

**T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL VE ENDÜSTRİYEL MİKROBİYOLOJİ BİLİM DALI**

**İZMİR İLİ VE ÇEVRESİNDEKİ GIDA FİRMALARINDA ÇALIŞAN GIDA
ELLEYİCİLERİNDE NAZAL *Staphylococcus aureus* TAŞIYICILIĞI VE
ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI**

Ecem YIKILMAZSOY

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Fulya OCAK**



MANİSA-2019

TAAHHÜTNAME

Bu tezin Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde, akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Ecem YIKILMAZSOY



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLO DİZİNİ.....	V
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Sınıflandırma.....	4
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Stafilokokların Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	5
2.5. Stafilokokların Genomik Yapısı	7
2.6. Stafilokoklarda Virülans ve Patojenite	7
2.6.1. Kapsül ve Slime Tabakası	8
2.6.2. Hücre Çeperi.....	8
2.6.3. Stafilokok Toksinleri.....	9
2.6.3.1. Sitotoksinler	10
2.6.3.2. Eksfoliyatif Toksinler	10
2.6.3.3. Toksik Şok Sendrom Toksini – 1 (TSST – 1).....	11
2.6.3.4. Enterotoksinler	11
2.6.4. Stafilokok Enzimleri	12
2.6.4.1. Katalaz	12
2.6.4.2. Koagülaz	12
2.6.4.3. Lipaz	13
2.6.4.4. Hiyalüronidaz	13
2.6.4.2. Stafilokinaz (Fibrinolizin).....	13
2.6.4.3. Deoksiribonükleaz (DNAz)	13
2.6.4.4. Penisilinaz (β – Laktamaz)	13
2.7. Stafilokokların İdentifikasyonu	14
2.7.1. Katalaz Testi	14
2.7.2. Koagülaz Testi	14
2.7.3. Lateks Aglütinasyon Testi.....	15
2.7.4. Deoksiribonükleaz (DNAaz) Testi.....	15
2.7.5. Mannitol Fermentasyon Testi	15
2.8. Stafilokok Enfeksiyonları	16
2.8.1. Cilt Enfeksiyonları	16
2.8.2. Organ Enfeksiyonları	17
2.8.3. Bakteriyemi ve Endokardit.....	17
2.8.4. Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu (SSSS).....	17
2.8.5. Toksik Şok Sendromu	17

2.8.6. Stafilocokal Gıda Zehirlenmeleri	18
2.9. Stafilocoklarda Antibiyotik Direnci.....	18
2.9.1 Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	19
2.10. Stafilocokal Gıda Zehirlenmelerinden Korunmanın Yolları	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	22
3.1. Materyal	22
3.1.1.Kullanılan Besiyerleri	22
3.1.2.Kullanılan Boyalar ve Ayraçlar	22
3.1.2.1. Gram Boyama Seti	22
3.1.2.2. Katalaz Testi	22
3.1.2.3. Koagülaz Testi	23
3.1.2.4. Lateks Aglutünasyon Testi	23
3.1.2.5. Antibiyotik Diskleri.....	23
3.2. Yöntem.....	23
3.2.1. Bakteri İzolasyonu ve Örneklerin Toplanması	23
3.2.2. İdentifikasyon	24
3.2.2.1. %5 Koyun Kanlı Columbia Agar	24
3.2.2.2. Mannitol Salt Agar (Mannitol Fermantasyon Testi)	24
3.2.2.3. Katalaz Testi	25
3.2.2.4. Koagülaz Testi	25
3.2.2.5. Lateks Aglutünasyon Testi	26
3.2.3. Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CLSI	The Clinical & Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point (Tehlike Analizleri ve Kritik Kontrol Noktaları)
HK - MRSA	Hastane Kaynaklı Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi)
ISO	International Organization for Standardization (Uluslararası Standartlar Teşkilatı)
MHA	Mueller Hinton Agar
MLST	Multi Locus Sequence Typing (Çoklu Lokus Dizilim Analizi)
MRSA	Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSA	Mannitol Salt Agar
NCBI	National Center for Biotechnology Information (Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi)
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PFGE	Pulsed Field Gel Electrophoresis (Darbeli Alan Jel Elektroforezi)
PVL	Panton Valentin Lökosidin
SSSS	Staphylococcal Skin Scalded Sendrom (Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu)
TK - MRSA	Toplum Kaynaklı Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
TSS	Toksik Şok Sendromu
TSST-1	Toksik Şok Sendromu Toksini
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> ' un ışık mikroskopundaki görüntüsü	6
Şekil 2.2. <i>S.aureus</i> hücre çeperi yapısı	8
Şekil 3.1. Stuart besiyerli transport kültür swapları	24
Şekil 3.2. Katalaz testinin pozitif sonucu olarak oluşan hava kabarcıkları	25
Şekil 3.3. Tüp koagülaz testi sonucunda oluşan pıhtılaşma	26
Şekil 3.4. Lateks aglütinasyon test kiti örneği	27
Şekil 3.5. Lateks aglütinasyon testi sonucunda oluşan kümeleşme	27
Şekil 3.6. Antibiyotik duyarlılık testi için kullanılan antibiyogram diskleri	28
Şekil 4.1. %5 Koyun kanlı agarda beta hemoliz yapan <i>S.aureus</i> kolonileri	29
Şekil 4.2. Mannitol Salt Agar 'da laktik asit üretimi sonrası oluşan renk değişikliği	30
Şekil 4.3. Mueller Hinton Agar' da antibiyogram sonucu	31
Şekil 4.4. Antibiyotik duyarlılık ve direnç oranları	31

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. <i>S.aureus</i> 'un biyokimyasal özellikleri	7
Tablo 4.1. Firmalara göre toplanan örnek sayıları	30
Tablo 4.2. Antibiyotik duyarlılık yüzdeleri	32



TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bana destek olan, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fulya OCAK' a, yüksek lisans eğitimim sırasında her türlü imkan ve desteği veren Dr. Okan Günel ve tüm Asklepion Dokuz Eylül Laboratuvarı çalışanlarına, tüm hayatım boyunca beni destekleyen, hep yanımda olan, varlıkları ile gurur ve mutluluk duyduğum aileme yürekten teşekkür ederim.

