



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ÇEŞİTLİ KAYNAKLARDAN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOK
İZOLATLARINDA SLİME OLUŞUMU VE ANTİBİYOTİK
DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Tuğba TETİK

FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ahmet AKIN

2012 - ANKARA



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ÇEŞİTLİ KAYNAKLARDAN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOK
İZOLATLARINDA SLİME OLUŞUMU VE ANTİBİYOTİK
DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Tuğba TETİK

FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ahmet AKIN

2012 - ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	vii
Çizelgeler	viii
1.GİRİŞ	1
1.1. Genel Özellikler	2
1.2. Hücre Duvarı	5
1.3. Kapsül	6
1.4. Yüzey Proteinleri	7
1.5. Toksinler	7
1.6. Enzimler	10
1.7.Stafilokok Enfeksiyonları	12
1.7.1. İnvaziv Enfeksiyonlar	12
1.7.2. Toksinlere Bağlı Hastalıklar	14
1.8. Antibiyotiklere Direnci	15
1.9. Biyofilm	17
1.9.1. Biyofilmin Tanımı ve Tarihçesi	17
1.9.2. Biyofilmin Yapısı ve Oluşumu	19
1.9.3. Biyofilm ve Antimikrobiyal Direnç	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23

2.1. Gereç	23
2.1.1. Bakteri Suşları	23
2.1.2. Çalışmada Kullanılan Besiyerleri ve Antibiyotik Diskleri	23
2.2. Yöntem	25
2.2.1. Bakteri Suşlarının İdentifikasyonu	25
2.2.2. Biyofilm Oluşumunun Araştırılması	27
2.2.2.1. Congo Red Agar (CRA) Yöntemi İle Biyofilm Üretiminin Araştırılması	28
3. BULGULAR	29
3.1. Bakteri Suşları	29
3.2. Slime Üretimi	29
3.3. Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıkları ve Slime Üretimi Arasındaki İlişki	30
4. TARTIŞMA	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
ÖZET	48
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	53

ÖNSÖZ

Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların önde gelen etkenlerinden olan Stafilokoklar hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Staphylococcus cinsi içinde , koagülaz pozitif, *S. aureus* ile özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında etken olan novobiyosine dirençli, *S. saprophyticus* dışında kalanlar, genel olarak Koagülaz negatif stafilokoklar, deri florasının normal elemanıdır ve bu yüzden birçok kültür değerlendirilmesinde kontaminant bakteri olarak kabul edilirler. Son yıllarda tıbbi alanda gelişen ve genişleyen uygulamalarla paralel olarak protezler, endotrakeal tüpler ve kateterler gibi biyomateryaller yaygın olarak kullanılmaktadır. Slime oluşturan mikroorganizmalarla kolonize olan bu biyomateryalleri kaplayan biyofilmler, bakteriyel ve mikotik çeşitli enfeksiyonlara kaynak oluşturmaktadır. Bu çalışmada Stafilokokların slime oluşturmaları ve antibiyotiklere karşı dirençleri araştırıldı.

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen hocalarım; başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet Akın, sayın Prof. Dr. Sulhiye Yıldız ve sayın Prof. Dr. Nurten Altanlar' a teşekkürlerimi tüm içtenliğimle sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR

CRA: Congo Red Agar

CRF: Coagulase register factor

Gr: Gram

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

KPS: Koagülaz pozitif stafilokok

MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

QS: Quorum- sensing

SSDS: Stafilokoksik soyulmuş deri sendromu

TSST- 1: Toksik şok sendromu

ŞEKİLLER

Şekil 1.1, <i>Staphylococcus aureus</i> ’ un mikroskopta ve kanlı agarda görünümü	3
Şekil 1.2, <i>Staphylococcus aureus</i> ’ un kanlı agarda hemoliz oluşturmaları	4
Şekil 1.3, Stafilokoklarda hücre duvarının yapısı	6
Şekil 1.4, Bakterilerde slime	19
Şekil 1.5, Slime pozitif <i>S. aureus</i> ’ un antibiyotiklere direnci	22
Şekil 2.1, Katalaz testi	26
Şekil 2.2, Koagülaz oluşumu	27
Şekil 2.3, Stafilokoklarda slime oluşumu	28
Şekil 2.4, Slime oluşturan kolonilerin congo red agarda görünümü	28

ÇİZELGELER

Çizelge 3.1, Stafilokokların izole edildiği kaynakların <i>S. aureus</i> ve KNS' lere göre sayıları ve yüzdeleri	29
Çizelge 3.2, <i>S.aureus</i> ve KNS'lerin slime üretim sayıları ve yüzdeleri	30
Çizelge 3.3, Örneklerin izole edildiği yere göre CRA besiyerinde slime pozitif ve negatif bakterilerin sayı ve yüzdeleri	30
Çizelge 3.4, Slime pozitif ve negatif stafilokokların antibiyotiklere direnç oranları	31
Çizelge 3.5, Slime pozitif stafilokokların antibiyotiklere direnç oranlarının satır toplamı	32
Çizelge 3.6, Bağımsız 2 oran Z testi ile istatistik sonuçlarının karşılaştırılması (Oranların satır toplamlarına göre hesaplanması halinde mümkün olan, bütün farkların karşılaştırılması)	33

1. GİRİŞ

Stafilokoklar insan ve hayvanlar için fırsatçı patojendir. Stafilokoklar *Micrococcaceae* familyası içinde 0,5- 1,5 mm çapında düzensiz kümeler, tetrad, ikişerli kok ya da tek kok şeklinde görülen Gram (+) bakterilerdir. İnsan vücudunun çeşitli yerlerinde kolonize olmaktadır. Başta burun mukozası, nazofarinks, deri ve daha az olmak üzere bağırsak ve diğer mukozaların normal floralarında bulunurlar. İnsanlarda endojen ve eksojen kaynaklı çok çeşitli ve besin zehirlenmelerden lokal irinlenmeler ve sepsislere varacak kadar çeşitli hastalıklar oluşturabilirler (Bilgehan, 2009).

Staphylococcus aureus akut veya kronik enfeksiyonlara neden olmaktadır. *S.aureus* suşlarının patojenitesi; adherans özellikleri, çeşitli toksinler, enzimler, yapısal ve ekstrasellüler faktörler gibi özelliklerine bağlıdır. Slime faktör üretmesi ve biyofilm oluşumu da patojenite faktörlerindendir. (Schierholz ve Beuth, 2001; Lowy, 1998)

Biyofilm, cansız veya canlı bir yüzeye adhere olmuş bakteriler tarafından üretilen polimerik bir matriks içinde bulunan yapısal bakteriyel topluluklardır. Biyofilm üretimi ile mikroorganizmalar yüzeylere geri dönüşümsüz olarak yapışarak üremeye başlarlar. Bu sırada üretmiş oldukları ekstrasellüler polimerler tutunmayı ve matrix oluşumunu hızlandırarak üreme hızı ve gen transkripsiyonu açısından organizmanın fenotipini de değiştirirler. Bu biyofilm üreten mikroorganizmaların önemi, antimikrobiyal ajanlara karşı dramatik olarak azalmış duyarlılıklarından kaynaklanır. Biyofilm oluşumu, mikroorganizmaları opsonofagositoz ve antibiyotiklerden koruyarak, sepsis ve kronik enfeksiyonlara neden olabilir (Tünger ve ark., 2005).

Bu çalışmada; Özel Lokman Hekim Hastanesi ve Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinden alınmış, çeşitli kaynaklardan izole edilen stafilokok türlerinde 'slime' üretimi ile, bunların antibiyotiklere duyarlılıkları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

1.1.Genel Özellikler

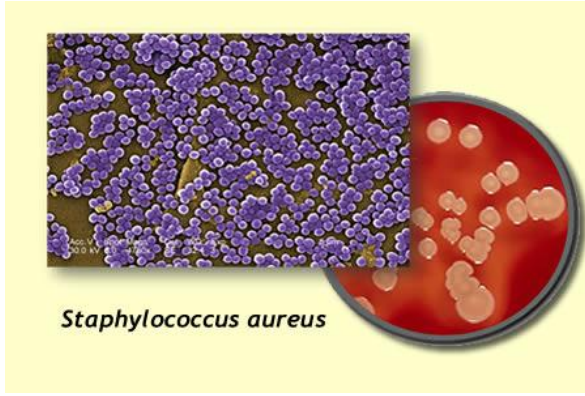
Gram pozitif koklar, Enterobacteriaceae familyasındaki bakteriler ile birlikte insanda en sık enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalardır. Bu bakteriler doğada oldukça yaygındırlar ve birçoğu insanda flora üyesi olarak bulunurlar. Ancak aynı mikroorganizmalar yüzeysel bir enfeksiyondan yaşamı tehdit eden ciddi hastalıklara kadar değişen spektrumda birçok klinik tabloya da neden olabilir (Tünger ve ark., 2005).

Stafilokolar ilk defa 1884 yılında Rosenbach tarafından irinli yaralardan izole edilmiştir. Stafilokok cinsi içinde yer alan türler, koagülaz enzimi sentezleme yeteneklerine göre koagülaz pozitif stafilokoklar (KPS) ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. KPS' lar *S.aureus*, *S.intermedius* ve *S.hycus* türlerini içine almaktadır.(Demir, 2008)

Stafilokoklar Gram (+) kokların gruplandırıldığı Micrococcaceae familyası üyesidirler (Kayser ve ark., 2002). Micrococcaceae familyasında Micrococcus, Planococcus, Staphylococcus ve Stomatococcus cinsleri bulunur. Bunların arasında insanda en sık hastalık oluşturan cins stafilokoklardır. Familyadaki diğer cinsler insanda hastalık oluşturmaz veya nadiren özel hasta gruplarında enfeksiyona neden olabilirler. Statilokokların Micrococcaceae familyasında yer alan diğer cinslerden ayırımını sağlayan özellikler ise lizostafin ve furazolidin duyarlılığı, anaerop koşullarda glikozdan ve eritromisin varlığında gliserolden asit oluşturabilme özelliği, oksidaz negatif ve basitracine dirençli olmasıdır. Staphylococcus cinsi içinde 32 tür bulunmasına rağmen, bunlardan sadece 16' sı insan enfeksiyonları ile ilişkilidir. Stafilokokların insanda en sık hastalığa neden olan türleri *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus*' tur (Tünger ve ark., 2005).

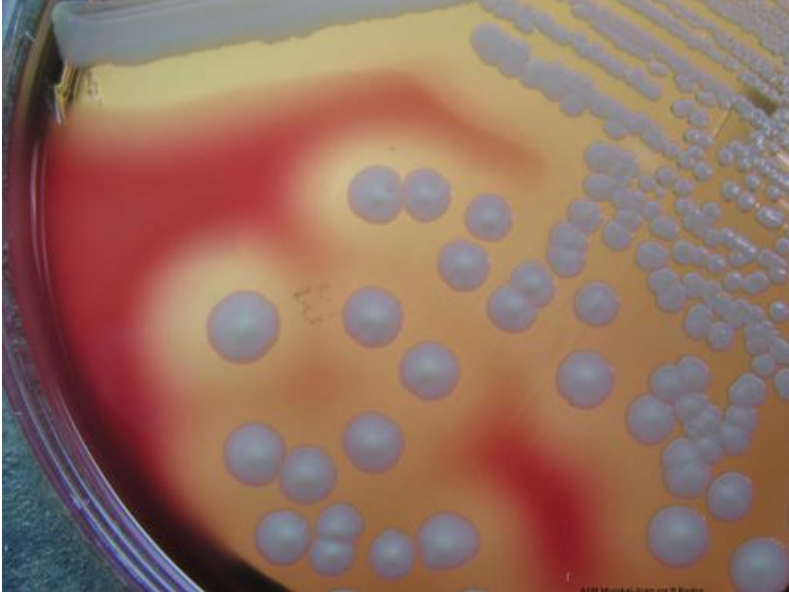
Stafilokoklar Gram (+), genellikle üzüm salkımı şeklinde gözlenen topluluklar oluşturmuş kok morfolojisinde bakterilerdir. Üreme esnasında bölünme sonucu meydana gelen hücreler birbirinden ayrılmazlar ve üç boyut yönünde çoğaldıklarından üzüm salkımına benzer kümeler yaparlar. Hareketsiz, sporsuz,

kapsülsüz, oksidaz negatif, katalaz pozitif, 0,5-1,5 mm çapında koklardan oluşmaktadır (Tünger ve ark., 2005). Bazı kökenlerinde belirgin bir kapsül veya mukus katmanı oluşur. Gram (+) kok görünümünde olan streptokokların stafilokoklardan laboratuvarında ayırımdaki en önemli farkları, streptokokların katalaz enzimi üretmemeleridir (Bilgehan, 2009). Stafilokoklar basit besiyerlerinde üreyebilirler ve 18- 24 saat içinde türe göre değişmekle beraber, beyaz-altın sarısı pigmentli S tipi koloniler oluştururlar. Stafilokoklar karotenoidlerinden dolayı pigment meydana getirirler. *S.aureus* altın sarısı, *S.epidermidis* ise beyaz renkte koloni oluşturur. Ancak anaerobik koşullarda pigment oluşturma yeteneği ortadan kalkar (Demir, 2008).



Şekil 1. 1, *S. aureus*' un mikroskopta ve kanlı agardaki görünümü ([http:// www.samaritanid.com](http://www.samaritanid.com))

Stafilokokların kanlı agardaki kolonileri beta ya da nonhemolitik olabilir, hiçbiri alfa hemoliz oluşturmaz. Laboratuvarında 10-42 °C'de üreyebilmelerine rağmen optimum üreme ısısı 37 °C' dir. Ph 7,4' te iyi ürer. Kültürlerde +4 °C' de 2-3 ay, - 20 °C' de 3-6 ay canlılıklarını koruyabilirler. Sporsuz olmalarına rağmen dış etkilere ve dezenfektanlara karşı oldukça dayanıklıdır (Demir, 2008). Bütün spor oluşturmeyen organizmalar arasında sıcaklığa, kuruluğa ve kimyasal maddelere en dirençli olanıdır. Vejetatif bakteriler 30 dk 60 °C' de zarar görürken, stafilokoklar 1 saat 60 °C' de dayanıklıdır. Hatta bazı türleri 30 dk 80 °C 'ye bile dayanıklı olduğu ileri sürülmektedir (Smith, 1969).



Şekil 1. 2, *Staphylococcus aureus* ' un kanlı agarda hemoliz oluşturmaları (http:// [www.erasmusmc. nl](http://www.erasmusmc.nl))

Stafilokoklar fakültatif anaerob ve çoğunlukla aerob üreyen bakterilerdir. % 10 va daha az NaCl içeren ortamlarda üreyebilirler. Başta glikoz olmak üzere birçok karbonhidratları fermentatif olarak parçalarlar ve son ürün olarak laktik asit yaparlar. Gaz oluşturmazlar. Mannitole etkileri değişken olup özellikle *S.aureus* bu şekere etkilidir. Diğerlerinin etkisi değişkendir (Bilgehan, 2009).

