının % 36-42 arasında olduğunu ifade etmişlerdir. MRSA' nın yoğun bakım hastalarında yüksek oranda mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir patojen olduğunu belirtmişlerdir.

Türkiye' de ise Ersoy ve ark. (29), İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde hastane kökenli infeksiyonlardan birinci derecede sorumlu etken olarak *S. aureus* ' u belirlemişlerdir. Bu çalışmada *S. aureus* oranı % 30,8 ve bunlarında % 89,6' sının MRSA olduğu tespit edilmiş ve *S. aureus* kökenleri içerisinde MRSA' ların artış eğiliminde olduklarına dikkat çekilmiştir.

Stafilokok infeksiyonlarının epidemiyolojisinde hastane çalışanlarının *S. aureus* taşıyıcısı olmasının önemi bilinmektedir. Hastane personeline *S. aureus* taşıyıcılığı genellikle nazal taşıyıcılık şeklindedir (66). Vücut florasyndan buruna yerleşen stafilokoklar personelin elleri aracılığı ile hastalarda kolonize olmakta ve infeksiyona predispozisyon varsa yaşamı tehdit eden infeksiyonlara yol açabilmektedir. Burunda *S. aureus* kolonizasyonu, salgınlara yol açabilmesi, çoklu direnç gösterebilmesi ve bunun sonucunda sağaltım maliyetinin yüksek olması nedeniyle sorun oluşturmaktadır. Hastane ortamında uzun süre yatan hastalar, doktor, hemşire ve diğer sağlık çalışanları genel popülasyona göre daha yüksek oranda *S. aureus* taşıyıcısıdır. Bu durum özellikle hastane ortamında yatan ve invaziv girişimlere maruz kalan her hasta için ciddi bir hastane infeksiyonu kaynağı olabilmekte, bazen de ciddi epidemik ataklara yol açabilmektedir (15, 46, 51).

Stafilokok taşıyıcılığının bir başka boyutunu da metisilin direnci oluşturmaktadır. Metisiline dirençli *S. aureus* taşıyıcıları bulundukları hastane ortamında bu bakterilerin yayılımını kolaylaştırarak tedavi alternatifi kısıtlı ciddi klinik tablolara neden olurlar. Bu nedenle sağlık personelinin burun kültürlerinin yapılması taşıyıcılık yönünden fikir vermesi ve taşıyıcılığı olanların kontrol altına alınması açısından önemli olmaktadır. Hastane personeline nazal *S. aureus*

taşıyıcılığı çok sayıda çalışmada araştırılmıştır (13, 17, 20, 21, 25, 28, 42, 47, 51, 62). Chigbu ve Ezeronye' nin (17), Nijerya' da hastane personeli ve genel popülasyonu karşılaştırmak için kültürel metot ve disk difüzyon yöntemleri ile yaptıkları çalışmada hastane personelinde nazal *S. aureus* taşıyıcılığı % 50 olarak bulunmuştur. Hastane personeli ile genel popülasyon arasındaki oranın eşit olmasına rağmen hastane personelinden izole edilen kökenlerin antibiyotiklere daha fazla dirençli olduğunu belirtmişlerdir.

Uemura ve ark. (62), Japonya' da kültür ve *mecA* gen analizi yöntemlerini kullanarak hastane çalışanlarının burun ve boğaz mukozalarında *S. aureus* taşıyıcılığını araştırdıkları çalışmada 157 personelden 56' sında (% 36) *S. aureus* taşıyıcılığı saptarken, bunların 6' sının (% 10,7) MRSA taşıyıcısı olduğu tespit etmişlerdir. Çalışmada her iki bölgedeki *S. aureus*' ların çoğu kez genotip olarak farklı olabildiğini ve nozokomiyal infeksiyonların önlenmesinde ayrı ayrı tedavi edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Kökoğlu (42), Dicle Üniversitesi Araştırma Hastanesi personelinde klasik kültür, agar dilüsyon ve Kirby Bauer disk difüzyon yöntemleriyle yaptığı taramada nazal *S. aureus* taşıyıcılığını % 32,4 oranında bildirirken, MRSA oranını % 49,4 bulmuştur. Hastane personelinin burunlarında kolonize olan *S. aureus*' lar ile hastanede gelişen infeksiyonlardan izole edilen *S. aureus* kökenleri arasında antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre benzerlikler olduğunu belirtmiştir. Ayrıca antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde agar dilüsyon ve Kirby Bauer disk difüzyon yöntemlerinin sonuçlarının anlamlı bir farklılık içermediğini de belirtmiştir. Durmaz ve ark. (25), kültür ve disk difüzyon yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada Turgut Özal Tıp Merkezi personelinin taşıyıcılık oranını % 32 ve MRSA oranını % 11,2 olarak bildirmişlerdir.