Ecem YIKILMAZSOY
Manisa, 2019



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İzmir İli ve Çevresindeki Gıda Firmalarında Çalışan Gıda Elleyicilerinde Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması

Ecem YIKILMAZSOY

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Fulya OCAK

Staphylococcus aureus, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli etkenlerindendir. Tüm dünyada *Staphylococcus aureus*' un nazal taşıyıcılığı giderek artan oranda rapor edilmektedir. Gıda ile ilgili işlerde çalışan kişilerdeki nazal stafilokok taşıyıcılığı ile stafilokokal gıda zehirlenmeleri arasında belirgin bir korelasyon olduğu açıktır. Gıda çalışanlarındaki taşıyıcılığın belirlenmesi; suşların yayılımının önlenerek salgıların azaltılmasında etkili olmaktadır. Bu çalışmadaki amaç; İzmir ili ve çevresindeki gıda firmalarında çalışan gıda çalışanlarının *Staphylococcus aureus* yönünden burun kolonizasyonunun prevalansını saptamak ve fenotipik olarak tanımlamaktır.

Çalışma kapsamında İzmir ili ve çevresinde farklı gıda firmalarında çalışan gıda elleyicilerinin, periyodik sağlık muayeneleri sırasında, burun mukozalarından sürüntü örnekleri alınarak *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı saptanmıştır. Şüpheli bulunan kolonilere konvansiyonel (fenotipik) tanılama tekniklerinden katalaz testi, koagülaz testi, lateks aglütinasyon testi ve mannitol fermentasyon testi uygulanmıştır. Yürütülen bu çalışma kapsamında toplam 391 kişiden burun kültürü örnekleri alınmış ve 54 kişide (%13,8) *S.aureus* izole edilmiştir. *S. aureus* olarak tanımlanan suşlar içerisinde en fazla direnç sırasıyla ampisilin, penisilin ve oksasilinde tespit edilmiştir. En duyarlı antibiyotik ise siprofloksasin olarak tespit edilmiştir.

Sağlıklı taşıyıcılar toplumda *S.aureus*' un yayılımında önemli rol oynarlar. Gıda üretim-tüketim zincirindeki bulaşma riskinin azaltılması ve besin kaynaklı hastalıkların önlenmesinde, gıda çalışanlarının periyodik sağlık kontrollerinden geçirilerek taşıyıcılığın belirlenmesi en etkili yollardan biridir.

Anahtar Kelimeler: *S. aureus*, nazal taşıyıcılık, gıda çalışanları, identifikasyon.

2019, 44 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

Investigation of Nasal *Staphylococcus aureus* Carriage in Food Staff Working in Food Companies in and around İzmir Province

Ecem YIKILMAZOY

**Manisa Celal Bayar University
Graduate School of Applied and Natural Sciences
Department of Biology**

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Fulya OCAK

Staphylococcus aureus is one of the most important cause of community and hospital-acquired infections. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is increasingly reported all over the world. It is obvious that there is a clear correlation between nasal staphylococcal carriage and staphylococcal food poisoning in people working in food related jobs. For this reason, determining the carriage of food workers is effective in reducing outbreaks by preventing the spread of strains. The purpose of this study is; to determine the prevalence and phenotypically identify the nasal colonization of *Staphylococcus aureus* of food staff working in food companies in and around İzmir province.

Staphylococcus aureus carriage was determined by taking swab samples from nasal mucosa during periodical health examinations of food staff working in different food companies in İzmir province and its vicinity. From conventional (phenotypic) detection techniques catalase test, coagulase test, latex agglutination test and mannitol fermentation test were applied on the suspected colonies. Within the scope of this study; nasal culture samples were collected from 391 individuals and *S.aureus* was isolated in 54 people (%13,8). Among the strains identified as *S.aureus*, the highest resistance was detected in ampicillin, penicillin and oxacillin, respectively. Ciprofloxacin has been identified as the most susceptible antibiotic.

Decreasing the risk of contamination in the food production-consumption chain and determining the carriage by passing the periodical health examinations of food workers is one of the most effective ways to prevent foodborne diseases.

Keywords: *S. aureus*, nasal carriage, food workers, identification.

2019, 44 pages

1. GİRİŞ

İnsanoğlunun temel ihtiyacı olan beslenme; büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması amacıyla çeşitli gıdaların tüketilmesi olarak tanımlanmaktadır [1]. Bu gereksinimin gıdalardan karşılanması güvenli ve sağlıklı gıda üretimi ve tüketiminden geçmektedir [2]. Tüm dünyada, gıda kaynaklı hastalıklar, sürekli artma eğilimi gösteren, önemli toplum sağlığı sorunları arasında gösterilmektedir [3]. Gıdaların sebep olduğu bu hastalıklar; gıda kaynaklı enfeksiyonlar ve mikrobiyal intoksikasyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır [4]. Gıda güvenliği, güvenilir ve sağlıklı gıda üretimi için gıdaların üretimi, taşınması, depolanması, dağıtımı ve tüketimi aşamalarında gerekli kurallara uyulması ve önlemlerin alınmasıdır [2]. Gıda güvenliği, Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2008-2013 yılları arasındaki, 13 hedefinden biri olarak gösterilen dünya çapında önemli bir konudur [5]. Gelişmekte olan ülkelerde, gıda güvenlik sistemleri yeterli olmadığından, gıda kaynaklı hastalıklar daha az raporlanmaktadır [6]. Bu ülkelerde her yıl toplumun %25 ile 30'u gıda kaynaklı bir hastalığa yakalanmaktadır [7].