Stafilokoklar arasında bazı türler vücudun değişik yerlerinde kolonize olurlar. *S. aureus* normal insanların % 10-40' ının ve hastanede çalışanların ya da hospitalize hastaların çoğunun burun deliği mukozalarında kolonize olabilirler. *S.epidermidis* yerleşim bakımından yaygın bir özellik gösterir. *S.aureus*' un bulunmaması halinde burun deliği mukozasından soyutlanan stafilokokların % 90- 100' ünü *S.epidermidis* oluşturur. Ayrıca aksiler, inguinal, perineal bölgeler, ayak parmaklarında ve daha az olarak derinin diğer kısımlarında kolonize olurlar. *S.hominis* ve *S. haemolyticus* aksiler, inguinal, perineal deride, *S.capitis* baş derisinde, *S.auricularis* dış kulak yolu derisinde yerleşme özelliğindedir. *S.saprophyticus* deriden çok ürogenital mukoza epitelinde yapışma özelliği gösterdiğinden daha çok bu bölgelerde kolonize olmuştur (Bilgehan, 2009).

İnsanlardaki stafilokok enfeksiyonlarında *S.aureus* öncelikle patojen olarak yer alır. Bundan başka fırsatçı patojenler olarak *S.epidermidis* ve *S.saprophyticus* sıklıkla enfeksiyon yapar. Daha nadir olarak *S.haemolyticus*, *S.hominis*, *S.warneri*, *S.saccharolyticus*, *S.cohnii* ve *S.simulans*' ın fırsatçı enfeksiyonlarına rastlanmıştır (Bilgehan, 2009).

1.2. Hücre Duvarı

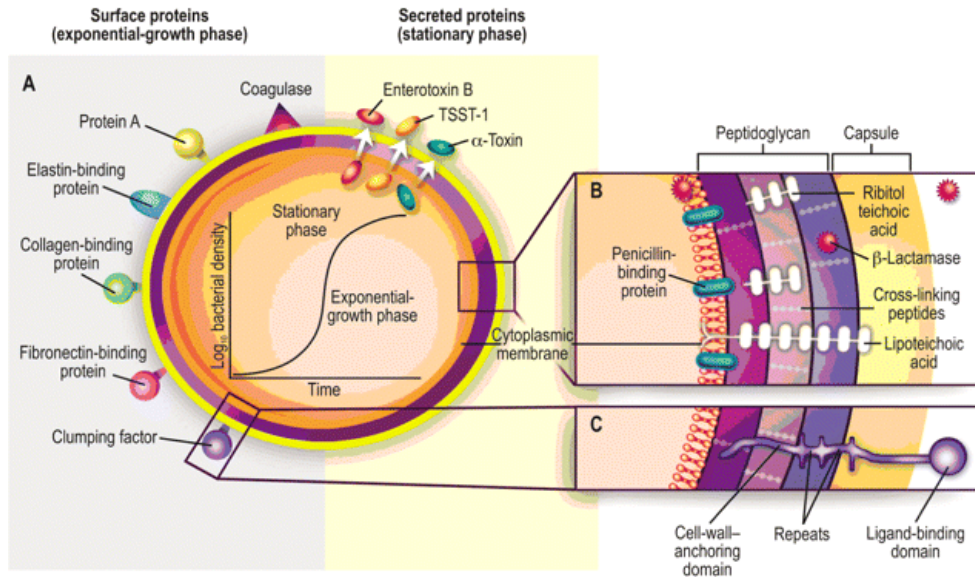
Diğer Gr (+) bakterilerde olduğu gibi stafilokokların hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık yarısını peptidoglikan tabaka (mürein) oluşturmaktadır (Tünger ve ark., 2005). Peptidoglikan 1,4 β bağlarıyla bağlı N-asetilmuramik asit ve N-asetilglukozamin gibi değişik polisakkarit ünitelerinden oluşur (Şahin, 2007). Bu tabaka mikroorganizmaların ozmatik stabilitesini sağlar ve bakteriye şeklini verir. Ayrıca stafilokokların peptidoglikan tabakası, insanda Gr (-) bakterilerin endotoksinlerine benzer aktivite gösterir. Yani makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, kompleman aktivitesine yol açar ve trombosit agregasyonuna neden olur. Ayrıca monositlerden IL-1 salınımını uyararak polimorf nüveli lökositlerin enfeksiyon bölgesine toplanmalarına ve sonuçta abse oluşumuna da yol açar (Tünger ve ark., 2005).

Stafilokok ve diğer Gr (+) bakteriler için vücudun önemli savunma mekanizmalarından biri olan lizozim (müramidaz) enzimi ter, gözyaşı, ve lökositlerde bulunur ve hedefi hücre duvarındaki peptidoglikan tabakasıdır. Stafilokokların peptidoglikan tabakasını oluşturan pentaglisin köprülerinin lizostafin enzimine özgül bir duyarlılık paterni olduğu için bu enzim stafilokok cinsini tanımlamak amacıyla da kullanılmaktadır (Tünger ve ark, 2005).

Sadece Gr (+) bakterilerde bulunan teikoik asit stafilokokların hücre duvarında da yer alır. Ve mukozalarda bulunan özgül resöpterleri (fibronektin, fibrinojen, laminin, trombospondin, vitronektin, elastin, sialopotein, ve kollagen) ile birleşerek stafilokokların enfeksiyon bölgelerine yapışmasını sağlar. Stafilokokların teikoik

asiti türe özgüdür ve *S. aureus*' ta ribitol teikoik asit, *S. epidermidis*' de ise gliserol teikoik asiti bulunur. Teikoik asit tek başına zayıf bir immünojenidir, ancak peptidoglikan ile birlikte bulunduğu spesifik antikor yanıtını uyarabilir. Bu antikor yanıtın izlenmesi sistemik stafilokoksik enfeksiyonların tanısında yararlı olabilir (Tünger ve ark., 2005).

Kümeleştirici (Clumping) faktör, fibronektin bağlayıcı protein ve kollagen bağlayıcı protein spesifik olarak fibrinojen, fibronektin ve kollagene bağlanır ve doku ile ilgili matriks proteinleri ile kaplı yabancı cisimlere yapışmadam sorumludurlar. Protein A immunoglobulinlerin (İgG) Fc kısımlarına bağlanır. İmmunoglobulinlerin protein A ile 'yanlış' bağlanmasının opsonize edici antikorların doğru bağlanmasını engelleyerek fagositozu zorlaştırdığı kabul edilmektedir (Kayser ve ark., 2002).



Şekil 1. 3, Stafilokoklarda hücre duvarının yapısı (Gordon ve Lowly, 2008)

1.3. Kapsül

Birçok *S. aureus* kökeninde polisakkarit yapıda bir mikrokapsül bulunmakta ve in vitro ortamda da saptanmasına karşın, in vivo koşullarda daha belirgin hale

gelmektedir. Bu ekzopolisakkarit bakteriyi fagositozdan korur ve konağa adherensini sağlar. Bugüne kadar tanımlanan 11 kapsüler serptipin içinde özellikle tip 8 ve ayrıca tip 5 insan enfeksiyonlarının % 75' inden sorumludurlar (Tünger ve ark., 2005).

1.4. Yüzey Proteinleri

Protein A, elastin, kollagen ve fibronektin bağlayan proteinler ve 'clumping faktör', kimyasal yapıları ve hücre duvarı yerleşimleri birbirlerine benzeyen stafilokoksik yüzey proteinleridir. Bu proteinler stafilokokların konak dokularında kolonize olmasını sağlayan en önemli faktörlerdir. Bu proteinlerin prototipi olan protein A' nın en önemli özelliği bazı immunoglobulinlerin (IgG1, IgG2, IgG4) Fc resöptörleri ile birleşebilmesidir. Bu nedenle protein A' nın antikomploment ve antifagositer etkinliği vardır. Yani protein A immunoglobulinlerin Fc reseptörlerine bağlanarak antikora bağlı fagositozdan, ayrıca hücre dışına salgılanan protein A da reseptörlere bağlanarak komplemana bağlı vücut savunmasından bakteriyi korur (Tünger ve ark., 2005).

1.5. Toksinler

S.aureus, konak hücre morfolojisini veya fonksiyonunu etkileyen çok sayıda ekstrasellüler toksin üretebilir. Bunlardan bir kısmı toksik etkilerini enzimatik aktive ile gösterirken, diğerleri süperantijen özellikleri nedeniyle sitokin salınımını indükler. Direkt olarak enzimatik hasara yol açan beş toksin içinde (alfa, beta, gama, delta ve lökosidin) en önemlisi alfa toksindir (Tünger ve ark., 2005).

Alfa toksin: Alfa hemolizin adı da verilen bu toksinin hemolitik ve dermonekrotik etkisi vardır (Demir, 2008) 33 kDa ağırlığında bir proteindir (Şahin 2007). Tavşan eritrositleri üzerine hemolitik etkinliği fazla olup, insan eritrositleri üzerine bir etkinliği bulunmamaktadır (Demir, 2008). İnsan makrofajları ve

tombositleri üzerine litik etkisi vardır. Dolaşım, kas ve böbrek korteksi dokuları alfa toksine duyarlı olup, bunlar üzerinde tahribat yapar (Şahin, 2007). Aynı zamanda potansiyel bir nörotoksindir. Defibrine koyun kanı katılmış Kanlı agar’ da *S.aureus* kolonilerin etrafındaki hemoliz zonunun oluşumundan sorumludur (Demir 2008).

Beta toksin: Birçok hücre üzerine etkili olan bir sfingomyelinazdır. Koyun, insan ve tavşan eritrositleri üzerine hemolitik etkisi vardır. ‘Sıcak- soğuk hemolizin’ adı verilen fenomenden sorumludur. B grubu streptokoklar tarafından oluşturulan CAMP faktörü ile birlikte sinerjetik hemolizisten sorumludur (Demir 2008). Alfa ve beta toksin sayesinde stafilokoklar yoğun inflamatuvar yanıt olan bölgelerde bile üremelerini sürdürebilirler (Tünger ve ark., 2005).

Gama toksin: İlk defa 1938 yılında saf olarak elde edilen bu toksine, insan, tavşan ve koyun eritrositleri duyarlı, at eritrositleri ise dirençli bulunmuştur (Demir, 2008). Gama toksinin beta toksin ile birlikte doku irritasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir (Akpolat, 2000). Belirgin bir hemolitik etkisi vardır (Şahin, 2007).

Delta toksin: İlk defa 1947 yılında tespit edilen bu toksin bazı *S.aureus* suşlarında tespit edilmiştir. Alfa ve beta toksinlerden farklı olarak immunolojik aktiviteye sahip değildir. Eritrosit, lökosit ve trombositler hücre membranları üzerinde hasara neden olmaktadır (Demir, 2008). Termolabil yüzeyel etkin bir toksin olup deterjanlara benzer bir etki ile hücre membranlarını bozmaktadır (Şahin, 2007).

Lökosidin: İnsan ve tavşan lökositleri ile makrofajları etkilemektedir. Bunlar üzerinde litik etkisi vardır (Şahin, 2007). Mikrofaqlar ve makrofajları degranüle eder (Kayser ve ark., 2002). F ve S olmak üzere iki komponentten oluşur. Her iki kompanen de antijeniktir. Lökositleri harap ettiğinden ve fagositozu engellediğinden virülansta rolü vardır (Şahin, 2007). Toksin hücre membranlarında porlar açarak permeabilitenin bozulmasına neden olmaktadır (Demir, 2008). Lökosidin üreten stafilokok kökenleri üretmeyenlere göre fagositoza daha dayanıklıdır (Tünger ve ark., 2005).

Epidermolitik toksin, enterotoksinler ve toksik şok sendromu toksini (TSST-1) gibi pirojenik ekzotoksinler süper antijen yapısındadırlar (Tünger ve ark., 2005).

Süperantijenler monosit ve makrofajlardaki hücre içi protein hazırlığını, bu antijen sunan hücreler tarafından peptidlerin sunulma aşamalarına gerek duymadan, yani MHC klas II reseptörlerine klasik antijen bağlanma bölgesinden değil, T hücre reseptörlerinin değişken bölgesine bağlanarak aşırı miktarlarda IL-1, TNF ve IF- γ salgınlamına neden olurlar. Bu nedenle vücutta bulunabilecek küçük bir süperantijen üreten *S.aureus* odağı bile ciddi sistemik etkilere neden olabilir (Tünger ve ark., 2005).

Toksik şok sendromu toksini (TSS-1): Az miktarda aminoasit dizilimi benzerliği göstermesine rağmen yapısal olarak enterotoksin B ve C' ye benzer (Şahin, 2007). Bu toksin süperantijendir ve çok sayıda T lenfositin klonal oluşumunu indükler, bu olay sonucunda yoğun sitokin üretimi olur. Buna bağlı olarak toksik şokun klinik semptomatığı ortaya çıkar (Kayser ve ark., 2002). İnsanlarda ateş, hipotansiyon, kusma, baş ağrısı, böbrek yetmezliği ve üşüme ile karakterize toksik şok sendromu olarak adlandırılan multisistem hastalığından sorumludur. Toksin geniş biyolojik aktiviteye sahip olmakla birlikte, TSS' nin patogenezisindeki rolü tam olarak belli değildir (Demir, 2008).

Enterotoksin: *S.aureus* tarafından oluşturulan, suda eriyebilen, termostabil ve polipeptid yapısında maddelerdir (Şahin, 2007). Serolojik olarak farklı 5 tip enterotoksin (A-E) suşların yaklaşık % 50' si tarafından sentezlenir. Bu küçük proteinlerin moleküler ağırlığı 35 kDa' dur. 15- 30 dk süreyle 100 °C' de ısıtılmakla inaktive olmazlar. *S.aureus* enterotoksinleri süperantijen yapısındadır (Kayser ve ark., 2002). Stafilokokal enterotoksinler insanlarda gıda kaynaklı zehirlenmesine neden olmaktadır. Stafilokokal gıda zehirlenmelerinin klinik belirtileri kısa inkübasyon süresini (2-6 saat) takiben ortaya çıkar. Klinik semptom olarak bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare görülür (Demir, 2008). Enterotoksinler mide asiditesine, enzimlerine ve ısıya dirençlidirler. Bu nedenle besinler üzerinde hazır üretilmiş olarak bulunan toksinler yiyecek maddeleri ısıtılsa ve bu toksini üreten

stafilokoklar öldürülse de etkinliklerini kaybetmezler. Enterotoksin F ise toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1) veya pirojenik ekzotoksin C olarak adlandırılır (Tünger ve ark., 2005).

Epidermoolitik toksin (eksfoliatif toksin): Soyulmuş deri sendromuna neden olan toksin 1971’ de bulunmuştur. Antijenik ve biyokimyasal yapıları bakımından A ve B tipi vardır. A tipinin kromozomal, B tipinin plazmide bağlı genler tarafından oluşturulduğu saptanmıştır (Şahin, 2007). Epidermolitik toksin epidermidisteki stratum granulosum tabakasını oluşturan hücrelerin intersellüler bağlarının kopmasına ve stratum granulosumun ayrılmasına neden olur. Toksinin sitolitik ve inflamatuvar etkisi yoktur. Bu nedenle soyulmuş deri sendromu lezyonlarında lökositler ve etken bakteriler bulunmaz (Tünger ve ark., 2005).