Mutlu ve ark. (47), 1996' da Kocaeli Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastane'sinde kültür yöntemiyle yaptıkları çalışmada nazal *S. aureus* oranını % 14,5 ve MRSA oranını % 4 olarak bildirmişlerdir. Beş yıl sonra aynı hastanede (2001) yaptıkları çalışmada ise nazal *S. aureus* taşıyıcılığını % 17 ve nazal MRSA oranını ise % 11 olarak bildirmişlerdir. Nazal *S. aureus* taşıyıcılığının çok fazla artmamasına rağmen MRSA taşıyıcılığının artması hastanede uygulanan çoklu antibiyotik ilaç uygulamaları sonunda dirençli suşların yanında MRSA' nın da artışı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca Eriş ve ark. (28), kültür yöntemi ve disk difüzyon

yöntemi ile Dokuz Eylül Üniversitesi ve Göğüs Hastalıkları hastanelerinde yürüttükleri bir çalışmada her iki hastanede toplam *S. aureus* taşıyıcılığını % 22,3 ve her iki hastanede toplam MRSA taşıyıcılığını ise % 13,5 olarak bulmuşlardır. Her iki hastanede nazal *S. aureus* taşıyıcılığı ve MRSA oranları benzer bulunmuştur.

Yapılan bu çalışmada 191 hastane personelinden 29' unda (% 15,1) nazal *S. aureus* taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Taşıyıcılar içerisinde bir bireyde de (% 3,44) metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular, nazal *S. aureus* taşıyıcılığı oranı açısından Mutlu ve ark., Cespedes ve ark., Öncül ve ark. ve Eriş ve ark.' nın elde ettiği sonuçlarla paralellik göstermektedir. Metisilin dirençli *S. aureus* taşıyıcılığı oranları ise Mutlu ve ark. ve Öncül ve ark. elde ettiği sonuçlarla benzerlik gösterirken; Kökoğlu, Eriş ve ark., Cespedes ve ark., Durmaz ve ark. ve Uemura ve ark.' nın elde ettiği sonuçlara göre düşük olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak ise araştırmaların yapıldığı diğer hastanelerin Kars ili hastanelerinden nispeten daha büyük ölçekli oluşu, küçük ölçekli hastanelerde hasta popülasyonunun ve hastalık çeşitlerinin azlığı, antibiyotik çeşitliliğinin daha az oluşu ve daha ciddi hastalığı olan ve uzun süreli tedavi görmesi gereken hastaların büyük sağlık merkezlerine sevk edilmesinin olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmaların önemli bir kısmında sağlık personeli görevlerine göre ayrılarak nazal taşıyıcılık açısından değerlendirilmiştir. Hastane çalışanlarında MRSA ile kolonizasyon oranı; örnek alma tekniği, örnek alma sıklığı, örnek almak için seçilen bölge ve bu organizma ile karşılaşma ile ilişkili olarak hastaneler arasında farklılık göstermektedir (13, 15, 21, 28, 47, 51).

Cespedes ve ark. (15), Hollanda' da kültürün yanı sıra faj tiplendirme ile yaptıkları bir araştırmada çalışma kapsamına aldıkları sağlık çalışanlarını medikal ve nonmedikal olarak ayırmış ve 193 medikal personelden 36' sında (% 18,6) nazal *S. aureus* taşıyıcılığı ve bunların 7' sinde (% 19,4) MRSA tespit etmişlerdir. 87 nonmedikal personelden 16' sında (% 18,3) nazal *S. aureus* taşıyıcılığı ve yine bunların 2' sinde (% 12,5) MRSA olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma medikal personeldeki *S. aureus* kolonizasyonunun nonmedikal prersonelden anlamlı derecede farklı olmadığını göstermiştir fakat antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında medikal personelde kolonize olan *S. aureus'* lar antibiyotiklere karşı daha fazla dirençli olarak bulunmuştur.

Türkiye’ de yapılan çalışmalarda, hastane personeli arasında nazal *S. aureus* taşıyıcılığını Çelik ve ark. (21), Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ nde doktorlarda % 30,8, hemşirelerde % 30,8 ve hasta bakıcılarda % 38, 5 oranında belirlemişlerdir. Bu çalışmada meslek grupları arasında taşıyıcılık açısından anlamlı bir fark bulunmasa da *S. aureus* taşıyıcılık oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Öncül ve ark. (51), GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi’ nde nazal *S. aureus* oranını doktorlarda % 10,6, hemşirelerde % 16,6 ve hasta bakıcılarda % 19,6 olarak belirlerken toplam MRSA taşıyıcısı personel oranını % 2,4 olarak bulmuşlar ve hastanelerindeki oranın diğer hastanelere göre düşük olduğunu belirtmişlerdir.