Yapılan çalışmalarda, gıdalara bağlı olarak oluşan 200'den fazla hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıkların kaynağını bakteriler başta olmak üzere virüsler ve parazitler oluşturmaktadır [8] Gıda kaynaklı enfeksiyonlar geniş alanlara yayılmayan, tek bir vaka olarak görülebildiği gibi kontamine gıdadan kaynaklanan, birden fazla kişinin etkilendiği bir salgın şeklinde de ortaya çıkabilir [9]. *Staphylococcus aureus* günümüzde hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların en çok rastlanan etkenlerinden biridir. Başta insan deri ve mukozaları olmak üzere vücudun birçok bölgesinde normal flora üyesi olarak bulunabilmektedir [10]. İnsanlarda enfeksiyona neden olan patojen stafilocokların kaynağını yine insanlar oluşturmaktadır [11]. Gıda elleyicileri olarak tanımladığımız gıda işletmelerinde elle gıda hazırlayan kişilerin burunlarındaki stafilocok taşıyıcılığı ile stafilocokal gıda zehirlenmeleri arasında belirgin bir bağlantı

olduğu açıktır [12]. Gıda elleyicilerindeki bu asemptomatik taşıyıcılık, gıda zehirlenmelerinin ve duyarlı kişilere bakterilerin geçişinin kaynağını oluşturmaktadır [13].

Epidemi yapabilme özellikleri nedeni ile Stafilokoklar toplum sağığı açısından büyük bir önem taşımaktadırlar [14]. Gıda elleyicilerinde taşıyıcılığın belirlenmesi suşların yayılımının önlenmesinde ve salgınların azaltılmasında etkili olacaktır [13]. Antibiyotik dirençlerinin belirli aralıklarla izlenmesi; ampirik tedavide kullanılacak ilaçların belirlenmesi ve direnç gelişimlerinin önlenmesi açısından önemlidir [15].

Stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde ve kontrolünde doğru antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Dirençlerin belirlenmesi için kullanılan yöntemlerin rutin laboratuvarlarda kolay uygulanabilmesi, çabuk sonuç vermesi ve güvenilir olması oldukça önemlidir [16]. Bu çalışmadaki amaç da; İzmir ili ve çevresindeki gıda firmalarında çalışan gıda elleyicilerinin *Staphylococcus aureus* yönünden burun kolonizasyonunun sıklığını saptamak, fenotipik olarak tanımlamak ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Stafilokoklar 100 yıldan fazla bir süredir tıp dünyasında enfeksiyon etkeni olarak bilinen mikroorganizmalardır. İlk kez Robert Koch tarafından 1878’de tanımlanmış ve 1880’de ise Louis Pasteur tarafından sıvı besiyerinde üretilmişlerdir [17]. Stafilokoklar insandan ilk kez Rosenbach tarafından 1884 yılında izole edilmiştir. Rosenbach beyaz renkli stafilokok kolonilerini *Staphylococcus albus*, sarımsı renkteki kolonileri ise *Staphylococcus aureus* olarak isimlendirmiştir [16].

Penisilinin bulunmasından önce stafilokokların, tedavisi oldukça zor, ağır klinik tablolar ile seyreden, ölümcül enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir [18]. 1928 yılında Alexander Fleming’ in penisilini bulmasının ardından, 1940 yılında penisilinin üretilmeye başlanması ile stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir [19]. Penisiline dirençli stafilokoklar, penisilinin tedavi amacı ile kullanılmaya başlanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkmıştır [20]. 1940’lı yıllarda stafilokok suşlarının hemen hepsi bu antibiyotiğe karşı duyarlı iken suşların β -laktamaz üretimine başlamasıyla büyük oranda direnç geliştirmişlerdir [14].

1959 yılında, β -laktamaz enzimine dayanıklı “yarı sentetik” bir penisilin türü olan metisilinin bulunması ile birlikte penisiline karşı oluşan direnç problemine çözüm bulunmuştur [21]. Metisilinin kullanıma girmesinden sonra ise metisilin dirençli suşlar (MRSA) ortaya çıkmıştır [22]. 1980’li yılların başından itibaren de MRSA suşlarında “çoklu antibiyotik direnci” ortaya çıkmaya başlamıştır [23].

Genel olarak *S. aureus*, antibakteriyel ajanlara karşı dirençlidir. Duyarlı oldukları antibiyotiklere karşı ise ürettikleri β -laktamaz enzimi ile direnç kazanırlar. β -laktamazların, penisilin bağlayan proteinler (PBP) ile reaksiyona girmesi sonucunda, hücre duvarı sentezini bozan β -laktam halkası hidrolize olur. Böylece antibiyotiğin aktivitesi kaybolur ve bu durum bakteriyel direnç oluşumuna neden olur [24].

β -laktam grubu dışındaki antibiyotikler, MRSA suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tercih edilmektedir. Bu suşların genellikle “çoklu antibiyotik direnci” göstermesi ve tedavi seçeneklerinin az olması önemli bir sağlık sorunu haline gelmesine neden olmaktadır. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testleriyle antibiyotik etkinliklerinin belirlenmesi önem taşımaktadır [23].