1.6. Enzimler

Stafilokoklar lipaz, hiyalüronidaz (yayılma faktörü), fibrinolizin (stafilokinaz, streptokokların fibrinolitik kinazlardan farklı bir enzimdir), penisilinaz, katalaz, koagülaz ve DNaz gibi birçok enzim üretirler. Bu enzimler özellikle stafilokokların komşu dokulara yayılımını kolaylaştırarak enfeksiyon patogenezinde rol alırlar (Tünger ve ark., 2005).

Katalaz: Toksik etkili hidrojen peroksiti (H_2O_2) ve serbest radikallerini inaktive eder. Hücre içine alınmış bakterinin oksijen radikalleri ile öldürülmesini engelleyerek konak savunma mekanizmalarını bozar (Balaban, 2008; Demir, 2008). Tüm stafilokoklar tarafından üretilirler ve stafilokokların streptokoklardan ayırımında kullanılır (Batıkulu, 2006).

Koagülaz: Fibrinojeni fibrine çevirme özelliğinde protrombin benzeri aktiviteye sahip bir proteindir (Demir, 2008). Ekstrasellüler bir proenzimdir. *S.aureus*’ un diğer stafilokoklardan ayırımını sağlar (Güneş, 2008). Koagülaz bağlı ve serbest olmak üzere iki formda bulunur (Demir, 2008). Serbest koagülaz protein yapısındadır ve

proteolitik enzimlerle kolaylıkla inaktive edilir (Güneş, 2008). Serbest koagülaz hücre dışına salınır ve koagülazı etkileyen faktör (CRF) ile birleşerek aktive olur ve fibrinojeni fibrine dönüştürür. Bağlı koagülaz (clumping faktör), stafilokokların hücre yüzeyinde meydana gelir ve serbest bırakılmaz (Balaban, 2008). *S. aureus*' u fibrin bir tabaka ile kaplayarak fagositoza karşı korur ve patojenitesini arttırır (Tünger ve ark., 2005).

Lipaz: Yağları hidrolize ederek vücudun yağ içeren bölgelerinde stafilokokların yaşamasını sağlar ve stafilokokların yüzeyel dokuları invaze ederek fronkül ve karbonkül gibi enfeksiyonlarının gelişimine neden olur (Tünger ve ark., 2005; Balaban, 2008; Şahin, 2007; Demir, 2008). *S.aureus* suşlarının tümü ve KNS' lerin bir kısmı lipaz enzimi salgılar (Güneş, 2008).

Hiyalüronidaz: *S.aureus* suşlarının % 90'ı bu enzimi salgılar ve bu enzim bakterinin dokularda yayılmasını sağlar (Tünger ve ark., 2005; Balaban, 2008; Şahin, 2007; Demir, 2008). 'Yayılma faktörü' olarak da bilinir (Güneş, 2008).

Fibrinolizin (stafilokinaz): Hemen tüm *S.aureus* suşları üretir ve dokudaki fibrin zırhını çözerek bakterinin yayılmasına yol açar (Tünger ve ark., 2005; Güneş, 2008). Plazminojen veya profibrinolizin isimli maddeyi aktive ederek plazmin (fibrinolizin) oluşturur (Şahin, 2007).

DNaz: Tüm *S.aureus* suşları tarafından salgılanır ve DNA' yı hidrolize ederek bakterinin enfeksiyon bölgesinden çevreye yayılımında rol oynar (Tünger ve ark., 2005). Isıya dirençli bir fosfodiesterazdır (Güneş, 2008; Şahin, 2007). Genellikle *S.aureus* suşlarında bulunan bu enzim koagülaz gibi bir patojenite faktörü olarak kabul edilmektedir (Demir, 2008).

Penisilinaz (beta- laktamaz): Beta –laktam antibiyotikleri hidrolize ederek direnç gelişmesine neden olan enzimlerdir. Beta- laktamaz enzimi, büyük bir plazmid üzerinde yer alan blaZ geni tarafından kodlanmaktadır. Stafilokokların dışında Gram negatif bakterilerde de tespit edilen beta- laktamazlar molekül ağırlıklarına ve etki

tarzlarına göre 4 sınıfa (A, B, C, D) ayrılmıştır. Stafilocokların sentezlediği beta laktamazlar A sınıfında yer almaktadır (Demir, 2008; şahin, 2007). Penisilin grubu antibiyotiklerdeki B-laktam halkasının hidroksil grubunu parçalayarak etkisiz hale getirir. Bunun sonucunda bakteriler hücre duvarı sentezini inhibe eden B- laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençli hale gelirler (Güneş, 2008).

Üreaz: Üreaz, üre siklusunda ve aminoasit metabolizmasında rol oynayarak üre yıkımı sonucunda CO₂ ve NH₃ oluşturur. NH₃ dokular için toksiktir. Aşırı amonyum bakteriler için de toksik olabilir. Metabolizma sonucu oluşan laktik asit ve formik asit üretimi pH' ın düşmesine neden olur. Biyofilmdeki bakteri hücreleri de kendilerini bu düşük pH'dan üreaz genlerinin op- regülasyonuyla korurlar. Üreaz aktivitesinin biyofilm oluşumunun sürdürülebilmesinde önemli olduğu bildirilmektedir (Resch ve ark., 2005).

Proteaz: *S.aureus* çeşitli ekstrasellüler proteazlar üretir. Bunlar konak defansının bozulmasında ve dokulara yayılmasında rol oynar. Serin proteaz bunlara örnektir ve IgG tarafından bağlandığı gösterilmiştir. Proteazlar konak proteinlerini yıkarlar ve yaygın doku harabiyetine neden olurlar Proteaz salınımı yüzeysel stafilocok enfeksiyonlarının şiddetine de katkıda bulunur. Aynı zamanda mikrobiyal üreme için gerekli besinlerin oluşumunu sağlar (Dublin, 2002; Archer, 1998; Miedzobrodzki ve ark., 2002).

1.7. Stafilocok Enfeksiyonları

Stafilocokların yol açtığı enfeksiyonlar klinik bulguların farklılığına göre toksine bağlı olarak ortaya çıkan ve direkt invazyon yoluyla gelişen enfeksiyonlar olmak üzere iki ayrı grupta incelenir (Steinberg ve ark., 1996).

1.7.1. İnvaziv enfeksiyonlar

S.aureus’ un oluşturduğu invaziv enfeksiyonların tipik özelliği abse oluşumu veya piyojenik eksüda gelişimidir (Tünger ve ark., 2005).

Bakteriyemi ve sepsis: *S.aureus* bakteriyemilerinin büyük bir çoğunluğu lokal bir enfeksiyon odağına sekonder olarak gelişir. Ancak, gram negatif bakteriyemilerden farklı olarak olguların 1/3’ ü gibi önemli bir bölümünde ise odak saptanamaz. Altta yatan kardiyak, nörolojik veya solunum sistemi hastalıklarının varlığı, 50 yaşın üzeri ve ortadan kaldırılamayan enfeksiyon odaklarının bulunması durumlarında mortalite yüksektir (Tünger ve ark., 2005).

Bakteriyemik veya lokal enfeksiyonların ardından seyrek de olsa *S. aureus* sepsisi gelişebilir. *S.aureus* sepsisi için risk faktörleri ileri yaş, immünsupresyon, kemoterapi ve invaziv girişimlerdir. *S.aureus* sepsisi klinik olarak gram negatif sepsislerine benzer ve ateş, hipotansiyon, taşikardi ve taşipne ile seyreder (Tünger ve ark., 2005).

Endokardit: *S.aureus* tüm bakteriyel endokarditlerin yaklaşık 1/3’ ünden sorumludur. *S. aureus* akut endokardite neden olur, hastalık ani başlangıçlı yüksek ateş karakterizedir ve hastaların önemli bir bölümünde altta yatan başka bir kapak hastalığı yoktur (Tünger ve ark., 2005). Stafilokoklar tüm bakteriyel endokardit vakalarının % 20-30’ undan sorumludur. Bunların da %80-90’ ında etken *S. aureus*’ tur (Balaban, 2008).

Metastatik enfeksiyonlar: *S.aureus* bakteriyemisinin ardından osteomiyelit, septik artrit, menenjit ve diğer birçok viseral organda stafilokoksik enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (Tünger ve ark., 2005). Toplum kökenli bakteriyel menenjitlerin %2,4’ ünden *S.aureus* sorumludur (Balaban, 2008).

Pnömoni: *S. aureus* pnömonisi aspirasyon ile veya hematogen yayılım sonucu ortaya çıkabilir (Tünger ve ark., 2005). *S.aureus* pnömonisi en sık viral alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra oluşur (Balaban, 2008).

Osteomiyelit: Stafilokoksik osteomiyelitler hematogen veya direkt inokülasyon olmak üzere iki yolla ortaya çıkabilir. Çocuklardaki hematogen osteomiyelitler en sık uzun kemiklerin metafizlerini tutar. Erişkinlerde hematogen yayılım ile gelişen osteomiyelitler is en sık vertebralarda görülür (Tünger ve ark., 2005).

Deri ve mukoza enfeksiyonları: Deride fronkül (sivilce), silkozis (sakal kıl kökleri yangısı), karbonkül (kan çıbanı), panaris (dolama), deri altı abseleri, hidroadenit (ter bezi yangısı), blefarit (göz kapağı yangısı), arpacık (hordeolum), çevreye yayılmak suretiyle oluşturdukları flegmon, çocuklarda bülloz impetigo vb. enfeksiyonlar oluştururlar (Bilgehan, 2009).

Mukozolarda tonsillit, farinjit, peritonsiller abse ve diğer mokoza altı abseleri yaparlar (Bilgehan, 2009).

Cerrahi veya posttravmatik yara enfeksiyonlarının da en sık karşılaşılan etkeni *S.aureus*’ tur (Tünger ve ark., 2005).

1.7.2. Toksinlere Bağlı Hastalıklar

Stafilokoksik soyulmuş deri sendromu (SSDS) ve bülloz impetigo, toksik şok sendromu (TSS) ve besin zehirlenmeleridir (Tünger ve ark., 2005).

Toksik şok sendromu: *S. aureus*’ un toksik şok sendromu toksini 1 (TSST- 1) toksin salgılayan kökenlerinin genellikle kolonizasyonu, bazen de enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan ateş, diyare, eritrodermi, mental konfüzyon ve refrakter hipotansiyon ile karakterize bir tablodur. TSS’ nin tedavisinde şok için sıvı, *S. aureus*

enfeksiyonunu veya kolonizasyonunu ortadan kaldırmak amacıyla antibiyotikler ve varsa enfekte materyalin çıkartılması temel ilkelerdir (Tünger ve ark., 2005).

Stafilokoksik soyulmuş deri sendromu: Etken eksfoliatif toksin salgılayan *S. aureus*' tur. Toksinin sitolitik veya inflamasyon oluşturuucu etkisi yoktur. SSDS çoğu kez küçük çocuklarda görülür. Hastalık geçirildikten sonra toksine karşı vücutta koruyucu nötralizan antikorlar oluşur Stafilokoksik soyulmuş deri sendromunun daha ileri yaşlarda görülen lokalize formu bullöz impetigodur. Lokalize kalmasının nedeni, ileri yaşlarda toksine karşı oluşmuş nötralizan antikorların varlığıdır. Eksfoliatif toksin soyulmuş deri sendromu ve bullöz impetigonun yanı sıra, daha büyük çocuklarda Lyell hastalığı ve kızıl benzeri döküntülere de yol açabilir (Tünger ve ark., 2005).

Besin zehirlenmeleri: Enterotoksin yapan stafilokokların pasta, süt, krema, et vb. besin maddelerinde üreyerek bu toksinlerini bırakmaları ve bu maddelerin yenmesi ile oluşan gastro intestinal entoksikasyondur (Bilgehan, 2009). Sorumlu ekzotoksinler enterotoksin A, B, C, D, E' dir. En sık besin zehirlenmesine neden olan tip enterotoksin A' dır. Enterotoksin B ise nadir görülen satafilokoksik pseudomembranöz enterokolit tablosuna neden olur. Toksinler aside ve ısıya dirençlidir, bu nedenle mide asiditesinden etkilenmezler. Kontamine besin maddelerinin ısıtılması ile stafilokoklar öldürülebilir, ancak daha önceden salgılanmış olan toksinler zarar görmez. Toksinler IL- 1 indüksiyonu, barsak peritaltizminin artırılması ve santral sinir sistemine etki ile diyare ve kusmaya neden olur. Stafilokoksik besin zehirlenmelerinin tedavisinde antibiyotiklerin yeri yoktur. Tedavi destek ve gerekirse sıvı verilmesi ile sınırlıdır (Tünger ve ark., 2005).

1.8. Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci gerek toplum gerekse hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde giderek büyüyen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeni antibakteriyel ilaçların

klirik tedaviye girmesi kaçınılmaz olarak bunlara dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması ile sonlanmaktadır (Sümerkan, 2009).

Klinik materyallerden soyutlanan *S. aureus* kökenlerinin % 85- 90' ı ve toplumdan soyutlananların yaklaşık o kadarı oluşturdıkları betalaktamaz nedeniyle penisiline direnç kazanmışlardır. Direnç plazmitlere bağlıdır. Bunların yanında betalaktamaza dirençli penisilinlere (methicillin, oxacillin ve nafcillin) de gittikçe artan oranda direnç kazanmaktadırlar (Bilgehan, 2009).

Stafilokoklarda metisilin direnci 1960' lı yıllardan itibaren görülmeye başlamış ve giderek yaygınlaşmıştır (Dündar ve Tamer, 2009). Stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorun metisilin direncidir. Metisiline dirençli stafilokok suşları tüm penisilinlere, betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, tüm sefalosporinlere, monobaktamlar ve karbapenemlere dirençli kabul edilmektedir. Bu suşların kolaylıkla makrolidlere, klindamisine, kloramfenikole, tetrasiklinlere, aminoglikozidlere ve kinolonlara da direnç kazanabildiği görülmektedir (Ekşi ve ark., 2008). Metisiline dirençli stafilokokların betalaktamlara da dirençli olması, bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlere alternatif olabilecek başka antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur (Öksüz ve Gürler, 2009).

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisilin dirençli KNS (MRKNS) suşlarının görülme sıklığı ülkelere, bölgelere, hastanelere ve hatta aynı hastane içinde değişik servislere göre farklılıklar göstermektedir. Yurt dışında metisilin direnç oranları % 0.1 ile % 80 arasında bildirilmektedir. Ülkemizden çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda MRSA oranları %23-71 arasında, MRKNS oranları ise % 70' lere kadar varan oranlarda bildirilmektedir (Bozca ve ark., 2008).