Eriş ve ark. (28), iki ayrı merkezde yaptıkları çalışmada hekimlerde % 23,7, hemşirelerde % 21,8 oranında, laboratuvar teknisyenlerinde % 21,4, sekreter ve bilgisayar görevlilerinde % 25 ve hizmetlilerde % 17,9 oranlarında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı saptamış ve toplam MRSA taşıyıcılığı oranını % 13,5 olarak bulmuşlardır. Çalışmada hastane personeli arasında meslek grupları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sağlık çalışanları arasında anlamlı farklılık olmayışı lokal epidemiyolojik faktörlerin sosyal faktörlerden daha etkili olduğunu düşündürmüştür.

Mutlu ve ark. (47), Kocaeli Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi’ nde 1996 yılında doktorlarda % 37, hemşirelerde % 7,5 ve yardımcı sağlık personelinde % 18,5 oranında nazal *S. aureus* ve tek bir MRSA taşıyıcısı (hemşirelerde, % 4) belirlemişlerdir. Aynı hastanede 2001 yılında ise doktorlarda % 48, hemşirelerde % 34 ve yardımcı sağlık personelinde % 14 oranında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı saptanırken, bu kez 5 MRSA taşıyıcısına (yine hemşirelerde, % 11 oranında) rastlamışlardır. Oranların hemşirelerde daha yüksek bulunmasının nedeninin hastalar ile daha uzun süreli temasta bulunmaları olabileceği düşünülmüştür.

Kars yöresi hastanelerinde yapılan bu çalışmada ise 13 doktorun 2’si (% 15,4), 128 doktor haricindeki sağlık personelinin 16’sı (% 12,5), 50 yardımcı personelin 11’i (% 22) nazal *S. aureus* taşıyıcısı olarak bulunmuş ve tek bir (yardımcı personelde, % 3,44) MRSA taşıyıcısı tespit edilmiştir. Görevlerine göre ayrıldığında elde edilen sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir (15, 21, 28, 47, 51). Bu çalışmada hekim dışı sağlık çalışanlarının hekim ve yardımcı personele kıyasla daha az taşıyıcı oldukları saptandı. Hekimlerde oranın yüksek bulunması durumu alınan numune sayısının yetersiz olmasıyla açıklanabilir. Hekimlerle YP arasında taşıyıcılık açısından anlamlı bir fark

bulunamadı. Nazal *S. aureus* taşıyıcılığının yardımcı personelde daha yüksek oranda saptanmasının nedeninin ise bu personellerin hastalarla teması sırasında daha az özen göstermelerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca eğitim seviyesi ve sosyokültürel farklılıklar da bu oranı etkileyebilir.

Bu çalışma kapsamındaki hastane çalışanlarının çalıştıkları kliniklere nazal *S. aureus* taşıyıcılığının dağılımı incelendiğinde; ameliyathanede % 17,6, yoğun bakımda % 16,6, laboratuvarıda % 26,3, cildiye servisinde % 25, pediatri % 19, üroloji servisinde % 28,5, dahiliye servisinde % 11,1, genel cerrahi servisinde % 9, beyin cerrahi servisinde % 12,5, doğumhanede % 13,3 ve acil serviste % 15,5 olarak saptanmıştır. Göğüs hastalıkları ve ortopedi servislerinde nazal *S. aureus* taşıyıcısı olan personel tespit edilememiştir. Kliniklere göre nazal *S. aureus* taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeninin ise her iki hastanede de klinikler arası personel rotasyonunun sık uygulanması, bir klinikte bir personelin çok uzun süre çalışmaması ve kliniklerden alınan örnek sayısının azlığı olarak düşünülebilir.

Hastane personeli çalışma sürelerine göre 0-5 yıl, 5-10 yıl, 10-15 yıl, 15-20 yıl ve 20 yıldan daha fazla çalışanlarda nazal taşıyıcılık araştırıldığında; 0-5 yıl çalışanlarda nazal *S. aureus* taşıyıcılığı % 11,8, 5-10 yıl çalışanlarda % 17,5, 10-15 yıl çalışanlarda % 20, 15-20 yılda % 27,7 ve 20 yıldan daha uzun süreli çalışanlarda % 11,7 oranında bulunmuştur. Çalışma sürelerine göre nazal *S. aureus* taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da, yıllara göre orantılı bir şekilde artması ve 20 yıldan daha fazla çalışanlarda düşmesi dikkat çekmektedir. Bunun nedeninin uzun süre çalışan personelin yaş vb. nedenlerle daha pasif görevlere çekilmesi olarak düşünülebilir.