2.2. Sınıflandırma

Stafilokoklar, günümüzde geçerliliğini koruyan yeni sınıflandırmaya göre *Bacilli* sınıfında *Bacillales* takımında ve *Staphylococcaceae* familyası içerisinde yer almaktadırlar [25]. National Center for Biotechnology Information (NCBI)’nin yaptığı son sınıflandırmaya göre; *Staphylococcus* cinsi içerisinde 49 tür olduğu belirtilmiştir. Bu türlerin büyük bir kısmının zararsız olduğu ve herhangi bir enfeksiyona neden olmadığı ileri sürülmektedir [26]. Ancak, bazı türler konakçı doku ve hücrelerine yerleşip, toksin ve enzim üreterek çeşitli hastalıklara ve toksikasyonlara neden olmaktadır [27]. Bu familya içerisindeki en önemli patojen tür *Staphylococcus aureus*’tur. Hem toplum, hemde hastane kaynaklı enfeksiyonların en çok rastlanan etkenlerinden biridir [28,29].

2.3. Epidemiyoloji

Stafilokok türlerinin büyük kısmı ortam koşullarına dayanıklı mikroorganizmalardır. Bu nedenle her ortamda yaygın olarak bulunabilmektedirler [30]. Yüksek sıcaklıklara, antiseptik solüsyonlara, dezenfektanlara duyarlı olmalarına rağmen kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmektedirler [31].

İnsanların ve hayvanların derileri ve üst solunum yolları *S. aureus*’un esas kaynağıdır [30]. Vücudun çeşitli bölgelerinde bulunabilmekle birlikte burunun ön bölgesi doğal yerleşim yerleridir [32]. Erişkinlerde nazal taşıyıcılık %10-30 arasında değişmektedir. Sürekli taşıyıcı, geçici taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan olmak üzere üç tür durum söz konusudur. Toplumun %20’si sürekli (persistant) taşıyıcı, %60’ı geçici (intermittant) taşıyıcı ve %20’si ise taşıyıcı olmayan kişilerden oluşmaktadır [33]. Sağlık

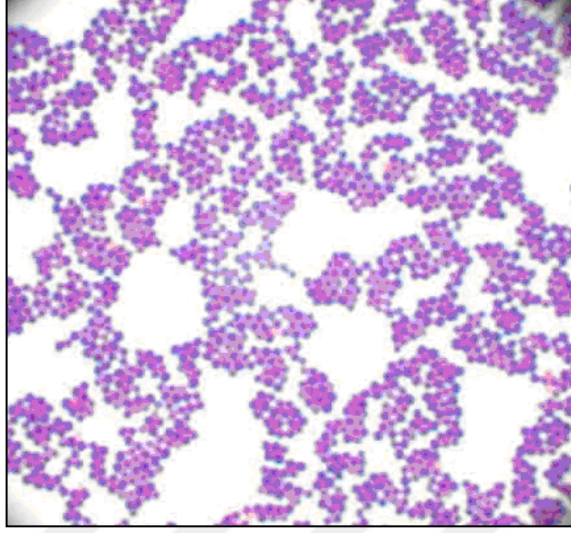
personeli ve hastanede yatan hastaların ise %70'inin burun mukozası florasında mevcuttur [34].

S.aureus burun taşıyıcılığının sıklığı; ırk, yaş, antibiyotik kullanımı, hastanede yatma süresi gibi çeşitli faktörler tarafından etkilenmekte ve incelenen popülasyona göre değişkenlik göstermektedir [35]. Nazal *S.aureus* taşıyıcılığı, çoklu antibiyotik direnci göstermeleri salgınlara yol açmaları ve sonucunda tedavi maliyetlerinin yüksek olması nedeni ile sorun teşkil etmektedir [33].

S.aureus, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilen bir patojendir. Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları tüm β -laktam grubu antibiyotiklere direnç gösterebilmektedir [36]. Dünya genelinde yaygın olarak görülen MRSA prevalansı, ülkeler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Bu oran, Amerika Birleşik Devletleri, bazı Asya ülkeleri ve Güney Avrupa da %50'leri aşmışken Kuzey Avrupa ülkelerinde %1' in altındadır [37]. Hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) ile toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonları arasındaki farklılıklar ise gün geçtikçe azalmaktadır [16].

2.4. Stafilokokların Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

Stafilokoklar 0,5-1,5 μ m çapında, birbirine bakan iki dik yüzeyde bölünerek üreyen, üzüm salkımı şeklinde düzensiz kümeler oluşturan, kok şeklinde, kısa zincirler halinde görülen bakterilerdir [38] (**Şekil 2.1**). Yunancada, üzüm salkımı anlamındaki *staphyle* ve tane anlamındaki *coccus* sözcüklerinden türetilmiştir [17].



Şekil 2.1. *Staphylococcus aureus* ' un ışık mikroskopundaki görüntüsü.

Stafilokoklar, gram pozitif bakterilerdir. Beyazdan altın sarısına kadar değişen renklerde koloniler oluştururlar [39]. Hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatiftir. Aerob ve fakültatif anaerob bakterilerdir [31]. Geniş bir ısı aralığında (6,5°C-45°C arası) üreyebilirler. Ancak optimal üreme ısıları 30°-37°C aralığında, optimal pH ise 7-7,5 aralığındadır [38]. 18-24 saatte kanlı agarda 1-4 mm çapında hafif konveks, düzgün kenarlı, yuvarlak koloniler oluştururlar [31].