İlk kez 1996 yılında Japonya' dan bildirilen vankomisine orta duyarlı *S. aureus* daha sonra diğer ülkelerden de bildirilmeye başlanmış ve bunun ardından glikopeptidlere dirençli *S.aureus* suşları ortaya çıkmıştır (Dündar ve Tamer, 2009). Stafilokoklarda vankomisine direnç sınırı ≤ 32 mg/ml' dir. Yakın zamana kadar vankomisine duyarlılığı azalmış olan *S.aureus* suşlarından söz edilirken, 2002 yılında

vankomisine yüksek düzeyde dirençli *S.aureus* suşları bildirilmiştir (Ekşi ve ark., 2008).

Nozokomiyal KNS suşlarında da glikopeptitlere azalmış duyarlılık gösteren suşlara rastlanmaktadır. Bu direnç in-vitro olarak artan glikopeptit konsantrasyonlarına maruz kalmış KNS' larda ortaya çıkar. Teikoplanin direnci vankomisine göre daha kolay gelişir ve MİK' ları daha yüksektir. Vankomisine duyarlı, ancak teikoplanine azalmış duyarlılık gösteren suşlara giderek artan sıklıkta rastlanmaktadır (Derbentli, 2005).

1960' larda *S. aureus* suşlarında gentamisin direnci ender görülürken, 1970' llerde bu direnç, olası epidemik suşların indikatörü olmuştur. MRSA' ların diğer antimikrobiyal gruplarına direnç oranlarının metisiline duyarlı stafilokoklarınkine göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ülkemizin 2003-2004 yılı izolatu olan MRSA suşlarında gentamisin, eritromisin, klindamisin ve rifampisine % 50; MRKNS suşlarında ise gentamisin ve eritromisine % 50; klindamisin ve trimetoprim- sulfametoksazole % 45 direnç belirlenmiştir (Derbentli, 2005).

Çoğul antimikrobiyal dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde birçok yeni ilaç deneme aşamasındadır. Bunlar arasında yeni glikopeptitler, kinolonlar, ketolidler ve oksazolidinonlar sayılabilir. Ancak bu ilaçların tedavideki etkinliği tam olarak açıklanmamıştır. Bu konuda ülkemizde geçtiğimiz son iki yılda yapılan az sayıdaki çalışmada MRSA suşlarında direncine rastlanmamıştır (Derbentli, 2005).

1.9. Biyofim

1.9.1. Biyofilmin Tanımı ve Tarihçesi

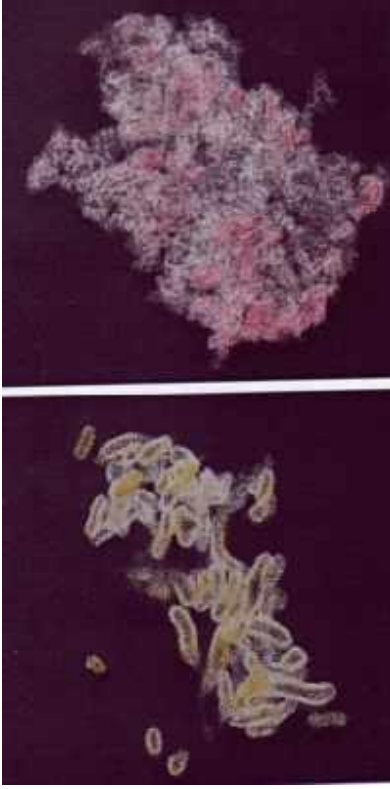
Günümüze kadar biyofilm birçok bilim adamı tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. İlk olarak 17. Yüzyılda Leeuwenhoek' in dışından almış olduğu örnekte plaklar içinde yaşayan mikroorganizmalardan bahsetmesinden sonra, 1978 yılına kadar biyofilmin varlığından bahsedilmemiştir. Burada bakterinin büyük bir kısmının biyofilm adı verilen besleyici bir oluşum içinde olduğu ve bakterinin yapışmış şekli ile serbest bulunan şekli arasında farklılık olduğu gösterilmiştir. Artık günümüzde derin yer altı suları ve okyanusların derinlikleri hariç biyofilmin tüm doğal ekosistemde oluşabildiğı kabul edilmektedir (Öztürk ve ark., 2008).

İlk olarak 1976 yılında Marshall, biyofilmin çok ince bir ekstraselüler polimer fibril olduğunu ve bakterinin yüzeye tutunmasında önemli olduğunu bildirmiştir. Costerton ve arkadaşları (1999), bakteri tarafından üretilen ve bakterinin cansız veya canlı yüzeylere yapışmasını sağlayan polisakkarit tabiatında 'glikokaliks' olarak da adlandırılan polimerik matriks olarak tanımlarken , Carpentier ve Cerf (1993), bakterilerin gömülü olarak bulunduğu ve yüzeye yapışmış olan organik polimer matriks olarak tanımlamışlardır. Elder ve arkadaşları (1995), mikroorganizmaların ekzopolimer matriks aracılığı ile oluşturdukları yapısal birlik olarak tanımlamışlardır.

Donlan (2002), biyofilmi irreversible olarak bir substrata, ara yüze veya birbirlerine tutunmuş, kendi ürettikleri ekstrasellüler polimerik maddelerden oluşan bir matriks içerisinde gömülü, büyüme hızları ve gen transkripsiyonları açısından serbest dolaşan türdeşleri ile aralarında farklılıklar bulunan mikrobiyal hücrelerden oluşan hareketsiz bir topluluk olarak tanımlanmıştır.

Biyofilmin en yeni tanımı ise; mikroplar tarafından oluşturulan, herhangi bir yüzeye, ara yüzeye veya birbirlerine yapışmalarını sağlayan ve büyüme oranları ve gen transkripsiyonuna bağlı olarak farklı fenotip gösterebilen ve mikroorganizmanın

içinde gömülü olarak bulunduğu ekstrasellüler polimerik maddeden oluşmuş matriks şeklindedir (Sakarya, 2005).



Şekil 1.4, Bakterilerde slime. Şekilde görüldüğü gibi slime maddesi bakterilerin etrafını çevrelemiş durumda.(Mcdowell ve Patrick, 2005)

1.9.2. Biyofilmin Yapısı ve Oluşumu

Biyofilmler, matriksleri içerisinde yaşamlarını sürdüren hücrelere, esansiyel besinlerin ve oksijenin taşınmasına imkan tanıyan ‘su kanallarına’ sahip, çok tabakalı heterojen bir yapıya sahiptirler (Bothwell ve ark., 2003). Biyofilm, bakterinin yüzeyinde düzensiz bir şekilde dağılmış polisakkarit tabiatındaki bir matrikstir. Matriksin yoğunluğu ve genişliği sadece hücresel ve hücresel olmayan yapılar arasında değil aynı zamanda mikroorganizmaların türleri arasında da değişmektedir. Biyofilmin yapısındaki ekstrasellüler polisakkaritin yaklaşık % 95’ i su, % 2-5

mikroorganizma, % 1-2 polisakkarit, % 1-2 protein, %1-2 DNA ve iyonlardan oluşmaktadır (Donlan, 2002; Altun ve Şener, 2008).

Biyofilm oluşumu basamaklar halinde gelişen bir olaydır ve mikroorganizmanın yüzeye tutunması, geri dönüşümsüz tutunma, kolonizasyon, ve kopma şeklindedir (Post ve ark., 2004).

Bakteri biyofilm oluşumunu hücreden hücreye yollanan iletişim sinyalleri aracılığıyla kontrol etmektedir. Bu sinyal sistemi ‘quorum sensing’ olarak adlandırılmaktadır. ‘Quorum sensing’ sistemi bakterinin etrafındaki popülasyon yoğunluğunu saptanmasına yarayan bir sistemdir (Donabedian, 2003). ‘Quorum sensing’ sisteminin bakteriye getirdiği pek çok avantaj vardır. Bu sistem sayesinde bakteri davranışlarını koordine ederek, besin kaynaklarına adaptasyon geliştirir. Aynı besin için yarışan diğer bakterilere karşı savaşabilir. En önemlisi, enfeksiyon sırasında virülans faktörlerinin regülasyonu sonucu konakta immün yanıttan kaçabilir (Redfield, 2002).

S. aureus’ da QS moleküllerinin miktarının azlığı biyofilm oluşumunu tetiklemekte, miktarının artması ise bakterilerin biyofilmden ayrılarak invazyon yapmalarına neden olmaktadır. QS inhibitörü varlığında üretilen biyofilmlerin de antibiyotik ve dezenfektanlara daha duyarlı oldukları bilinmektedir (Raffa ve ark., 2005; Saraçlı, 2006).

1.9.3. Biyofilm ve Antimikrobiyal Direnç

Doğal ve endüstriyel çevrelerde büyüyen biyofilmlerin bakteriyofaj, amipler ve çeşitli kimyasal biyosidlere karşı duyarlı oldukları bilinmektedir. Biyofilm içindeki bakteriler antimikrobiyal ajanlara planktonik formlarından daha dirençlidirler. Biyofilmlerin bu dirence multipl mekanizmalar aracılığıyla sahip oldukları düşünülmektedir (Costerton ve ark., 1999; Amorena ve ark., 1999).

Biyofilmin antimikrobiyal ajanlara direncinden sorumlu olan 3 ana mekanizma bildirilmiştir.

Bu mekanizmalardan ilki antibiyotiklerin biyofilme penetre olmamasıdır. Ekzopolisakkarit matriksin üretimi biyofilmlerin ayırıcı karakterlerinden biridir. Bu matriks antibiyotiklerin biyofilm içindeki bakterilere difüzyonunu engeller.

Biyofilmle ilgili yapılan çalışmalarda, biyofilmin antimikrobiyal ajanlara karşı bir bariyer olup olmadığıyla ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. *K. pneumoniae* tarafından oluşturulan biyofilme ampisilinin penetre olamadığı hatta biyofilm içinde çoğalan *K. pneumoniae* beta laktamaz mutantlarının bile ampisiline dirençli olduğu gösterilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* biyofilminin piperasilinin difüzyonunu engellediği, *S. epidermidis* biyofilminin ise rifampisin ve vankomisin difüzyonuna izin verdiği ve bu antibiyotiklerin etkili bir şekilde biyofilme penetre olabildiği gösterilmiştir. Biyofilm kalınlığı ve antibiyotiklere direnç arasında lineer bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (Mechior ve ark., 2006).

Biyofilmlerin antimikrobiyal direncinde üçüncü mekanizma biyofilmdeki mikroorganizmaların yavaş büyüme fazına girmeleridir. Bakteriler ihtiyaç duydukları besin maddeleri ortamda bulamadıklarında üremeleri yavaşlar ve aktif üreme fazının yavaşladığı veya üremenin olmadığı forma geçerler (Costerton ve ark., 1999). Bu durum, biyofilmlerde antibiyotiklerin bakterisidal etkilerini göstermeleri için ihtiyaç duydukları aktif üreme gösteren bakterilerin sayısının azalmasına ve sınırlı etki göstermesine neden olmaktadır. Örneğin penisilin ve sefalosporinlerin aktif üremeyen bakteriler üzerine etkisi yoktur. Aminoglikozidler ve fluorokinolonlar dahil farklı sınıfa ait antibiyotikler bölünmeyen hücreleri öldürebilmekle birlikte hızlı bölünen hücrelere çok daha etkilidir (Stewart, 2002).



Şekil 1.5, Slime pozitif *S. aureus*' un antibiyotiklere direnci

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Gereç

2.1.1.Bakteri Suşları

Çalışmada Özel Lokman Hekim Hastanesi ve Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalardan, Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2011 yılında Subat-Nisan ayları arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden (yara, kan, trakeal aspirat, balgam, idrar, eklem sıvısı, kateter gibi) izole edilen 42 *S. aureus* ve 58 KNS olmak üzere toplam 100 stafilokok suşu kullanıldı. Slime negatif kontrol için ATCC 25923 suşundan yararlanıldı.

2.1.2.Çalışmada Kullanılan Besiyerleri ve Antibiyotik Diskleri

Mueller Hinton Agar (Lab M)

Beef Infusion solids.....	2,0 g/ l
Acid Hydrolysed Casein.....	17,5 g/ l
Starch.....	1,5 g/ l
Agar No. 1	17,0 g/ l

Mueller Hinton Agar' dan 38 g tartılıp 1 l distile suda eritildikten sonra otoklavda 121 dercede 15 dakika tutularak sterilize edildi. Yaklaşık 50 °C' ye kadar soğutulduktan sonra steril petrilere 4- 5 mm kalınlıkta olacak şekilde döküldü.

Tryptic Soy Agar (TSA, Lab M)

Tryptone.....	15,0 g/ l
Soy Peptone.....	5,0 g/ l

Sodium chloride.....5,0 g/ l
 Agar No. 212,0 g/ l

Tryptic Soy Agar' dan 37 g tartılıp 1 l distile suda eritildikten sonra otoklavda 121 derecede 15 dakika tutularak sterilize edildi. Yaklaşık 50 °C' ye kadar soğutulduktan sonra steril petrilere 4-5 mm kalınlıkta olacak şekilde döküldü.

Brain Heart Infusion Broth (BHIB, Plasmatec)

Disodium Hyd. Phos.....2,5 g/ l
 BHI Solids.....17,5 g/ l
 Tryptose.....10,0 g/ l
 Glucose.....2,0 g/ l
 Sodium chloride.....5,0 g/ l

Brain Heart Infusion Broth' dan 37 g tartılıp 1 L distile suda eritildikten sonra otoklavda 121 derecede 15 dakika tutularak sterilize edildi. Steril tüplere 5 ml BHIB ilave edildi.

Congo Red Agar (CRA, Sigma)

Kongo kırmızılı besiyeri litrede 10 g agar, 50 g sükröz, 37 g brain heart infusion broth ve 0,8 g Kongo kırmızısı içerecek şekilde hazırlandıktan sonra 121 derecede 15 dakika sterilize edildi. Daha sonra besiyeri yaklaşık 50 °C' ye kadar soğutuldu ve steril petrilere 4- 5 mm kalınlıkta olacak şekilde döküldü.

Mueller Hinton Broth (MHB, Merck)

Infusion from meat.....2,0 g/ L
 Casein hydrolysate.....17,5 g/ L
 Starch1,5 g/ L

Mueller Hinton Broth' dan 21 g tartılıp 1 L distile suda eritildikten sonra otoklavda 121 derecede 15 dakika tutularak sterilize edildi. Steril tüplere 5 ml MHB ilave edildi.

Antibiyotik diskleri

Ampisilin (10 mg, Bioanalyse), Sulbaktam ampisilin (20 mg BDBBL), Eritromisin (15 mg, Bioanalyse), Gentamisin (10 mg, Bioanalyse), Klindamisin (2 mg, Bioanalyse), Penisilin (10 unit, Bioanalyse), Ofloksasin (5 mg, Bioanalyse), Sefazolin (5 mg, Bioanalyse), Siprofloksasin (5 mg, Bioanalyse), Tetrasiklin (30 mg, Bioanalse), Vankomisin (30 mg, Bioanalyse), Teikoplanin (30 mg, Bioanalyse), SXT (Trimetoprim sülfametoksazole) (1,25 mg, 23,75 mg, Bioanalyse), Oksasilin (1 mg, Bioanalyse), Rifampisin (10 mg, Bioanalyse), Linezolid (30 mg, Bioanalyse) olmak üzere toplam 16 adet antibiyotik diski kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Bakteri Suşlarının İdentifikasyonu

Bakteri suşları Gram boyama, katalaz testi, koagülaz testi ve hemoliz oluşturma özellikleri dikkate alınarak identifiye edilmiştir.