Nazal *S. aureus* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiğinde vankomisin ve mupirosin direncine hem MRSA hem de MSSA kökenlerinde rastlanmamıştır. Elde edilen tüm kökenler penisilin G ye karşı % 100 dirençli bulunurken MSSA' larda da birçok antibiyotiğe direnç ve orta düzeyde duyarlılık tespit edilmiştir. Elde edilen MSSA kökenlerinde ertromisine, ampisilin-sulbaktama, fusidik asite, klindamisine, tetrasikline, oflaksosine ve sefuroksime sırasıyla; % 17,8, % 57,1, % 28,5, % 7,1, % 46,4, % 3,5 ve % 3,5 oranlarında orta derecede duyarlılık tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra yine MSSA' larda ertromisine, ampisilin-sulbaktama, fusidik asite, klindamisine ve tetrasikline sırasıyla; %10,5, %7, 1, % 3,5,

% 3,5 ve % 32,1 oranlarında direnç olduğu tespit edilmiştir. MSSA kökenlerinde vankomisin ve mupirosinin yanında siprofloksasin, rifampisin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, ofloksasin ve sefüroksime direnç durumuna rastlanmamıştır.

Yapılan pek çok çalışmada MRSA kökenlerinin çoğul dirençli olduğu metisilin direnci ile birlikte birçok antibiyotiğe de direncin söz konusu olduğu bildirilmiştir (5, 17, 24, 36, 69).

Aucken ve ark. (5), 2000 yılında İngiltere' nin güneyinde ciddi bir hastane infeksiyonu salgını sırasında multi-resistant epidemiyolojik bir MRSA (EMRSA-17) kökeni izole etmişlerdir. Bu köken metisilin, gentamisin, rifampisin, eritromisin, tetrasiklin, fusidik asit, mupirosin, siprofloksasin, kanamisin, neomisin, streptomisin'e karşı dirençli bulunurken teikoplanine sınırda dirençli olduğu tespit edilmiştir.

Dominguez ve ark. (24). İspanya' da bir MRSA salgını sırasında izole ettikleri 189 MRSA suşundan 178'inin (% 93,2) multi-resistant olduğunu bildirmiş ve penisilin, oksasilin, sefalotin, klindamisin, tetrasiklin gentamisin, rifampisin, erytromisin, siprofloksasine karşı dirençli iken TMP-SXT, vankomisin, mupirosin, fosfomisin ve fusidik asite duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Yapılan bu araştırmada da elde edilen bulgular yukarıda belirtilen çalışmaları destekler niteliktedir. Elde edilen tek MRSA kökeni çoğul dirençli (Multi-Resistant) bir köken olup gentamisin, rifampisin, eritromisin, ampisilin-sulbaktam, fusidik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, siprofloksasin, ofloksasin, penisilin G ve sefüroksime karşı dirençli bulunurken, mupirosin, vankomisin ve tetrasikline karşı duyarlı olduğu tespit edilmiştir. MRSA ve MSSA kökenlerindeki dirençlilik durumu düşündürücü olmakla beraber, bu bulguların anlam taşıyabilmesi için bu tür sonuçların çalışmanın yapıldığı yörede başka bilimsel çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Staphylococcus aureus uzun zamandan beri bilinen önemli bir patojendir. Stafilokok infeksiyonları hastanelerde düzenli olarak görülürler ve yeterli antibiyoterapiye rağmen ciddi problemler oluştururlar. Giderek artmakta olan metisilin dirençli kökenler nedeniyle çoğul dirençli *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisi daha da problemli bir hale gelmiştir. (58).

Yapılan çalışmalar özellikle risk gruplarında ve sağlık personelinde nazal *S. aureus* taşıyıcılarının tedavi edilmesiyle bu bakterinin yaptığı hastalıklarda önemli düzeyde azalma meydana geldiğini göstermiştir. Nazal MRSA taşıyıcılığında en etkili tedavi mupirosin olarak bilinmektedir. Bununla birlikte Türkiye’de mupirosine direnç *S. aureus* için % 3 olarak bildirilmektedir (25).

Tıbbi pratikte hastaya temastan önce ve temastan sonra ellerin yıkanması ile organizmanın yayılımı ve infeksiyonları önlenebilmektedir. Bir gün mupirosine de yüksek seviyede dirençli *S. aureus* kolonizasyonu ile karşılaşmamak için, MRSA’nın endemik olduğu hastanelerde taşıyıcıları mupirosin ile tedavi etmek yerine sağlık personelinin el yıkama ilkelerini bilinçli bir şekilde uygulamaları gerekmektedir (51).

Sonuç olarak nazal *S. aureus* taşıyıcılığının hastane ortamında stafilokok infeksiyonlarıyla sık karşılaşıldığı durumlarda belirlenmesi, etkin infeksiyon kontrol yöntemlerinin uygulanmasında atılacak ciddi bir adım olarak nitelendirilmektedir. Bu nedenle taşıyıcı personelin saptanması, eğitimi, kontrolü ve bunların daha az hasta temasını gerektiren yerlerde görevlendirilmesi her hastane bünyesinde uygulanması gereken yaklaşımlar olarak düşünölmelidir.

V. ÖZET

Bu çalışmada Kars ili sağlık çalışanlarının nazal koagülaz pozitif *S. aureus* ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) taşıyıcılığı oranlarının araştırılması amaçlandı.