Staphylococcus aureus, altın sarısı renginde koloniler oluşturur [40]. Kolonilere bu karakteristik rengini veren, üreme sırasında meydana getirdikleri karotenoid pigmenttir [16]. 24-36 saatlik inkübasyonlarda oda ısısında ve gün ışığında pigment üretimi artar. İnkübasyon sonucunda suşlarının çoğu kanlı agarda beta hemoliz oluşturur. Kapsüllü suşlar mukoid yapıda koloniler meydana getirebilirler [40]. Glukozun fermentatif olarak parçalanması sonucunda stafilokoklar son ürün olarak laktik asit oluştururlar. Glukozun yanı sıra sükroz, laktoz, maltoz ve mannozu da fermente edebilirler [16]. *S.aureus*'un biyokimyasal özellikleri **Tablo 2.1**'de yer almaktadır [17].

Tablo 2.1. *S.aureus*'un biyokimyasal özellikleri [17].

Özellik	<i>S. aureus</i>	Özellik	<i>S. aureus</i>
Aerop türeme	+	Ksiloz	-
Anaerop türeme	+	Cellobiose	-
Hemoliz	+	Glukoz	+
Koagülaz	+	Hücre duvarı	
DNA'se (Endontikleaz)	+	a. ribitol	+
TMPA'da renk	+	b. gliserol	-
değişikliği			
Asetoin	+	c. protein-A	+
Mannitol (asit	+	Alfa toksin	+
oluşturma)			
Trehaloz	+	Novobiosin duyarlılığı	+
Maltoz	+	Basitrasin duyarlılığı	-
Laktoz	+		
-: pozitif, -: negatif. TMPA: trehaloz-mannitol fosfataz agar			

2.5. Stafilokokların Genomik Yapısı

Genomu tek parça halinde yaklaşık 2000-3000 kbp uzunluğunda dairesel bir kromozomdur [31,41] Buna ek olarak transpozonlar, plazmidler ve profajlardan oluşmaktadır [42]. DNA'larındaki G+C oranı %30-90 arasındadır. Bakterinin direnç ve virülansından sorumlu genler, farklı cins gram pozitif bakterilere ve diğer stafilokok türlerine en çok transdüksiyon yolu ile aktarılmaktadır [31].

2.6. Stafilokoklarda Virülans ve Patojenite

İnsan ve hayvanların vücutlarında genellikle asemptomatik olarak bulunan *S. aureus*, tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalite oranı gösterebilen fırsatçı bir patojendir. Normal florada bulunmalarının yanında çeşitli enfeksiyonlara neden olan çok sayıda virülans faktörüne sahiptirler [27]. Konak organizmaya girdikleri bölgelerde salgıladıkları bu maddeler sebebi ile dokular arasında ya da kanda yayılarak çeşitli klinik tablolar ile seyreden enfeksiyonlara neden olabilirler [31].

S.aureus, konak dokularda enfeksiyon oluştururken yapısında bulunan toksin, enzim ve yapısal elemanlardan yararlanır. Patojen suşlar bu virülans faktörleri sayesinde

deriye ve deri altına yayılır, fagositozdan kaçır ve kendine özgü apse formunu oluşturur [40]. Virölans faktörleri enfeksiyonlarda tek ya da birlikte olarak rol alabilmektedir [27].

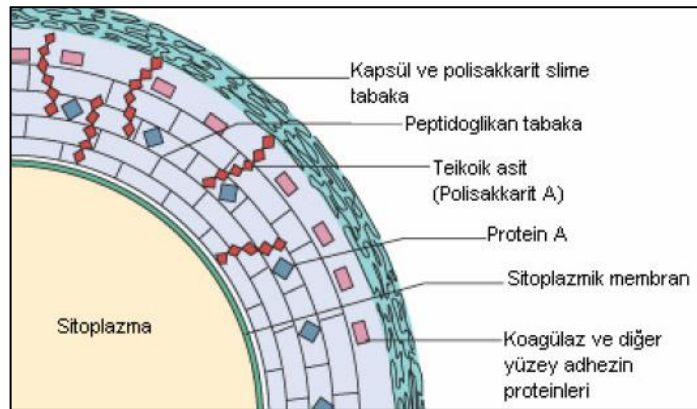
2.6.1. Kapsül ve Slime tabakası

Kapsül oluşturma bakteri hücrelerini fagositoza karşı koruyan virölans bir özelliktir. Kapsül sentezi *S.aureus*' ta ilk olarak 1931 yılında Gilbert tarafından tanımlanmıştır ve birçok suşun kapsül sentezi gerçekleştirdiği belirtilmiştir [41]. Bu yapı, organlara ve konak hücrelerine yapışmayı kolaylaştıran bir ekzopolisakkarit türüdür [40]. Günümüze kadar 11 kapsül serotip tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde yer alan tip 5 ve 8 insan enfeksiyonlarının %75'inden sorumludur [43].

Slime maddesi, bakteriyi fagositoz ve degranülasyondan korur. Ayrıca slime oluşumunun lenfosit aktivitesini azaltıcı, nötrofillerin ve antibiyotiklerin etkisini önleyici özelliği olduğu tespit edilmiştir [44].

2.6.2. Hücre çeperi

S.aureus' ta hücre çeperi kalın bir peptidoglikan tabaka, yüzey proteinleri ve teikoik asitlerden oluşmaktadır [45] (**Şekil 2.2**). Hücre çeperi bakteriye şeklini vermekte ve osmotik stabilitenin sağlanmasında rol oynamaktadır [16]. Çeperin diğer bir görevi ise, hücreyi kimyasal ajanlara karşı korumaktır [41].



Şekil 2.2. *S.aureus* hücre çeperi yapısı [40].