Gram Boyama

İlk olarak Danimarkalı bir araştırmacı olan Hans Christian Joachim Gram tarafından ortaya atılan Gram boyama yöntemi ile bakterilerin büyük çoğunluğu gram olumlu veya olumsuz olmak üzere değişik bir boyama gösterirler. Gram boyama yöntemlerinde iki eriyik, alkol ve mordan madde yer alır. Genel ilke olarak önce kristal moru ve arkasından mordan olarak lügol uygulanır. Bu uygulama ile preparatta bulunan boyanabilir tüm bakteriler boyayı alırlar. Arkasından % 96' lık

etil alkol ile renksizleştirme işlemi yapılır. Bu işlemde Gram pozitif bakteriler önceden aldıkları boyayı, alkolün etkisi ile bırakmazlar. Mor renkte boyalı kalırlar. Gram negatifler ise alkol ile renklerini bırakarak renksizleşirler. Bu bakterileri görünür hale getirmek için zıt boya eriyiği uygulanır. En çok kullanılan zıt boya sulu fuksin olup Gram negatifler bu boya ile kırmızı renk alırlar. Bu şekilde Gram boyama yönteminin sonunda preparatta bulunan gram pozitif bakteriler mor, gram negatifler pembe kırmızı renge boyanmış olurlar. Stafilokoklar Gram pozitifdir.

Katalaz Testi

İncelenecek bakteri kolonisi öze yardımıyla lam üzerine alındı. Üzerine 1 damla hidrojen peroksit damlatıldı. Gaz kabarcıkları oluşturmaları incelenerek pozitif ve negatif olarak tanımlandı. Hızla başlayan ve kısa sürede kaybolmayan kabarcıklar pozitif olarak değerlendirildi. Bazı bakteriler katalazdan başka (Non-hem katalaz) enzimler ile hidrojenperoksiti dekompoze edebilir. Bu nedenle 20-30 sn sonra oluşan veya birkaç küçük kabarcık şeklinde oluşarak hemen kaybolan gaz kabarcıkları pozitif test sonucu olarak kabul edilmedi. Stafilokoklar katalaz pozitifdir.

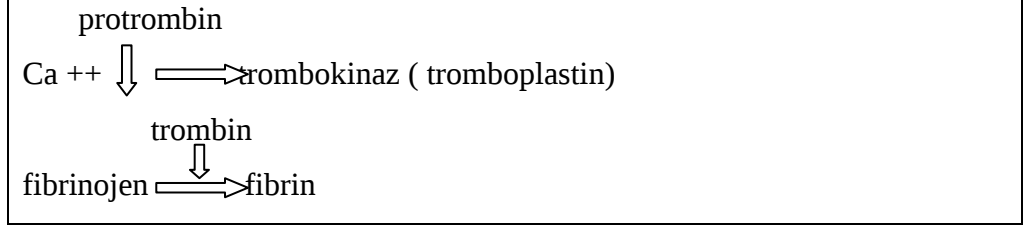


Şekil 2.1, Katalaz testi ([http:// megep. meb. gov. tr](http://megep.meb.gov.tr))

Koagülaz Deneyi

- a) Bağlı Koagülaz’ ın tespiti:** Temiz bir lam alındı. Uca yakın kısımlarına birer damla saf su damlatıldı. Stafilokok kolonilerinden öze ile alınarak bu iki damlaya karıştırılıp homojen süspansiyonlar elde edildi. Süspansiyonlardan birisinin üzerine bir damla plazma, diğeri üzerine bir

damla fizyolojik tuzlu su damlatıldı ve elde çevirme hareketleri yapılarak karıştırıldı. Olumlu sonuçlarda 10 - 30 sn içerisinde plazmalı damlada stafilokokların birbirlerine yapışmasından dolayı gözle görülen kümelerin oluştuğu gözlemlendi.



Şekil 2.2, Koagülaz oluşumu

b) Serbest koagülazın tespiti (Tüp testi) : İncelenecek bakterinin 18-24 saatlik buyyon kültüründen 1 ml taze plazma üzerine eklenip 1 saat aralıklarla koagülasyonu arandı, sonuç negatif ise 18 saat oda ısısında bırakılarak tekrar okundu. Tüpler incelenirken hafifçe eğildi ancak çalkalanmadı. Plazmada koagülasyon görülmesi pozitif olarak değerlendirildi. Negatif lam test gösteren bütün suşlar tüp testine alındı. Çünkü; bağlı koagülazı olamayan bakterilerin serbest koagülazları bulunabilir. Ama bir bakterinin serbest koagülazları varsa genellikle bağlı koagülazları da vardır.

2.2.2. Biyofilm Oluşumunun Araştırılması

Biyofilm üretimi Freeman ve ark. (1990) tarafından bildirilen Kongo kırmızılı agar yöntemi, Christensen ve ark. (1985) tarafından tanımlanan spektrofotometrik yöntem ve standart tüp yöntemine göre araştırılır. Bu üç yöntem arasında anlamlı bir fark bulunmadığından ve rutin laboratuvar çalışmalarında pratik bir yöntem olarak uygulanmasından dolayı bu çalışmada Congo Red Agar Yöntemi tercih edildi.

2.2.2.1. Congo Red Agar (CRA) Yöntemi ile Biyofilm Üretiminin Araştırılması

Stafilokok suşlarının slime yapma özellikleri Freeman ve ark (1990) tarafından bildirilen Congo red agar yöntemi kullanılarak araştırıldı. Congo red besiyeri litrede 10 g agar, 50 g süktroz, 37 g brain heart infusion broth ve 0,8 g Kongo kırmızısı içecek şekilde hazırlandıktan sonra 121 °C derecede 15 dakika sterilize edildi. Daha sonra besiyeri yaklaşık 50 °C' ye kadar soğutuldu ve steril petrilere 4- 5 mm kalınlıkta olacak şekilde döküldü. Bu besiyerine tek koloni düşecek şekilde yapılan ekimler 37 derecede 24- 48 saat inkübe edildi, koyu kırmızı- siyah koloni oluşturan suşlar slime pozitif, pembe koloni oluşturanlar ise slime negatif olarak değerlendirildi.



Şekil 2.3, Stafilokoklarda slime oluşumu. Stafilokoklarda slime oluşumunun congo red agar yöntemiyle araştırılması.



Şekil 2.4, Slime oluşturan kolonilerin congo red agarda görünümü. Hastalardan izole edilen *S. aureus*' un glikokaliks formasyonunun tespit edilmesi. *S. aureus*' un congo red agara pasajı yapılır, 24 saat etüvde bekletilir ve koloni morfolojileri gözlenir. (A) Siyah koloniler yüksek derecede slime üreten *S. aureus*. (B) Bordo koloniler orta derecede slime üreten *S. aureus*. (C) Kırmızı koloniler slime üretmeyen *S. aureus* (CHO ve ark., 2008).

3.BULGULAR

3.1. Bakteri Suşları

Bakteriler Gram boyama, katalaz testi, koagülaz testi ve hemoliz oluşturma özelliklerine göre identifiye edildi. Buna göre suşlardan 58 ‘i KNS, 42’ si *S. aureus* olarak tanımlandı. Stafilocokların izole edildiği çeşitli kaynaklar Çizelge 3.1’ de gösterildi.

Çizelge 3.1, Stafilocokların izole edildiği kaynakların *S. aureus* ve KNS’ lere göre sayıları ve yüzdeleri

	KNS		<i>S.aureus</i>	
	N	%	n	%
Kan	34	% 58,6	8	% 19,04
Yara	7	% 12,06	7	%16,6
İdrar	8	% 13,7	9	% 21,4
Kulak	5	% 8,6	15	% 35,7
Trakeal aspirat	1	% 1,72	1	% 2,3
Kateter	2	% 3,4	0	% 0
Balgam	1	% 1,72	1	% 2,3
Eklem sıvısı	0	% 0	1	% 2,3
Toplam	58	% 58	42	% 42

3.2. Slime Üretimi

Stafilocok suşlarının Congo Red Agar Yöntemi (CRA) ile slime üretme yetenekleri Çizelge 3.2’ de sunulmuştur. İncelenen toplam 58 KNS suşunun 17’ si slime pozitif bulundu. 42 *S. aureus* suşunun ise 20’ si slime pozitif bulundu.

Çizelge 3.2, *S.aureus* ve KNS'lerin slime üretim sayıları ve yüzdeleri

	KNS		<i>S. aureus</i>					
	Slime positif	Slime negatif	Slime positif	Slime negatif				
	n	%	n	%	n	%		
CRA	17	29,3	41	70,6	20	47,6	22	52,3

Stafilokok izolatlarının alındığı bölgeler ile slime üretimi arasındaki ilişki Çizelge 3.3' te gösterildi.

Çizelge 3.3, Örneklerin izole edildiği yere göre CRA besiyerinde slime pozitif ve negatif örneklerin sayı ve yüzdeleri

	N	Slime pozitif		Slime negatif	
		n	%	n	%
Kan	42	14	33,3	28	66,6
Yara	14	4	28,5	10	71,42
İdrar	17	5	29,4	12	70,05
Kulak	20	9	45	11	55
Trakeal aspirat	2	2	100	0	0
Kateter	2	0	0	2	100
Balgam	2	2	100	0	0
Eklem sıvısı	1	1	100	0	0

3.3. Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıkları ve Slime Üretimi Arasındaki İlişki

S. aureus ve KNS suşlarının antibiyotik dirençlilikleri Çizelge 3.4' de sunulmuştur. Stafilokok suşlarının tamamı vankomisine, teikoplanin ve linezolide duyarlı bulunmuştur.

Çizelge 3.4, Slime pozitif ve negatif stafilocokların antibiyotiklere direnç oranları

	Slime pozitif				Slime negatif			
	<i>S.aureus</i> (20)		KNS (17)		<i>S.aureus</i> (22)		KNS (41)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampisilin	20	100	17	100	19	86,3	41	100
Sulbaktam ampisilin	1	5	1	5,8	1	4,5	16	39,02
Eritromisin	9	45	14	82,3	3	13,6	24	58,5
Gentamisin	3	15	5	29,4	2	9,04	3	7,3
Klindamisin	4	20	6	35,2	2	9,04	6	14,6
Penisilin	20	100	17	100	19	86,3	41	100
Ofloksasin	4	20	13	76,4	2	9,04	15	36,5
Sefazolin	5	25	5	29,4	0	0	12	29,2
Siprofloksasin	6	30	15	88,2	1	4,5	14	34,1
Tetrasiklin	5	25	7	41,17	4	18,18	3	7,31
Vankomisin	0	0	0	0	0	0	0	0
Teikoplanin	0	0	0	0	0	0	0	0
SXT	2	10	8	47,05	1	4,5	5	12,1
Oksasilin	4	20	16	94,11	3	13,6	13	31,7
Rifampisin	4	20	10	58,8	1	4,5	10	24,3
Linezolid	0	0	0	0	0	0	0	0

Çizelge 3.5, Slime pozitif ve negatif stafilokokların antibiyotiklere direnç oranlarının satır toplamı.

Antibiyotik	1.Slime (+) <i>S. aureus</i>	2.Slime (+) KNS	3.Slime (-) <i>S. aureus</i>	4.Slime (-) KNS	Toplam
1.Ampisilin	20	17	19	41	97
2.Sulbaktam ampisilin	1	1	1	16	19
3.Eritromisin	9	14	3	24	50
4.Gentamisin	3	5	2	3	13
5.Klindamisin	4	6	2	6	18
6.Penisilin	20	17	19	41	97
7.Ofloksasin	4	13	2	15	34
8.Sefazolin	5	5	0	12	22
9.Siprofloksasin	6	15	1	14	36
10.Tetrasiklin	5	7	4	3	19
11.SXT	2	8	1	5	16
12.Oksasilin	4	16	3	13	36
13.Rifampisin	4	10	1	10	25

Çizelge 3.5' te görüldüğü üzere Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolide direnç gözlenmediği için oranlar arasındaki farklılık dikkate alınmamıştır.

Direnç bakımından oranlar arasındaki farklılık, bağımsız 2 oran Z testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistik sonuçları Çizelge 3.6' da gösterilmiştir.

Çizelge 3.6, Bağımsız 2 oran Z testi ile istatistik sonuçlarının karşılaştırılması. (Oranların satır toplamlarına göre hesaplanması halinde mümkün olan, bütün farkların karşılaştırılması).

$P(1,1)-P(1,2) = 0,206 - 0,175$	$N(1,1) = 97$ ve $N(1,2) = 97$	Z-Değeri= 0,549 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(1,1)-P(1,3) = 0,206 - 0,196$	$N(1,1) = 97$ ve $N(1,3) = 97$	Z-Değeri= 0,179 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(1,1)-P(1,4) = 0,206 - 0,423$	$N(1,1) = 97$ ve $N(1,4) = 97$	Z-Değeri= -3,339 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(1,2)-P(1,3) = 0,175 - 0,196$	$N(1,2) = 97$ ve $N(1,3) = 97$	Z-Değeri= -0,369 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(1,2)-P(1,4) = 0,175 - 0,423$	$N(1,2) = 97$ ve $N(1,4) = 97$	Z-Değeri= -3,909 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(1,3)-P(1,4) = 0,196 - 0,423$	$N(1,3) = 97$ ve $N(1,4) = 97$	Z-Değeri= -3,525 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(2,1)-P(2,2) = 0,053 - 0,053$	$N(2,1) = 19$ ve $N(2,2) = 19$	Z-Değeri= 0,000 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(2,1)-P(2,3) = 0,053 - 0,053$	$N(2,1) = 19$ ve $N(2,3) = 19$	Z-Değeri= 0,000 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(2,1)-P(2,4) = 0,053 - 0,842$	$N(2,1) = 19$ ve $N(2,4) = 19$	Z-Değeri= -8,048 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(2,2)-P(2,3) = 0,053 - 0,053$	$N(2,2) = 19$ ve $N(2,3) = 19$	Z-Değeri= 0,000 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(2,2)-P(2,4) = 0,053 - 0,842$	$N(2,2) = 19$ ve $N(2,4) = 19$	Z-Değeri= -8,048 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(2,3)-P(2,4) = 0,053 - 0,842$	$N(2,3) = 19$ ve $N(2,4) = 19$	Z-Değeri= -8,048 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(3,1)-P(3,2) = 0,180 - 0,280$	$N(3,1) = 50$ ve $N(3,2) = 50$	Z-Değeri= -1,197 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(3,1)-P(3,3) = 0,180 - 0,060$	$N(3,1) = 50$ ve $N(3,3) = 50$	Z-Değeri= 1,879 Olup, bu fark önemsizdir.

Çizelge 3.6, Devam. Bağımsız 2 oran Z testi ile istatistik sonuçlarının karşılaştırılması. (Oranların satır toplamlarına göre hesaplanması halinde mümkün olan, bütün farkların karşılaştırılması).