Kanlı agarda izole edilen bakteriler koloni morfolojisi, Gram boyanma özellikleri, katalaz testi ve basitrasın duyarlılık testi sonuçlarına göre *Staphylococcus spp.* olarak tanımlanıp edildi. Bu kökenler, daha sonra *S. aureus*' ları ayırmak için mannitol salt agara ekildi ve koagülaz testi uygulandı. Elde edilen kökenlerin metisilin (oksasilin) direnci NCCLS önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapıldı. İzole edilen *S. aureus*' ların bazı diğer sık kullanılan antibiyotiklere de duyarlılıkları araştırıldı. Araştırmaya alınan 191 sağlık personelinin % 15,1' i nazal *S. aureus* taşıyıcısı olarak saptandı. MRSA taşıyıcılık oranı % 3,44 oranında bulundu. Taşıyıcılık oranları hekimlerde % 15,4, hekim dışı personelde % 12,5 ve yardımcı sağlık personelinde de % 22 olarak bulundu ve nazal *S. aureus* taşıyıcılığı açısından meslek grupları ve klinikler arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunamadı. Antibiyotik direncine en fazla penisilin-G' de (% 100) rastlandı. Mupirosin ve vankomisine karşı direnç bulunamadı.

Anahtar Sözcükler: Nazal taşıyıcı, sağlık çalışanları, *Staphylococcus aureus*, metisilin direnci, disk difüzyon, antibiyotik duyarlılığı.

VI. SUMMARY

In this study, it was aimed to determine the rate of coagulase positive *S. aureus* and methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) of the isolated from the nasal carriers of the healthcare professionals in the province of Kars.

Isolated bacteria on blood agars were identified as *Staphylococcus spp.* according their colony forming morphology, Gram staining properties, catalase testing and bacitracin susceptibility testing. These strains were then cultured on mannitol salt agar to select *S. aureus* and the coagulase test was performed. The susceptibilities of the isolates to oxacillin were tested by the Kirby-Bauer disk diffusion method according to NCCLS. The susceptibility of isolated *S. aureus* were also tested to some other commonly used antibiotics. Of all healthcare professionals, 15,1 % was found to be as nasal *S. aureus* carrier. The rate of MRSA carrier rate was 3,44 %. The rate of carrier status 15,4 % of physicians, 12,5 % of healthcare professionals (except physicians) and 22 % of supportive personnel were found and there was no statistically significant difference for the presence of nasal *S. aureus* between the occupational groups and the clinical departments. The highest levels of antibiotic resistance were found in penicillin-G (100 %). There was no resistance was found against mupirocin and vancomycin.

Key Words: Nasal carrier, healthcare professionals, *Staphylococcus aureus*, methicillin resistance, disc diffusion, antibiotic susceptibility.

VI. KAYNAKLAR

1. Ahmed, A. O., van Belkum, A., Fahal, A. H., Elnor, A. E., VandenBerg, M. F. Q., Zijlstra, E., Verbrugh, H. A.: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and epidemiology of surgical-site infections in a Sudanese university hospital. *Journal of Clinical Microbiology*. 36 (12): 3614-18, 1998.
2. Anon: Identification of *Staphylococcus* species, *Micrococcus* species and *Stomacoccus* species. Evaluations and Standarts Laboratory. 1(1): 1-17, 2005.
3. Aravind, P., Joseph, V., Krishnan, P. U., Srinivasa, H.: Screening of burns unit staff of a tertiary care hospital for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* colonisation. *McGill Journal of Medicine*. 5: 80-84, 2000.
4. Arda, M.: Temel Mikrobiyoloji. 2. Baskı. Ankara, 2000.
5. Aucken, H. M., Cookson, B. D., Ganner, M., Johnson, A. P., Murchan, S.: A new UK strain of epidemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA-17) resistant to antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 50: 171-175, 2002.
6. Aygen, B.: Nozokomiyal stafilokok bakteriyemileri. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*. 2: 210-216, 1998.
7. Aygün, G., Öngören, Ş., Altun, S., Erturaç, M., Başlar, Z.: Hemotolojik malignite nedeniyle izlenen hastalarda burunda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılık oranları. *Klinik Dergisi*. 17 (1): 38-40, 2004.
8. Azap, A., Aygün, H., Özkan, S., Memikoğlu, O., Bozkurt, G. Y., Genç, A., Şahintürk, H., Tekeli, E.: Fusidik asidin *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı in-vitro etkinliği. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 58: 39-41, 2005.
9. Becker, K., Friedrich, A. V., Lubritz, G., Weilert, M., von Eiff, C., Peters, G.: Prevalence of genes encoding pyrogenic toxin superantigens and exfoliative toxins among strains of *Staphylococcus aureus* isolated from blood and nasal specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 41 (4): 1434-1439, 2003.