Peptidoglikan, hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilerde bulunan karmaşık yapıda bir makromoleküldür. Stafilokoklarda hücre çeperinin %50' sini oluşturmaktadır [31]. Glikan zincirlerinden ve 10-12 arası değişen N-asetilmuramik asit ile N asetilglukozamin alt ünitelerinden oluşur. Peptidoglikan tabakasının oluşumunda görev alan enzimler, Penisilin Bağlayan Proteinler (PBP) olarak adlandırılırlar. Penisilin ve diğer β -laktam antibiyotiklerin hedefidirler [16].

Teikoik asit, uzun zincirler oluşturan, peptidoglikan tabakaya fosfodiester bağları ile bağlanan, suda eriyebilen polimerlerdir [31]. Türe özeldirler. (*S. aureus*' ta ribitol teikoik asit, *S. epidermidis*' te gliserol teikoik asit) [16]. Özel olarak fibronektine bağlanırlar ve stafilokokların mukozal yüzeylere yapışmasında rol oynarlar [17].

Protein A, stafilokoklarda clumping faktör ve kollajen, fibronektin, elastin bağlayan proteinler ile birlikte yer alan yüzey proteinleridir [16]. *Spa*, *S. aureus*' un en önemli yüzey proteinlerinden biridir ve önemli bir virülans faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Hücre duvarının yaklaşık %7'sini oluşturur ve 42000 Da ağırlığındadır. Sadece *S. aureus* suşlarında bulunabilen bir antijendir ve yaklaşık %90-95'inde bulunmaktadır. *S.aureus* suşları Protein A yokluğunda in vitro koşullarda kolayca fagosite olabilmektedir [31].

2.6.3. Stafilokok Toksinleri

Stafilokoklar, konak olduğu hücrenin yapısını ve işleyişini etkileyen çok sayıda ekstrasellüler toksin üretebilmektedir [42]. Membran yıkıcı veya sitolitik özellikteki toksinler (alfa, beta, delta, gamma ve panton valentine lökositin), ekfoliyatif toksinler (A-B), toksik şok sendrom toksini-1 ve enterotoksinler (A-O) bunlar içerisinde yer almaktadır [16].

2.6.3.1. Sitotoksinler

Alfa toksin, sitolitik ve membran yıkıcı özellikteki enzimler içerisinde en önemlisidir [16]. Lökosit, trombosit ve eritrositlere zarar verir. Damarların düz kas hücrelerini bozar [17]. Alfa toksin, stafilokokal enfeksiyonlarda doku yıkımından sorumludur. Kanlı agarda *S. aureus* kolonilerinin yaptığı beta hemolizin nedenidir [16].

Beta toksin, apse oluşumu ve doku hasarına neden olan önemli bir toksindir [16]. Lökosit, eritrosit, fibroblast gibi hücrelere toksik etki göstermektedir. Antitoksini ile nötralize olan antijenik özellikte bir toksindir [42].

Delta Toksin, sitolitik aktiviteye sahip bir toksindir. Çeşitli hücre tipleri üzerinde etkilidir ve hücre içi membran yapılarını etkilemektedir. Stafilokokal besin zehirlenmeleri ve Toksik Şok Sendromu'nda rol oynamaktadır. İnsanlarda hastalığa neden olan stafilokok suşlarında en çok alfa ve delta toksin bulunmaktadır [16].

Gamma toksin, insanda eritrositler üzerinde etkili olan bir toksindir [42]. Hücre zarında gözeneklerin açılmasını sağlayarak geçirgenliğin arttırılmasında rol oynamaktadır. Hızlı ilerleyen, nekrotizan pnömoni ve kanama ile seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır [16].

Panton Valentine Lökosidin toksini direkt olarak nötrofilleri hedef alan bir sitotoksindir [41]. Lizozomal enzimlerin açığa çıkmasına neden olur ve böylece dokulara zarar verir. PVL, şiddetli cilt ve akciğer enfeksiyonlarına sebep olmaktadır [16].

2.6.3.2. Eksfoliyatif Toksinler

Ekzotoksin özellikte proteinlerdir. Moleküler ağırlığı 24000 Da'dur [40]. Stafilokoklara bağlı haşlanmış deri sendromuna (Staphylococcal Scalded Skin

Syndrome-SSSS) neden olan epidermolitik bir toksindir [16]. Direkt olarak epidermin granüler katı (stratum granulosum) üzerine etki etmektedir [41].

Biyokimyasal ve antijenik özelliklerine göre farklılık gösterirler. Eksfoliyatif toksin A, plazmid kaynaklı ve ısıya duyarlıdır. Eksfoliyatif toksin B ise, kromozom kaynaklı ve ısıya dirençlidir. Yapısal olarak farklılık göstermelerine rağmen benzer biyolojik aktiviteye sahiptirler. Her iki toksinin de inflamatuvar ve sitolitik etkileri yoktur [46].

2.6.3.3. Toksik Şok Sendromu Toksini – 1 (TSST – 1)

Toksik Şok Sendromu Toksini-1, 22000 Da ağırlığında, kromozom tarafından kodlanan bir ekzotoksin türüdür. Proteolize dayanıklıdır [16]. Toksin, vücuda girdiğinde ateş ile başlayan ve çoklu organ yetmezliklerine bağlı ölümlere kadar sebebiyet verebilen enfeksiyonlara neden olmaktadır [41].

2.6.3.4. Enterotoksinler

Sindirim sistemi üzerinde etkisini gösteren toksinler “enterotoksin” olarak adlandırılmaktadır [29]. Stafilokokal enterotoksin’ler tek zincirli basit proteinlerden oluşan toksinlerdir. Ortalama 26000-35000 Da ağırlığındadırlar. Isıya dayanıklı olup, su ve tuzlu solüsyonlarda çözünbilme özelliğine sahiptirler [47,48]. Enterotoksijenik stafilokoklar en fazla protein bakımından zengin (et, balık, süt/süt ürünleri vs.) gıdalarda bulunur [41].