$P(3,1)-P(3,4) = 0,180 - 0,480$	$N(3,1) = 50$ ve $N(3,4) = 50$	Z-Değeri= -3,366 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(3,2)-P(3,3) = 0,280 - 0,060$	$N(3,2) = 50$ ve $N(3,3) = 50$	Z-Değeri= 3,063 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(3,2)-P(3,4) = 0,280 - 0,480$	$N(3,2) = 50$ ve $N(3,4) = 50$	Z-Değeri= -2,105 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).
$P(3,3)-P(3,4) = 0,060 - 0,480$	$N(3,3) = 50$ ve $N(3,4) = 50$	Z-Değeri= -5,369 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(4,1)-P(4,2) = 0,231 - 0,385$	$N(4,1) = 13$ ve $N(4,2) = 13$	Z-Değeri= -0,862 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(4,1)-P(4,3) = 0,231 - 0,154$	$N(4,1) = 13$ ve $N(4,3) = 13$	Z-Değeri= 0,500 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(4,1)-P(4,4) = 0,231 - 0,231$	$N(4,1) = 13$ ve $N(4,4) = 13$	Z-Değeri= 0,000 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(4,2)-P(4,3) = 0,385 - 0,154$	$N(4,2) = 13$ ve $N(4,3) = 13$	Z-Değeri= 1,374 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(4,2)-P(4,4) = 0,385 - 0,231$	$N(4,2) = 13$ ve $N(4,4) = 13$	Z-Değeri= 0,862 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(4,3)-P(4,4) = 0,154 - 0,231$	$N(4,3) = 13$ ve $N(4,4) = 13$	Z-Değeri= -0,500 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(5,1)-P(5,2) = 0,222 - 0,333$	$N(5,1) = 18$ ve $N(5,2) = 18$	Z-Değeri= -0,750 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(5,1)-P(5,3) = 0,222 - 0,111$	$N(5,1) = 18$ ve $N(5,3) = 18$	Z-Değeri= 0,905 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(5,1)-P(5,4) = 0,222 - 0,333$	$N(5,1) = 18$ ve $N(5,4) = 18$	Z-Değeri= -0,750 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(5,2)-P(5,3) = 0,333 - 0,111$	$N(5,2) = 18$ ve $N(5,3) = 18$	Z-Değeri= 1,664 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(5,2)-P(5,4) = 0,333 - 0,333$	$N(5,2) = 18$ ve $N(5,4) = 18$	Z-Değeri= 0,000 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(5,3)-P(5,4) = 0,111 - 0,333$	$N(5,3) = 18$ ve $N(5,4) = 18$	Z-Değeri= -1,664 Olup, bu fark önemsizdir.

Çizelge 3.6, Devam. Bağımsız 2 oran Z testi ile istatistik sonuçlarının karşılaştırılması. (Oranların satır toplamlarına göre hesaplanması halinde mümkün olan, bütün farkların karşılaştırılması).

$P(6,1)-P(6,2) = 0,206 - 0,175$	$N(6,1) = 97$ ve $N(6,2) = 97$	Z-Değeri= 0,549 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(6,1)-P(6,3) = 0,206 - 0,196$	$N(6,1) = 97$ ve $N(6,3) = 97$	Z-Değeri= 0,179 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(6,1)-P(6,4) = 0,206 - 0,423$	$N(6,1) = 97$ ve $N(6,4) = 97$	Z-Değeri= -3,339 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(6,2)-P(6,3) = 0,175 - 0,196$	$N(6,2) = 97$ ve $N(6,3) = 97$	Z-Değeri= -0,369 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(6,2)-P(6,4) = 0,175 - 0,423$	$N(6,2) = 97$ ve $N(6,4) = 97$	Z-Değeri= -3,909 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(6,3)-P(6,4) = 0,196 - 0,423$	$N(6,3) = 97$ ve $N(6,4) = 97$	Z-Değeri= -3,525 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(7,1)-P(7,2) = 0,118 - 0,382$	$N(7,1) = 34$ ve $N(7,2) = 34$	Z-Değeri= -2,647 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(7,1)-P(7,3) = 0,118 - 0,059$	$N(7,1) = 34$ ve $N(7,3) = 34$	Z-Değeri= 0,860 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(7,1)-P(7,4) = 0,118 - 0,441$	$N(7,1) = 34$ ve $N(7,4) = 34$	Z-Değeri= -3,187 Olup, bu fark önemlidir.
$P(7,2)-P(7,3) = 0,382 - 0,059$	$N(7,2) = 34$ ve $N(7,3) = 34$	Z-Değeri= 3,494 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(7,2)-P(7,4) = 0,382 - 0,441$	$N(7,2) = 34$ ve $N(7,4) = 34$	Z-Değeri= -0,494 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(7,3)-P(7,4) = 0,059 - 0,441$	$N(7,3) = 34$ ve $N(7,4) = 34$	Z-Değeri= -4,058 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(8,1)-P(8,2) = 0,227 - 0,227$	$N(8,1) = 22$ ve $N(8,2) = 22$	Z-Değeri= 0,000 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(8,1)-P(8,3) = 0,227 - 0,000$	$N(8,1) = 22$ ve $N(8,3) = 22$	Z-Değeri= 2,544 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).
$P(8,1)-P(8,4) = 0,227 - 0,545$	$N(8,1) = 22$ ve $N(8,4) = 22$	Z-Değeri= -2,293 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).
$P(8,2)-P(8,3) = 0,227 - 0,000$	$N(8,2) = 22$ ve $N(8,3) = 22$	Z-Değeri= 2,544 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).

Çizelge 3.6, Devam. Bağımsız 2 oran Z testi ile istatistik sonuçlarının karşılaştırılması. (Oranların satır toplamlarına göre hesaplanması halinde mümkün olan, bütün farkların karşılaştırılması).

$P(8,2)-P(8,4) = 0,227 - 0,545$	$N(8,2) = 22$ ve $N(8,4) = 22$	Z-Değeri= -2,293 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).
$P(8,3)-P(8,4) = 0,000 - 0,545$	$N(8,3) = 22$ ve $N(8,4) = 22$	Z-Değeri= -5,138 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(9,1)-P(9,2) = 0,167 - 0,417$	$N(9,1) = 36$ ve $N(9,2) = 36$	Z-Değeri= -2,427 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).
$P(9,1)-P(9,3) = 0,167 - 0,028$	$N(9,1) = 36$ ve $N(9,3) = 36$	Z-Değeri= 2,046 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).
$P(9,1)-P(9,4) = 0,167 - 0,389$	$N(9,1) = 36$ ve $N(9,4) = 36$	Z-Değeri= -2,173 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).
$P(9,2)-P(9,3) = 0,417 - 0,028$	$N(9,2) = 36$ ve $N(9,3) = 36$	Z-Değeri= 4,490 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(9,2)-P(9,4) = 0,417 - 0,389$	$N(9,2) = 36$ ve $N(9,4) = 36$	Z-Değeri= 0,240 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(9,3)-P(9,4) = 0,028 - 0,389$	$N(9,3) = 36$ ve $N(9,4) = 36$	Z-Değeri= -4,212 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(10,1)-P(10,2)=0,263 - 0,368$	$N(10, 1) = 19$ ve $N(10, 2) = 19$	Z-Değeri= -0,703 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(10,1)-P(10,3) = 0,263 - 0,211$	$N(10, 1) = 19$ ve $N(10,3) = 19$	Z-Değeri= 0,382 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(10,1)-P(10,4) = 0,263 - 0,158$	$N(10,1) = 19$ ve $N(10,4) = 19$	Z-Değeri= 0,803 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(10,2)-P(10,3) = 0,368 - 0,211$	$N(10,2) = 19$ ve $N(10,3) = 19$	Z-Değeri= 1,090 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(10,2)-P(10,4) = 0,368 - 0,158$	$N(10,2) = 19$ ve $N(10,4) = 19$	Z-Değeri= 1,518 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(10,3)-P(10,4) = 0,211 - 0,158$	$N(10,3) = 19$ ve $N(10,4) = 19$	Z-Değeri= 0,419 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(11,1)-P(11,2) = 0,125 - 0,500$	$N(11,1) = 16$ ve $N(11,2) = 16$	Z-Değeri= -2,502 Olup, bu fark önemlidir. ($P<0.05$)
$P(11,1)-P(11,3) = 0,125 - 0,063$	$N(11,1) = 16$ ve $N(11,3) = 16$	Z-Değeri= 0,610 Olup, bu fark önemsizdir.

Çizelge 3.6, Devam. Bağımsız 2 oran Z testi ile istatistik sonuçlarının karşılaştırılması. (Oranların satır toplamlarına göre hesaplanması halinde mümkün olan, bütün farkların karşılaştırılması).

$P(11,1)-P(11,4) = 0,125 - 0,313$	$N(11,1) = 16$ ve $N(11,4) = 16$	Z-Değeri= -1,317 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(11,2)-P(11,3) = 0,500 - 0,063$	$N(11,2) = 16$ ve $N(11,3) = 16$	Z-Değeri= 3,150 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(11,2)-P(11,4) = 0,500 - 0,313$	$N(11,2) = 16$ ve $N(11,4) = 16$	Z-Değeri= 1,100 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(11,3)-P(11,4) = 0,063 - 0,313$	$N(11,3) = 16$ ve $N(11,4) = 16$	Z-Değeri= -1,912 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(12,1)-P(12,2) = 0,111 - 0,444$	$N(12,1) = 36$ ve $N(12,2) = 36$	Z-Değeri= -3,402 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(12,1)-P(12,3) = 0,111 - 0,083$	$N(12,1) = 36$ ve $N(12,3) = 36$	Z-Değeri= 0,398 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(12,1)-P(12,4) = 0,111 - 0,361$	$N(12,1) = 36$ ve $N(12,4) = 36$	Z-Değeri= -2,613 Olup, bu fark önemsizdir ($P<0.01$).
$P(12,2)-P(12,3) = 0,444 - 0,083$	$N(12,2) = 36$ ve $N(12,3) = 36$	Z-Değeri= 3,811 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(12,2)-P(12,4) = 0,444 - 0,361$	$N(12,2) = 36$ ve $N(12,4) = 36$	Z-Değeri= 0,723 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(12,3)-P(12,4) = 0,083 - 0,361$	$N(12,3) = 36$ ve $N(12,4) = 36$	Z-Değeri= -3,008 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(13,1)-P(13,2) = 0,160 - 0,400$	$N(13,1) = 25$ ve $N(13,2) = 25$	Z-Değeri= -1,961 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).
$P(13,1)-P(13,3) = 0,160 - 0,040$	$N(13,1) = 25$ ve $N(13,3) = 25$	Z-Değeri= 1,443 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(13,1)-P(13,4) = 0,160 - 0,400$	$N(13,1) = 25$ ve $N(13,4) = 25$	Z-Değeri= -1,961 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.05$).
$P(13,2)-P(13,3) = 0,400 - 0,040$	$N(13,2) = 25$ ve $N(13,3) = 25$	Z-Değeri= 3,411 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).
$P(13,2)-P(13,4) = 0,400 - 0,400$	$N(13,2) = 25$ ve $N(13,4) = 25$	Z-Değeri= 0,000 Olup, bu fark önemsizdir.
$P(13,3)-P(13,4) = 0,040 - 0,400$	$N(13,3) = 25$ ve $N(13,4) = 25$	Z-Değeri= -3,411 Olup, bu fark önemlidir ($P<0.01$).

Çizelge 3.6' da da gösterildiği gibi Ampisilinin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran 0, 549 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Ampisilinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 0, 170 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Ampisilinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 3, 339 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Ampisilinin slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran – 0, 369 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Ampisilinin slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran - 0, 339 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Ampisilinin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran - 3, 525 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Sulbaktam ampisilinin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran 0, 000 olup bu fark dikkate alınmamıştır. Sulbaktam ampisilinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 0, 000 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Sulbaktam ampisilinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 8, 048 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Sulbaktam ampisilinin slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 0, 000 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Sulbaktam ampisilinin slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 8, 048 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Sulbaktam ampisilinin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 8, 048 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Eritromisinin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran – 1, 197 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Eritromisinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 1, 879 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Eritromisinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 3, 366 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Eritromisinin slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 3, 063 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Eritromisinin slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 2, 105 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$). Eritromisinin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 5, 369 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Gentamisinin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran – 0, 862 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Gentamisinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran – 0, 500 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Gentamisinin slime

pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 0, 000 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Gentamisin'in slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 1, 374 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Gentamisin'in slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 0, 862 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Gentamisin'in slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 0, 500 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Klindamisin'in slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran – 0, 750 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Klindamisin'in slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 0, 905 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Klindamisin'in slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 0, 750 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Klindamisin'in slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 1, 664 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Klindamisin'in slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 0, 000 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Klindamisin'in slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 1, 664 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Penisilin'in slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran 0, 549 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Penisilin'in slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 0, 179 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Penisilin'in slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 3, 339 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Penisilin'in slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran – 0, 369 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Penisilin'in slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 3, 909 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Penisilin'in slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 3, 525 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Ofloksasin'in slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran – 2, 647 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Ofloksasin'in slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 0, 860 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Ofloksasin'in slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 3, 187 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Ofloksasin'in slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 3, 494 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Ofloksasin'in slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 0, 494 olup, bu fark

dikkate alınmamıştır. Ofloksasinin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 4, 058 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Sefazolinin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran 0, 000 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Sefazolinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 2, 544 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$). Sefazolinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 2, 293 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$). Sefazolinin slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 2, 544 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$). Sefazolinin slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 2, 293 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$). Sefazolinin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 5,138 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Siprofloksasinin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran – 2, 427 olarak değerlendirilmiştir. Siprofloksasinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 2, 046 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$). Siprofloksasinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 2, 173 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$). Siprofloksasinin slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 4, 490 olarak değerlendirilmiştir ($P < , 05$). Siprofloksasinin slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 0, 240 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Siprofloksasinin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran -4, 212 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Tetrasiklinin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran – 0, 703 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Tetrasiklinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 0, 382 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Tetrasiklinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 0, 803 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Tetrasiklinin slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 1, 090 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Tetrasiklinin slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 1, 518 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Tetrasiklinin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 0, 419 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. SXT'nin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran – 2, 502 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$).

SXT' nin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 0, 610 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. SXT' nin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 1, 317 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. SXT' nin slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 3, 150 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). SXT' nin slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 1, 100 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. SXT' nin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 1, 912 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Oksasilinin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran – 3, 402 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Oksasilinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 0, 398 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Oksasilinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran -2, 613 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Oksasilinin slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 3, 811 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Oksasilinin slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 0, 723 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Oksasilinin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 3, 008 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Rifampisinin slime pozitif *S. aureus* ve slime pozitif KNS direnci arasındaki oran – 1, 961 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$). Rifampisinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 1, 443 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Rifampisinin slime pozitif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 1, 961 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 05$). Rifampisinin slime pozitif KNS ve slime negatif *S. aureus* direnci arasındaki oran 3, 411 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$). Rifampisinin slime pozitif KNS ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran 0, 000 olup, bu fark dikkate alınmamıştır. Rifampisinin slime negatif *S. aureus* ve slime negatif KNS direnci arasındaki oran – 3, 411 olarak değerlendirilmiştir ($P < 0, 01$).