10. **Bilgehan, H.:** Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 4. Baskı. Ankara, 2004.
11. **Blanc, D., Pittet, D., Ruef, C., Widmer, A. F., Mühlemann, K., Petignat, C., Harbarth, S., Bile, J., Frei, R., Zbinden, R., Peduzzi, R., Gaia, V., Khamis, H., Bernasconi, E., Francioli, P.:** Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Results of a nation-wide survey in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*. 132: 223-229, 2002.
12. **Canadian Pediatric Society:** Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in first nations communities in Canada. *Pediatric Child Health*. 10 (9): 557-559, 2005.
13. **Caner, H.:** Ankara Hastanesi personelinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. Ankara Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. Uzmanlık Tezi. Ankara, 1998.
14. **Carter, G. R., Chengappa, M. M., Claus, G. W., Rikihisa, Y.:** Essentials of Veterinary Bacteriology and Mycology. 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1991.
15. **Cespedes, C., Miller, M., Quagliarello, B., Vavagiakis, P., Klein, R. S., Lowy, F. D.:** Differences between *Staphylococcus aureus* isolates from medical and nonmedical hospital personnel. *Journal of Clinical Microbiology*. 40 (7): 2594-2597, 2002.
16. **Chambers, H. F.:** The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases*. 7 (2): 178- 182, 2001.
17. **Chigbu, C. O., Ezeronye, O. U.:** Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus* in Abia State of Nigeria. *African Journal of Biotechnology*. 2 (10): 374-378, 2003.
18. **Cole, A. M., Tahk, S., Oren, A., Yoshioka, D., Kim, Y., Park, A., Ganz, T.:** Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 8 (6): 1064-1069, 2001.
19. **Cookson, B. D.:** The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 41: 11-18, 1998.
20. **Cookson, B. D., Peters, B., Webster, M., Phillips, I., Rahman, M., Noble, W.:** Staff carriage of epidemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* *Journal of Clinical Microbiology*. 27 (7): 1471-1476, 1989.

21. Çelik, İ., Cihangiroğlu, M., Sevim, E., Çabalak, M., Akbulut, A.: Sağlık çalışanlarının burunlarından izole edilen koagülaz pozitif ve negatif stafilokoklarda metisilin direnci ve slime pozitifliği. Fırat Tıp Dergisi. 10 (3): 123-126, 2005.
22. Çokça, F., Arman, D., Altay, G.: Vankomisin ile rifampisin, amikasin, siprofloksasin ve imipenem kombinasyonlarının *Staphylococcus aureus* suşlarına in-vitro sinerjik etkisi. Klimik Dergisi. 11 (3): 109-111, 1998.
23. Demirtürk, N., Demirdal, T.: Antibiyotiklerde direnç sorunu. Kocatepe Tıp Dergisi. 5 (2): 17-20, 2004.
24. Dominguez, M. A., Lencastre, H., Linares, J., Tomasz, A.: Spread and maintenance of a dominant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital. Journal of Clinical Microbiology. 32 (9): 2081-2087, 1994.
25. Durmaz, B., Tekerekoğlu, M., Oflu, B., Taştekin, N.: Turgut Özal Tıp Merkezi personeline burunda *S. aureus* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılık oranı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 6(2): 150-153, 1999.
26. Dünder, V.: Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonları. Klimik Dergisi. 13(özel sayı): 26-27, 2000.
27. Erdenizmenli, M., Yapar, N., Senger, S. S., Özdemir, S.: Investigation of colonization with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population in Turkey. Japan Journal Infectious Diseases. 57: 172-175, 2004.
28. Eriş, F., Şengönül, A., Demir, A., Çelikten, E.: İki ayrı merkezde sağlık çalışanlarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 15(1): 35-39, 2001.
29. Ersoy, Y., Fırat, M., Kuzucu, Ç., Bayındır, Y., Karaaslan, Ş., Bilişik, G., But, A. D.: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde hastane infeksiyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 10 (3): 133-137, 2003.
30. Farrington, M., Redpath, C., Trundle, C., Coomber, S., Brown, N. M.: Winning the battle but losing the war: Methicillin-Resistant *Staphylococcus*