S.aureus suşlarının yaklaşık % 30-50 ‘si tarafından üretilen toksinlerdir [42]. Stafilokokal enterotoksinler antijenik özelliklerine göre 5 temel serolojik gruba (SEA, SEB, SEC, SED, SEE) ayrılırlar [49]. Ayrıca son yıllarda yapılan araştırmalarda yeni enterotoksin gruplarının (SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEM, SEN ve SEO) varlığı bildirilmiştir [47]. Gıda zehirlenmelerinde karşılaşılan en önemli toksinlerin stafilokokal enterotoksin A ve D olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, insanlardan izole

edilen suşlarda genellikle enterotoksin A'nın, diğer memelilerden izole edilen suşlarda ise enterotoksin D' nin ürettiği tespit edilmiştir [29].

Süperantijenik özellikleri sayesinde T-lenfosit üretimini stimüle ederler [50]. Tüm dünyada en çok görülen intoksikasyonlardan biri stafilokokal gıda zehirlenmeleridir [29]. Stafilokokal enterotoksinler ile bulaş olmuş gıdanın ısıtılması koruyucu olmamakta, bu gıdalar tüketildikten 2-8 saat sonra karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gibi belirtiler görülmeye başlanmaktadır [29,42]. Bu toksinler gıda zehirlenmelerinin dışında, otoimmün hastalıklara, alerjik reaksiyonlara, artrit ve toksik şok benzeri sendromlara yol açabilirler [16].

2.6.4. Stafilokok Enzimleri

2.6.4.1. Katalaz

Stafilokokların hemen hepsinin sahip oldukları bir enzimdir [41]. Bakterinin fagositozdan sonra yaşamasını kolaylaştırmak için fagositoz sırasında oluşan toksik hidrojen peroksitin (H_2O_2), oksijen (O_2) ve su' ya (H_2O) ayrıştırılmasında rol oynar [31].

2.6.4.2. Koagülaz

Koagülasyon, mikroorganizmaların mikrobiyal patojenlere karşı oluşturduğu en ilkel savunma mekanizmalarından birisidir [41]. Stafilokoklarda iki çeşit koagülaz bulunmaktadır. Bunlar, bağlı koagülaz ve serbest koagülaz olarak adlandırılmaktadır [17]. Bağlı koagülaz (clumping factor) hücre duvarında bulunur. Fibrinojeni fibrine dönüştürerek kümeleşmeye neden olur [42]. Serbest koagülaz bakteriden dışarıya salgılanır. Yapısal olarak trombine benzeyen stafilotrombini oluşturmak için globulin yapısında bir plazma faktörü olan koagülaz reaktif faktör ile birleşir. Oluşan stafilotrombin fibrinojeni fibrine dönüştürerek pıhtılaşma oluşmasına neden olmaktadır [16].

2.6.4.3. Lipaz

S.aureus suşlarının tamamı tarafından üretilmektedir [42]. Lipaz, bakterilerin lipid içeren bölgelerde yaşamasını sağlamak için yağları hidrolize etmekte, karbonkül ve fronkül gibi enfeksiyonlara neden olmaktadır [46].

2.6.4.4. Hiyaluronidaz

S. aureus suşlarının yaklaşık %90'ında üretilen antijenik özellikte bir enzimdir [46]. Hyaluronik asiti hidrolize etmek amacı ile sentezlenir [41]. *S. aureus'* un bulunduğu dokulara yayılımını kolaylaştırmaktadır [51].

2.6.4.5. Stafilokinaz (Fibrinolizin)

S.aureus tarafından salgılanan bir plazminojen aktivatörüdür. Plazminojen ile birleşerek fibrinlerin oluşturduğu pıhtıların yıkılmasına neden olur [41]. Fibrinin parçalanmasına ve bakterinin dokulara yayılmasına yardımcı olmaktadır [42].

2.6.4.6. Deoksiribonukleaz (DNAaz)

DNAaz enzimi, *S. aureus* suşlarının %90'dan fazlasında bulunur [42]. Isıya dayanıklıdır. Endo ve ekzonukleaz aktiviteye sahiptir. DNA' yı hidrolize eder ve bakterinin enfeksiyon bölgesinden çevreye yayılmasında rol oynar [16].

2.6.4.7. Penisilinaz (β -laktamaz)

Stafilokoklar, gram pozitif bakteriler içerisinde β -laktamaz üreten en önemli patojen türdür. Ekstrasellüler olarak salınabilen enzimlerdir [17]. Penisilin ve türevi beta laktam antibiyotiklerdeki halkasal yapıyı hidrolize eder ve bu tür antibiyotiklere karşı

direnç oluştururlar. Plazmid, transpozon ve bakteriyal kromozom üzerinden kodlanmaktadırlar [41].

2.7. Stafilokokların İdentifikasyonu

2.7.1. Katalaz Testi

Katalaz testi, streptokokların katalaz enzimlerinin olmaması nedeni ile stafilokokların streptokoklardan ayrılmasında kullanılan ilk testlerden biridir [29,40]. %3'lük hidrojen peroksit bakteri ile lam üzerinde karşılaştırıldığında stafilokoklardaki katalaz enzimi hidrojen peroksidi (H_2O_2), oksijen (O_2) ve suya (H_2O) ayrıştırır. Bu aşamada hızlı bir gaz çıkışı (kabarcık) gözlenir ve buna göre katalaz pozitif olarak değerlendirme yapılır [40].