4. TARTIŞMA

S. aureus mikrobiyoloji laboratuvarlarından izole edilen en yaygın 5 etkenden birisidir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen hastane kaynaklı enfeksiyonların başta gelen nedenlerindendir. Stafilokoklar (*S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar) kan akımı enfeksiyonlarının yaklaşık 1/3' ünden sorumludur. *S. aureus* sıklıkla yara enfeksiyonu, osteomyelit, endokardit ve sepsise yol açarken, koagülaz negatif stafilokoklar yabancı cisim enfeksiyonu ve nozokomiyal bakteriyemilerde ilk sıralarda yer almaktadır (Lowy, 1998; Fluit ve ark., 2001; Domenico ve ark., 2001).

Biyofilm ile ilişkili organizmaların insanda hangi mekanizmalarla hastalığa yol açtığı halen tam olarak anlaşılmış değildir. Öne sürülen mekanizmalar arasında medikal cihazlar (implantlar) üzerindeki biyofilmden kopan hücre veya hücre kümelerinin kanda veya üriner sistemde enfeksiyona neden olmaları, endotoksin üretimi, konak bağışıklık sistemine karşı yapısal direnç göstererek varlığını sürdürme vardır. Planktonik bakteriyel hücreler biyofilmlerden salınmaktadır ve biyofilmden kopma işleminin doğal olarak programlanmış bir olay olduğu görüşünü destekleyen kanıtlar vardır (Costerton ve ark., 1999; Donlan ve Costerton, 2002; Flemming ve ark., 2009).

Nourizadeh ve Sultan' ın (1993) yapmış oldukları çalışmada, 50 koagülaz pozitif stafilokok kökeninde üç farklı yöntemle slime üretimi araştırılmıştır. Kullanılan üç farklı yöntemle de koagülaz pozitif stafilokok kökenlerinin hiç birisinde slime üretimi saptanamamıştır. Fakat, Çek Cumhuriyeti' nden bildirilen ve kan kültürü izolatlarında slime üretiminin incelendiği çalışmada *S. aureus* kökenlerinde % 56.2' lik oranla slime üretimi saptanmıştır (Votava ve Woznicova, 1993). Nayak ve Satpathy (2000) slime üretimi için, bakteriyel keratitli ve sağlıklı gözlerden izole edilen 50 kökeni incelemişler, slime üretimini araştırmak için Christensen ve arkadaşları tarafından belirtilen yöntemlerden yararlanmışlardır; inceledikleri 50 kökenin 11' i (%22) slime pozitif çıkmıştır. Jones ve ark., (1992)

kandan izole edilen 251 stafilokok suşundan Christensen yöntemiyle % 46' sının slime pozitif olduğunu saptamışlardır.

Yıldırım ve arkadaşları (2008) çeşitli kaynaklardan izole edilen 90 koagülaz negatif stafilokok suşundan 76' sını slime pozitif, 14' ünü ise slime negatif olarak belirlemişlerdir. Slime pozitif suşların, slime negatif suşlara göre oksasiline daha dirençli olduğu belirlenmiştir ($P > 0,05$). Slime pozitif ve negatif suşların penisilin, eritromisin, trimetoprim sülfametoksazol ve tetrasikline direnç gösterme oranı birbirine yakın bulunmuş olup anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). İstatistiksel sonuçlara göre; stafilokok suşlarının en çok teikoplanin ve vankomisine duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Tüm stafilokok suşlarının en çok direnç gösterdiği antibiyotikler; oksasilin, penisilin ve eritromisin olarak saptanmıştır. Güçlü slime üretiminin antibiyotiklerin bakteriye olan difüzyonunu engelleyen bir bariyer olduğu gözlenmiştir.

Boussard ve arkadaşlarının (1993) çalışmalarında, slime negatif suşların test edilen bütün antibiyotiklere karşı duyarlı olduğu saptanırken, slime pozitif suşların en az yedi antibiyotiğe slime negatif olanlardan daha dirençli oldukları görülmüştür. Souli ve arkadaşları (1998) KNS' ların ürettiği slime'ın glikopeptid antibiyotiklerin etkinliklerini azalttığı, rifampisin, klindamisin ve makrolidlerin aktivitesinde değişiklik yaratmadığını bulmuşlardır. Souli ve arkadaşları (1998) biyofilm üreten bakterilerin antibiyotiklere karşı azalmış olan hassasiyetlerinin nedeninin tam olarak bilinmemesine rağmen, biyofilmin antimikrobiyal ajanlara karşı bir difüzyon bariyeri oluşturduğunu ve düşük üreme hızı ve bu hücrelerin atipik fenotipine bağlı olarak, bakterilerin değişen fizyolojisinin antibiyotik direncini arttırdığını ileri sürmektedirler.

Ersoy (2002) yaptığı çalışmada , çalışılan etken kökenler içinde 45 *S. aureus* suşunun 11 (% 24,4)' inde, 60 *S. epidermidis* suşunun 25 (41,7)' inde, 6 *S. haemolyticus* kökeninin 2 (% 33,3)' sinde, 12 *S. hominis* kökeninin 2 (% 16,7)'sinde, 8 *S. simulans* kökeninin 2 (% 25)' inde, slime üretimini pozitif bulurken, *S. auricularis*, *S. warnerri*, *S. wapitis* ve *S. saprophyticus* kökenlerinde slime

üretimini negatif bulmuş olup, slime üretimini en yüksek % 41,7' lik oranla *S. epidermidis* kökenlerinde saptamıştır. Slime üreten KNS' larda, gentamisin ve rifampisin hariç, çalışılan diğer antibiyotiklere karşı, daha yüksek direnç oranları saptanmıştır. Antibiyotikler tek tek ele alındığında, slime üreten KNS' larda siprofloksasin ve ofloksasine karşı olan direnç oranları, slime üretmeyen KNS' lara karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bulunmuştur. Diğer antibiyotiklere karşı olan direnç, slime üreten grupta yüksek bulunsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Slime üreten ve üretmeyen KNS' ların çoklu antibiyotik dirençleri karşılaştırıldığında, slime üreten grupta % 90 bulunan çoklu antibiyotik direnci slime üretmeyen grupta % 67,6 bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,027$).

KNS' larda metisilin direncini Özgüneş ve ark. (2000) % 82, Drozenova ve Petras (2000) % 63, Ay ve arkadaşları (2002) % 49 olarak saptamışlardır. Drozenova ve Petras (2000) slime oluşturan örneklerde çoklu direnç saptadıklarını, antibiyotik direncinin slime oluşumu ile arttırdığını bildirmişlerdir. Ay ve arkadaşları (2002) yaptıkları çalışmada slime oluşturan suşların metisilin, sefazolin, gentamisin, klindamisin ve siprofloksasine göre daha dirençli olduğunu belirlemişlerdir. Slime oluşturan KNS' larda çoklu antibiyotik direncinin saptanmasının, bu etkenlerin tedavide sorun oluşturmaya devam edeceğini düşünmektedirler.

Arabacı ve Oldacay'ın (2008) yaptıkları çalışmada burun kültüründen izole edilen toplam 94 stafilokok kökeninin 84' ü *S. aureus*, 10' u koagülaz negatif stafilokok olarak belirlenmiştir. Toplam 94 kökenin slime yapımı sırasıyla *S. aureus*' larda % 40,4, KNS' larda % 40 olarak saptanmıştır. Slime pozitifliği metisilin hassas *S. aureus* grubunda %24,4 iken, metisilin dirençli grupta % 51,4 şeklindedir. Metisilin dirençli grupta slime pozitifliği daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,07$).

Demirci ve arkadaşları (1997) hastalık etkeni ve kontaminant olarak değerlendirilen suşlarla yapılan çalışmalarında, hastalık etkeni olarak değerlendirilenlerde % 29,6 ile % 85 arasında slime pozitifliği saptarken,

kontaminant olarak izole edilen suşlarda da % 10,3 ile % 61 arasında pozitif değerler elde etmişlerdir. Çalışmalarında gentamisin direnci slime pozitiflerde % 94 ve slime negatiflerde % 22 olarak değerlendirilmiştir ($p < 0,001$). Diğer antibiyotiklerin çoğunda slime pozitiflerde daha yüksek direnç görülmesine karşın bunlar istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Bizim çalışmamızda toplam 100 adet stafilokok suşundan 58' i KNS, 42' si *S. aureus* olarak saptandı. Bunlardan 37 (% 37) tanesi slime pozitif, 63 (% 63) tanesi slime negatif olarak belirlendi. Nayak ve arkadaşları (2000) inceledikleri 50 stafilokok kökeninden 11'ini (% 22), Jones ve arkadaşları (1992) kandan izole edilen 251 stafilokok suşundan % 46' sını, Votava ve Woznicova (2000) kandan izole edilen 212 kökenin % 13' ünü, Yıldırım ve arkadaşları (2008) çeşitli kaynaklardan izole edilen 90 koagülaz negatif stafilokok suşundan 76' sını slime pozitif olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda slime pozitif ve negatif suşların penisilin ve ampiciline direnç gösterme yüzdeleri birbirine yakın bulunmuştur. Bu bakımdan Yıldırım ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmayla sonuçlarımız paralellik göstermektedir. Souli ve arkadaşları (1998) KNS' ların ürettiği slime'ın glikopeptid antibiyotiklerin etkinliklerini azalttığı, rifampisin ve klindamisin aktivitesinde değişiklik yaratmadığını ileri sürmüşlerdir. Ersoy' un (2002) yaptığı çalışmada slime üreten KNS' larda, rifampisin hariç çalışılan diğer antibiyotiklere karşı, daha yüksek direnç oranları saptanmıştır. Oysa bizim çalışmamızda gerek KNS gerekse *S. aureus* slime pozitiflerde rifampisin ve klindamisin direnci daha yüksek bulundu (Tablo 4). Bu bakımdan çalışmamız Ay ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda oksasilin direnci slime pozitif suşlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu bakımdan Arabacı ve Oldacay' ın (2008) çalışmalarıyla sonucumuz paralellik göstermektedir. En yüksek Oksasilin direnci Slime pozitif KNS' larda (% 94,11) saptanmıştır.

Çalışmamızda ampisilin, penisilin, siprofloksasin, ofloksasin, eritromisin, oksasilin, sefazolin, SXT ve rifampisin direnci slime pozitiflerde negatiflere oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler Ay ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları çalışmayla paralellik göstermektedir. Gentamisin, klindamisin ve tetrasikline slime pozitiflerde daha yüksek direnç yüzdeleri bulunmalarına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda sulbaktam ampisiline slime pozitif ve negatif *S. aureus*' ların gösterdiği direnç benzerken, slime pozitif KNS' larda slime negatiflere oranla daha az direnç saptanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 2011 yılında Özel Lokman Hekim Hastanesi ve Etlik İhtisas Hastane'sinden alınan 100 adet Stafilokok bakterisinden 58 'i KNS, 42' si *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. İncelenen toplam 58 KNS suşunun 17' sinin slime pozitif ve 42 *S. aureus* suşunun ise 20' sinin slime pozitif olduğu belirlendi Slime üretimini saptamak için; kısa sürede sonuç vermesi, pratik olması ve slime yöntemini saptamak için kullanılan yöntemler arasında anlamlı bir fark bulunmadığından dolayı Kongo kırmızılı agar yönteminden yararlanıldı.

Günümüze kadar Stafilokokların antibiyotiklere direnci giderek artmaktadır. Klinik olarak antibiyotiklerin bilinçsiz kullanılmaları ile patojenik biyofilm organizmalarının neden olduğu enfeksiyonların arttırıcı özellik göstereceği kaçınılmazdır. Biyofilmden kaynaklanan sorunların önlenmesi için ; klinik sistemler ve ekipmanlarda biyofilm oluşumunu önlemek için biyositlerin biyodispersanlar, biyosüpfaktanlar gibi çeşitli antibiyofilm maddelerle birlikte uygulanması gerekir. Gerek klinik gerek diğer biyofilmlerin oluşumunu engellemek amacıyla bugün yeni bir yaklaşım olan QS moleküllerinin üretiminin önlenmesi üzerinde durmak gerekir.Slime tabakasının yapışkanımsı jel özelliğinin giderilmesi için enzimlerin şelatlayıcı maddelerle kombinasyonu biyofilmlerle mücadeleyi daha etkin kılacaktır.

ÖZET

Çeşitli Kaynaklardan İzole Edilen Stafilocok İzolatlarında Slime Oluşumu Ve Antibiyotik Direnci Arasındaki İlişki

Stafilokoklar, hastane ve toplum kökenli enfeksiyonların en önemli etkenlerindendir. Önceleri sadece *S. aureus* hastane enfeksiyonu etkeni olarak kabul edilirken, günümüzde artık KNS' lerin de önemi artmaya başlamıştır.

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının slime oluşturması ve bunların antibiyotiklere direnci arasındaki ilişki araştırıldı. 2011 yılında Özel Lokman Hekim Hatanesi ve Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastane'sinden alınan 100 adet Stafilocok bakterisinden 58 'i KNS, 42' si *S. aureus* olarak tanımlandı. Bakterilerin slime oluşturmaları CRA yöntemi ile saptandı. İncelenen toplam 58 KNS suşunun 17' si (% 29,3) slime pozitif ve 42 *S. aureus* suşunun ise 20' si (% 47,6) slime pozitif olarak tanımlandı. Slime pozitif olan bakterilerin 14' ü (% 33,3) kan, 4' ü (% 28,5) yara, 5' i (29,4) idrar, 9' u (% 45) kulak, 2' si (100) trakeal, 2' si (100) balgam, 1' i (100) eklem sıvısı' ndan izole edildi. Slime pozitif ve negatif bakterilerin antibiyotiklere direnci Kirby- Bauer disk difüzyon tekniği ile araştırıldı. Buna göre; çalışmamızda oksasilin direnci slime pozitif suşlarda daha yüksek bulunmuş olup, en yüksek oksasilin direnci Slime pozitif KNS' larda (% 94,11) saptanmıştır. Siprofloksasin, ofloksasin, eritromisin, ampisilin, penisilin, sefazolin, oksasilin ve rifampisin direnci slime pozitiflerde negatiflere oranla daha yüksek bulunmuştur. Sulbaktam ampisiline slime pozitif ve negatif *S. aureus* ' ların gösterdiği direnç benzerken, slime pozitif KNS' larda slime negatiflere oranla daha az direnç saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Antibiyotik direnci, KNS, *S. aureus*, slime üretimi, slime yapısı

SUMMARY

The Relation Between Antibiotic Resistance And Slime Production Of Staphylococcus Species Isolated From Various Sources

Staphylococci are among the most important agents for hospital and community- acquired infections. While, *S. aureus* was accepted as the only agent for hospital- acquired infections in the past, nowadays, importance of CNS have been begun to increase.