- aureus* (MRSA) infection at a teaching hospital. Q. J. Med. 91: 539-548, 1998.
31. Fritze, D.: Taxonomy of the genus *Bacillus* and related genera: The aerobic endospore-forming bacteria. Phytopathology. 94 (11): 1245-1248, 2004.
 32. Gedebo, M., Bilal, N. E.: *Staphylococcus aureus* as a paradigm of a persistent problem of a bacterial multiple antibiotic resistance in Abha, Suudi Arabia. Eastern Mediterranean Health Journal. 6 (5): 948-954, 2000.
 33. Givney, R., Vickery, A., Holliday, A., Pegler, M., Benn, R.: Evolution of an endemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* population in an Australian hospital from 1967 to 1996. Journal of Clinical Microbiology. 36 (2): 552-556, 1998.
 34. Guillemot, D., Bonacorsi, S., Blanchard, J. S., Weber, P., Simon, S., Guesnon, B., Bingen, E., Carbon, C: Amoxicillin-clavulanate therapy increases childhood nasal colonisation by Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains producing high levels of penicillinase. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 48 (12): 4618-4623, 2004.
 35. Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T., Tenover, F. C.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. Journal Antimicrobial Chemotherapy. 40: 135-146, 1997.
 36. Johnson, A. P., Woodford, N.: Glycopeptide-Resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 50: 621-623, 2002.
 37. Kantarcioğlu, S. A., Yücel, A.: Hasta refakatçilerinin ve ziyaretçilerinin el ve burunlarında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının araştırılması. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 33: 97-103, 2002.
 38. Kampf, G., Kramer, A.: Eradication of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with an antiseptic soap and nasal mupirocin among colonized patients- an open uncontrolled clinical trial. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials . 3 (9): 1-6, 2004.
 39. Keşli, R., Cander, S., Çelebi, S.: Stafilokok suşlarında fusidik asit direnci. Kocatepe Tıp Dergisi. 5 (1): 33-36, 2004.

40. Kluytmans, J., van Belkum, A., Verbrugh, H.: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. *Clinical Microbiologic Reviews*. 10 (3): 505-520, 1997.
41. Kotilainen, P., Routamaa, M., Peltonen, R., Oksi, J., Rintala, E., Meurman, O., Lehtonen, O., Eerola, E., Salmenlinna S., Varkila, J., Rossi, T.: Elimination of Epidemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from a university hospital and district institutions, Finland. *Emerging Infectious Diseases*. 9 (2): 169-174, 2003.
42. Kökoğlu, Ö. F.: Hastane personeli ve diyaliz hastalarında *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve metisilin direnci. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi. Diyarbakır, 1999.
43. Liu, G. Y., Essex, A., Buchanan, J. T., Vivekanand, D., Hoffman, H. M., Bastian, J. F., Fierer, J., Nizet, V.: *Staphylococcus aureus* golden pigment impairs neutrophil killing and promotes virulence through its antioxidant activity. *The Journal of Experimental Medicine*. 202 (2): 209-215, 2005.
44. Lowy, F. D.: Antimicrobial resistance: The example of *Staphylococcus aureus*. *Journal Clinical Investigation*. 111 (9): 1265-1273, 2003.
45. Ma, X. X., Galiana, A., Pedreira, W., Mowszowicz, M., Cheistophersen, I., Machiavello, S., Lope, L., Benaderet, S., Buela, F., Vicentino, W., Ablini, M., Bertaux, O., Constenla, I., Bagnulo, H., Llosa, L., Ito, T., Hiramatsu, K.: Community-acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerging Infectious Diseases*. 11 (6): 973-976, 2005.
46. McAnally, T. P., Lewis, M. R., Brown, D. R.: Effect of rifampin and bacitracin on nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 25 (4): 422-426, 1984.
47. Mutlu, B., Güneş, S., Kolaylı, F., Karadenizli, A., Tansel, Ö.: Hastane personelinin burun kültürlerinden izole edilen stafilocok türlerinin metisilin duyarlılığı. *Klinik Dergisi*. 14 (3): 159-160, 2001.
48. Noble, W. C.: Staphylococcal Diseases. 231-248. In Collier, L., Balows, A., Susman, M. (Eds) *Microbiology and Microbial Infections*. Vol. 3. Oxford University Press. New York, 1998.
49. Noskin, G. A., Rubin, R. J., Schentag, J. J., Kluymants, J., Hedblom, E. C., Smulders, M., Lapetina, E., Gemmen, E.: The burden of

- Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States. Arch. Intern. Med. 165: 1756-1761, 2005.
50. Nouwen, J., Boelens, H., van Belkum, A., Verbrugh, H.: Human factor in *Staphylococcus aureus* nasal carriage. Infection and Immunity. 72 (11): 6685-6688, 2004.
51. Öncül, O., Erdemoğlu, A., Özsoy, M. F., Altunay, H., Ertem, Z., Çavuşoğlu, Ş.: Hastane personelinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. Klimik Dergisi. 15 (3): 74-77, 2002.
52. Özkütük, A., Özdemir, S., Ergon, C., Yuluğ, N.: Askeri personelde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı prevalansı. Enfeksiyon Dergisi. 17 (3): 285-287, 2003.
53. Price, M. F., McBride, M. E., Wolf, J. E.: Prevalance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a dermatology outpatient population. Southern Medical Journal. 91 (4): 369-371, 1998.
54. SCIEH Weekly Report. Bacteraemias and MRSA. Surveillance Report. 35 (34): 218-220, 2001.
55. Shehabi, A. A., Baadran, I.: Microbial infection and antibiotic resistance patterns among Jordanian intensive care patients. Eastern Mediterranean Health Journal. 2 (3): 515-520, 1996.
56. Singh, K., Gavin, P. J., Vescio, T., Thomson, R. B., Deddish, R. B., Fisher, A., Noskin, G. A., Peterson, L.R.: Microbiologic surveillance using nasal cultures alone is sufficient for detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* isolates in neonates. Journal of Clinical Microbiology. 41 (6): 2755-2757, 2003.
57. Şencan, İ., Kaya, M., Çatakoğlu, N., Şahin, İ., Bahtiyar, Z., Yıldırım, M.: Hemodiyaliz hastalarında burunda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. Enfeksiyon Dergisi. 17 (1): 31-34, 2003.
58. Tanır, G., Göl, N.: Antibiyotik Direnci. Klimik Dergisi. 12 (2): 47-54, 1999.
59. Tenover, F.C., Weigel, L. M., Appelbaum, P. C., McDougal, L. K., Chaitram, J., McAllister, S., Clark, N., Killgore, C., O'Hara, C. M., Jevitt, L., Patel, J. P., Bozdoğan, B.: Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrobial Agents Chemotherapy. 48: 275-280, 2004.

60. Tiemersma, E. W., Bronzwaer, S., Lyytikäinen, O., Degener, J. E., Schrijnemakers, P., Bruinsma, N., Monen, J., Witte, W., Grundmann, J.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerging Infectious Diseases*. 10 (9): 1627-1634, 2004.
61. Todar, K.: *Staphylococcus*. *Todar's online textbook of bacteriology*. <http://textbookofbacteriology.net/staph.html>, 20.04.2005.
62. Uemura, E., Kakinohana, S., Higa, N., Toma, C., Nakasone, N.: Comparative characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from throats and noses of healthy volunteers. *Japan Journal Infectious Diseases*. 57: 21-24, 2004.
63. van Belkum, A., van Leeuwen, W., Verkooyen, R., Saçılık, S. C., Çökmüş, C., Verbrugh, H.: Dissemination of a single clone of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* among Turkish hospitals. *Journal of Clinical Microbiology*. 35 (4): 978-981, 1997.
64. VandenBergh, M. F. Q., Yzerman, P. F., van Belkum, A., Boelens, H. A. M., Sijmons, M., Verbrugh, H. A.: Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: Redefining the persistent carrier state. *Journal of Clinical Microbiology*. 37 (10): 3133-3140, 1999.
65. Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, M.C., Lina, G., Nimmo, G., Heffernan, H., Liassine, N., Bes, M., Greenland, T., Reverdy, M., Etienne, J.: Community-acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine Leukocidin Genes: Worldwide Emergence. *Emerging Infectious Diseases*. 9 (8): 978-983, 2003.
66. von Eiff, C., Becker, K., Machka, K., Stammer, H., Peters, G.: Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *The New England Journal of Medicine*. 344 (1): 11-16, 2001.
67. Voss, A., Milatovic, D., Wallrauch-Schwarz, C., Rosdahl, V. T., Braveny, I.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13 (1):50-55, 1994.
68. Watson, J., Givney, R., Vickery, A., Pegler, M., Rose, B., Merlino, J., Gottlieb, T., Bradbury, R., Harbour, C.: Comparative analysis of Multidrug-Resistant, Non-Multidrug-Resistant, and archaic Methicillin-

Resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Central Sydney, Australia. Journal of Clinical Microbiology. 41 (2): 867-872, 2003.

69. Whitener, C. J., Park, S. Y., Browne, F. A., Parent, L. J., Julian, K., Bozdoğan, B., Appelbaum, P. C., Chaitram, J., Weigel, L. M., Jernigan, J., McDougal, L. K., Tenover, F.C., Fridkin, S. K.: Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. Clinical Infectious Diseases. 38: 1049- 1055, 2004.
70. Yakupoğulları, Y., Gündüz, A., Özcan, M., Doğukan, M., Seyrek, A., Yılmaz, M.: *Staphylococcus aureus* suşlarının siproflaksosin, oflaksosin, levoflaksosin, ve moksifloksasin duyarlılıkları. Fırat Tıp Dergisi. 11 (1):45-47, 2006.

VII. ÖZGEÇMİŞ

1982 Kars doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Kars' ta tamamladım. 1999 yılında Kars Sağlık Meslek Lisesi' nden mezun oldum. Aynı yıl yüksek öğrenimime Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü' nde başladım. 2001 yılında Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi' ne atandım. Bu kurumda yenidoğan servisi hemşiresi olarak 3 yıl süreyle görev yaptım. 2003 yılında Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksekokulu' ndan mezun olduktan sonra aynı yılın eylül ayında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' nda Yüksek Lisans eğitimime başladım. Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi' ndeki görevimden 2004 Mayıs ayında ayrılarak, Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksekokulu' nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.