In this study, we analysed the slime formation capability and effects of antibiotic on slime forming Staphylococci isolated from various clinical specimens. In our study, a total of 100 strains were taken The Lokman Hekim Hospital and Etlik İhtisas Pedagogy and Research Hospital in 2011 year. These strains are 58 CNS and 42 *S. aureus*. We determine slime forming strains of Staphylococci with CRA method. Total of 58 CNS strains 17 (% 29,3) slime positive, 42 *S. aureus* strains 20 (% 47,6) slime positive were determined. Of slime positive strains were isolated from 14 (% 33,3) blood, 4 (% 28,5) injury, 5 (% 29,4) urine, 9 (% 45) ear, 2 (% 100) trachea, 2 (100) sputum, 1 (% 100) joint liquid. Slime positive and negative strains were researched to antibiotic resistant with Kirby- Bauer method. According to, in this study at slime positive strains oxacilin resistance are higher than slime negative strains. The most oxacilin resistance is at slime positive CNS (% 94,11). Ciprofloxacin, ofloxacin, eritromicin, ampicilin, penicilin, cefazolin, oxacilin, rifampicin resistance at slime positive strains are higher. At slime positive and negative *S. aureus* strains resistance sulbactam ampicilin are similar but at slime positive CNS strains are lower than slime negative CNS.

Key Words: Antibiotic resistance, KNS, *S. aureus*, slime produced, slime form

KAYNAKLAR

- AKPOLAT, N.H. (2000) Staphylococcus epidermidis suşlarının slaym oluşturmada Mg, Ca, EDTA ve Ph' ın etkileri. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. (Doktora Tezi) 1- 39
- ALTUN, H.U., ŞENER, B. (2008) Biyofilm infeksiyonları ve antibiyotik direnci. *Hacettepe Tıp Dergi.* **39**: 82- 88
- AMORENA, B., GRACIA, E., MONZON, M., LEIVA, J., OTEIZA, C., PEREZ, M., ALABART, J.L., HERNANDEZ- YAGO, J. (1999) Antibiotic susceptibility assay for *Staphylococcus aureus* in biofilms developed in vitro. *J Antimicrob Chemother.* **44(1)**: 43- 55
- ARABACI, F.E. , OLDACAY, M. (2008) Sağlık çalışanlarının burun kültürlerinden izole edilen stafilocoklarda metisilin direnci ve slime yapımı pozitifliği. *İnfeksiyon Dergisi.* **22(3)**: 165- 168
- ARCHER, G.L. (1998) *Staphylococcus aureus* : a well- armed pathogen. *Clin Infect Dis.* **26(5)**: 1179- 1181
- AY, S., TEKEREKOĞLU, M.S., BAYRAKTAR, M., ABUT, L., DUMAN, B. (2002) Klinik örneklerden izole edilen koagülaz negatif stafilocok türlerinde ‘ slime’ oluşumu ve antibakteriyellere duyarlılığı. *Ankem Dergi.* **16(1)**: 40- 43
- BALABAN, N. (2008) Klinik materyallerden izole edilen stafilocoklarda makrolid, linkozamid, ve streptogramin B direnci sıklığının disk yaklaşırma testi ve moleküler yöntemler kullanılarak araştırılması. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. (Doktora Tezi) 1- 130
- BATIKULU, S. (2006) Çeşitli klinik materyallerden izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direnci ve E- test ile Vankomisin MIC değerlerinin araştırılması. (Uzmanlık Tezi) 1- 50
- BİLGEHAN, H. (2009) *Klinik Mikrobiyoloji Tanı.* 5. Baskı, Basım yeri İzmir, sayfa: 1-753
- BOUSSARD, P., PITHSY, A., DEVLEESCHOUWER, M.J. (1993) Relationship between slime production antibiotic sensitivity and the phagetype of coagulase negative staphylococci. *J Clin Pharm Ther.* **18**: 271-274
- BOTHWELL, M.R., SMITH, A.L., PHILIPS, T. (2003) Recalcitrant otorrhea due to *Pseudomonas* biofilm. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **129**: 599- 560
- BOZCA, B., COŞKUNER, A., AVCI, M., BİÇER, K.Ç., ÖZGENÇ, O. (2008) Stafilocoklarda metisiline direnç oranları. *Ankem Dergi.* **22(1)**: 20-22
- CARPENTIER, B., CERF, O. (1993) Biofilms and their consequences with particular reference to hygiene in the food industry. *J Appl Bacteriol.* **75**: 499- 511
- CHO, J.K., JIN, S., CUI, J., YOON, T.R., RYU, P.Y. (2008) Effects of biofilm formation on the antimicrobial susceptibility of *S. aureus*. *J Bacteriol Virol.* **38(4)**: 197- 205
- COSTERTON, J.W., STEWART, P.S., GREENBERG, E.P. (1999) Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* **284**: 5427- 5433
- DEMİR, C. (2008) Subklinik mastitisli sığır sütlerinden izole edilen *Staphylococcus* izolatlarında biyofilm üretiminin araştırılması. Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. (Yüksek Lisans Tezi) 1- 54
- DEMİRCİ, M., YORGANCIGİL, B., DEMİR, İ. (1997) Koagülaz negatif stafilocoklarda slime faktörü pozitifliği ve antibiyotik direnci. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* **4(1)**: 27- 30
- DERBENTLİ, Ş. (2005) Bakterilerin antibiyotik direncinin Türkiye’ de bölgelere göre dağılımı: 2003- 2004 Türkiye Haritası. *Ankem Dergi.* **19(2)**: 53- 77
- DOMENICO, P., BALDASSARI, L., SCHOCH, P.E., KAEHLER, K., SASATSU, M., CUNHA, B.A. (2001) Activities of bismuth thiols against *Staphylococci* and *Staphylococcal* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* **45**: 1417- 1421

- DONABEDIAN, H. (2003) Quorum sensing and its relevance to infections diases. *J Infection*. **46**: 207- 214
- DONLAN, R.M. (2002) Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. **8**: 881- 890
- DONLAN, R.M., COSTERTON, J.W. (2002) Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. **15**: 167- 193
- DROZENOVA, J., PETRAS, P. (2000) Characteristics of coagulase negative staphylococci isolated from haemocultures. *Epidemiol Microbiol Immunol*. **49(2)**: 51- 58
- DUBLIN, G. (2002) Extracellular proteases of *Staphylococcus spp.* *Biol Chem*. **383(7-8)**: 1075- 1086
- DÜNDAR, D., SÖNMEZ TAMER, G. (2009) Klinik örneklerden izole edilen *staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları: üç yıllık değerlendirme. *Ankem Dergi*. **23(1)**: 8- 12
- EKŞİ, F., GAYYURHAN, E.D., BAYRAM, A. (2008) Gaziantep Üniversitesi hastanesinde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları. *Ankem Dergi*. **22(4)**: 203- 208
- ELDER, M.J., STAPLETON, F., EVANS, E., DART, J.K. (1995) Biofilm- related infections in ophthalmology. *Eye*. **9**: 102- 109
- ERSOY, U. (2002) Kan kültürlerinden izole edilen stafilocok kökenlerinin slime üretimi ve bunun antibiyotik direnci ile ilişkisi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. (Uzmanlık Tezi) 1- 43
- FLEMMING, K., KLINGENBERG, C., CAVANAGH, J.P., SLETTENG, M., STENSEN, W., SVENDSEN, J.S., FLAEGSTAD, T. (2009) High in vitro antimicrobial activity of synthetic antimicrobial peptidomimetics against staphylococcal biofilms. *J Antimicrobiol Chemotherapy*. **63**: 136- 145
- FLUIT, A.C., SCHMITZ, F.J, Euroapen Sentry Participant Group, VERHOEF, J. (2001) Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbio Infect Dis*. **20**: 188- 191
- GORDON, R.V., LOWLY, F.R. (2008) Pathogenesis of methicilin consistent *S. aureus* infection. *Clinical Infectious Diseases*. **46(5)**: 350- 359
- GÜNEŞ, H. (2008) Metisiline dirençli stafilocoklarda glikopeptid antibiyotiklere duyarlılık durumunun araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. (Uzmanlık Tezi) 1- 45
- JONES, S.J.W., SCOTT, R.J.D., MORGAN, J., PETHER, J.V.S. (1992) A study of coagulase negative staphylococci with reference to ‘slime’ adherence, antibiotic resistance patterns and clinical significance. *J Hosp Infect*. **22**: 217- 2
- KAYSER, F.H., BIENZ, K.A., ECKERT, J., ZINKERNAGEL, R.M. (2002) *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 9. Baskı, sayfa: 1-669
- LOWY, F.D. (1998) *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. **339**: 520- 532
- MCDOWELL, A., PATRICK, S. (2005) Evaluation of nonculture methods for the detection of prosthetic hip biofilms. *Clin Orthop Rel Researh*. **437**: 74- 82
- MELCHIOR, M.B., GREMMELS, F., GAASTRA, W. (2006) Comparative assesment of the antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis in biofilm versus planktonic culture. *J Vet Med B*. **53**: 326- 332
- MIEDZOBRODZKI, J., KASZYCKI, P., BIALECKA, A., KASPROWICZ, A. (2002) Proteolytic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the colonized skin of patients with acute- phase atopic dermatitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **21**: 269- 276
- NAYAK, N., SATPATHY, G. (2000) Slime production as a virulence factor in *Staphylococcus epidermidis* isolated from bacterial keratitis. *Indian J Med Res*. **111**: 6- 9
- NOURIZADEH, E., SULTAN, N. (1993) Koagülaz negatif stafilocoklarda slime faktör yapısının çeşitli yöntemlerle gösterilmesi. *İnfeksiyon Dergi*. **7(1- 2)**: 31- 34

- ÖKSÜZ, L., GÜRLER, N. (2009) Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in- vitro duyarlılık sonuçları. *Ankem Dergi*. **23(2)**: 71- 77
- ÖZGÜNEŞ, YILDIRIM, D., ÇOLAK, H., DURMAZ, G., USLUER, G., AKGÜN, Y. (2000) Koagülaz negatif stafilokokların patojenitesi ve antibiyotik duyarlılığı ile slime pozitifliği arasındaki ilişki. *Hastane Enfeksiyon Dergi*. **4**: 106- 111
- ÖZTÜRK, B.Ş., SAKARYA, S., ÖNCÜ, S., ERTUĞRUL, M.B. (2008) Biyofilmler ve yabancı cisim infeksiyonları. *Klinik Dergi*. **21(3)**: 79- 86
- POST, J.C., STOODLEY, P., HALL- STOODLEY, L., EHRLICH, G.D. (2004) The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Otolaryngologic Head Neck Surg*. **12(3)**: 185- 190
- RAFFA, R.B., IANNUZZO, J.R., LEVINE, D.R., SAEID, K.K., SCHWARTZ, R.C., SUCIC, N.T., TERLECKYJ, O.D., YOUNG, J.M. (2005) Bacterial communication ('Quorum Sensing') via ligands and receptor: a novel pharmacologic target for the design of antibiotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. **312**: 417- 423
- REDFIELD, R. (2002) Is quorum sensing a side effect of diffusion sensing? *Trends Microbiol*. **10**: 365- 370
- RESCH, A., ROSENSTEIN, R., NERZ, C., GOTZ, F. (2005) Differential gene expression profiling of *Staphylococcus aureus* cultivated under biofilm and planktonic conditions. *Appl Environ Microbiol*. **71(5)**: 2663- 2676
- SAKARYA, S. (2005) Biyofilm yapısı ve infeksiyon hastalıklarının virülans ve tedavisindeki rolü. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın. 01. 11. 2005
- SARAÇLI, M.A. (2006) 'Quorum sensing': mikroorganizmalar iletişim mi kuruyor? *Gülhane Tıp Dergi*. **48**: 244- 250
- SCHIERHOLZ, J.M., BEUTH, J. (2001) Implant infections: a haven for opportunistic bacteria. *J Hosp Infect*. **49 (2)**: 87- 93
- SMITH, A.L., (1969) *Principles of Microbiology*. Sixth edition, Place of printing United States of America, Chapter 18, p: 289.
- SOULI, M., GIAMARELLOU, H. (1998) Effects of slime produced by clinical isolates of coagulase negative staphylococci on activities of various antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. **156(4)**: 543- 547
- STEINBERG, J.P., CLARK, C.C., HACKMAN, B.O. (1996) Nosocomial and community acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. *Clin Infect Dis*. **23(2)**: 255- 259
- STEWART, P.S. (2002) Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Int J Med Microbiol*. **292**: 107- 113
- SÜMERKAN, B. (2009) Gram pozitif bakterilerde yorumlu antibiyogram. *Ankem Dergi*. **23(2)**: 182- 187
- ŞAHİN, R. (2007) *Staphylococcus aureus* suşlarında biyofilm üretimi, biyofilm pozitif ve negatif suşların genotipik ve fenotipik karakterlerinin karşılaştırılması. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. (Uzmanlık Tezi) 1- 71
- TÜNGER, A., ÇAVUŞOĞLU, C., KORKMAZ, M. (2005) *Mikrobiyoloji*. 4. Baskı, Basım yeri İzmir, sayfa: 1-631
- VOTAVA, M., WOZNICOVA, V. (2000) Production of slime by staphylococcal isolates from blood cultures. *Cent Eur J Public Health*. **8(1)**: 18- 2
- Web sitesi: Erişim: [http:// www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl), Erişim Tarihi: 15/01/2012
- Web sitesi: Erişim: [http:// www.megap.meb.gov.tr](http://www.megap.meb.gov.tr), Erişim Tarihi: 15/01/201
- Web sitesi: Erişim: [http:// www.samaritanid.com](http://www.samaritanid.com), Erişim Tarihi: 12/02/2012
- YILDIRIM, N., SEZEN, Y., ARDIÇ, N., İLERİ, Ç. (2008) Farklı klinik örneklerden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların slime faktör üretimlerinin ve bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Enfeksiyon Dergi*. **22(4)**: 209- 214

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı: Tuğba

Soyadı: Tetik

Doğum yeri ve tarihi: Ankara, 1984

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: tubaaluc8@hotmail.com, 0505 796 76 52

Eğitim Bilgileri

Yüksek Lisans: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Bölümü(2009-2012) (Tez konusu: Çeşitli kaynaklardan izole edilen Stafilokok izolatlarında slime oluşumu ve antibiyotik direnci arasındaki ilişki).

Lisans: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü (2002-2006)

Lise: Fatih Sultan Mehmet Süper Lisesi (1998-2002)

Mesleki Deneyim

1.Biyotem Medikal A.Ş / Satış sorumlusu (2006- 2008)

Bilimsel Etkinlikler

1.Ankara Üniv. Eczacılık Fakültesi / 'Nanoteknoloji' semineri (2011)

2.Eleventh Congress of the International Federation of infection Control (IFIC) /October 12- 15, 2011 /Venice, Italy / 'Antimicrobial activitiy of chitosan coated urinary catheter against urinary *Esherichia coli* isolates.' (Poster çalışması)