2.7.2. Koagölaz Testi

Stafilokokların identifikasyonunda bir sonraki adım koagölaz testidir [52]. *S. aureus*' un tanımlanmasında en güvenilir testlerden biridir. Tüp koagölaz ve lam koagölaz olarak iki farklı şekilde tespit edilebilir [17].

Lam koagölaz testi; *S. aureus* suşlarının çoğunun hücre duvarında bağlı koagölaz (clumping factor) bulunmaktadır. Bu faktör plazmadaki fibrinojen ile tepkimeye girerek hücre aglütinasyonuna sebep olmaktadır [17].

Tüpte koagölaz; *S.aureus* için referans olarak gösterilen yöntemdir. Bu yöntemde koagölaz ekstrasellüler olarak ortama salgılanır [41]. Plazmadaki Koagölaz Reaksiyon Faktörü ile reaksiyona girerek stafilotrombin oluşmasını sağlar. Oluşan stafilotrombin de fibrinojenle etkileşerek fibrin oluşumunu tetikler. Yapılan araştırmalara göre EDTA'lı tavşan plazması, her iki test içinde en uygun ortam olarak kabul edilmektedir [17].

2.7.3. Lateks Aglutinasyon Testi

Lateks parçacıkları, plazma ile kaplanıp “clumping factor” ün tespiti için kullanılmaktadır [53] Koloniden alınan örnek, test materyali ile karıştırılır. Sonucunda kümeleşme oluşup oluşmamasına göre değerlendirilir [17].

2.7.4. Deoksiribonükleaz (DNAaz) Testi

S. aureus suşları, her ikisi de nükleik asiti hidrolize eden, ekzonükleolitik ve endonükleolitik etkiye sahip, DNAaz ve termostabil nükleaz enzimlerine sahiptirler. DNAaz enzimine sahip bakteriler, DNA içeren besiyerlerinde DNA’yı parçalayarak oligonükleotidlerin oluşmasını sağlarlar [17]. DNAaz aktivitesinin varlığı, DNA içeren ve DNAaz Agar olarak adlandırılan besiyerlerinde üretilmiş *S.aureus* kolonilerinin toluidin blue-o boyası ile boyanmasının ardından oluşan açılma zonuna göre değerlendirilir [41].

2.7.5. Mannitol Fermentasyon Testi

Mannitol şekerinin fermentasyonu ve bu yolla laktik asit üretimi *S.aureus* ‘un diğer Stafilokoklardan ayrılmasında kullanılan önemli bir özelliktir [54]. *S. aureus*’ un nazal taşıyıcılarda araştırılmasında bu özelliğinden yararlanılır. Kullanılan besiyerinin adı “Mannitol Salt Agar” dır. İçeriğinde NaCl, mannitol, peptonlar ve fenol kırmızısı bulunmaktadır. Yüksek tuz konsantrasyonunda, stafilokoklar seçici olarak ürerken diğer mikroorganizmalar bu besiyerinde üreyemezler. Üreme sonucunda *S. aureus* kolonilerinin etrafında, sarı bir zon oluşmakta ve bu sayede kolayca ayırt edilebilmektedir [17].

Moleküler tiplendirmede ise; DNA tabanlı tiplendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle aynı tür içerisinde bulunan suşlar arasındaki klonal ilişki araştırılmaktadır [46]. *S. aureus*’ un tanımlanmasında kullanılan moleküler yöntemlerin büyük kısmı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) temeline dayanmaktadır

[17]. En çok uygulanan yöntemlerin başında stafilokokal kromozomal kaset *mec* (SCC*mec*) Analizi, stafilokokal protein A (*spa*) dizi tiplendirme yöntemi, darbeli alan jel elektroforezi (PFGE) ve çoklu lokus dizilim analizi (MLST) gelmektedir [46].

2.8. Stafilokokal Enfeksiyonlar

S.aureus, deri enfeksiyonları ve sistemik enfeksiyonlara kadar değişen enfeksiyonlara neden olabilmektedirler [13]. Toksin oluşturmak ya da dokulara yayılıp zarar vermek suretiyle hastalık oluşturmaktadırlar [16].

2.8.1. Cilt (Deri) Enfeksiyonları

Ciltte meydana gelen bölgesel piyogenik stafilokok enfeksiyonları; impetigo, folikülit, fronkül ve karbonküldür [13]

İmpetigo, en çok küçük çocuklarda özellikle yüz ve ekstremitelerde görülen yüzeysel bir enfeksiyondur [16]. Epidermis tutulumu göstermektedir [42].

Folikülit, kıl köklerinde görülen piyogenik bir enfeksiyondur [16]. Süperfisyal dermisin tutulumudur. Sistemik belirti göstermezler. Tedavi için bölgesel antiseptikler yeterli olmaktadır. Fronkül, dermis tutulumu gösterir. Koltukaltı, boyun ve yüz bölgesi gibi kıl dokusundan zengin bölgelerde görülmektedir [42]. Düşük hijyen ve toplu yaşam koşullarında artış göstermektedir [16].

Karbonkül, birden fazla kıl kökünden oluşan derin dokularda meydana gelen enfeksiyonlardır [42]. Karbonkülde follikülitin tersine bakteriyemi yolu ile diğer dokulara stafilokokal yayılım görülebilmektedir [16].

2.8.2. Organ Enfeksiyonları

Pnömoni ve ampiyem, akciğerlerde konsolidasyon ve apse oluşumu ile karakterizedir [17]. *S. aureus*, toplum kaynaklı pnömonilerde yaklaşık %10 oranında bulunurken hastane kaynaklı pnömonilerde % 20-30 arasında bulunmaktadır. Septik şok veya solunum yetmezliği birlikte olduğunda ölümle sonuçlanabilir [52].

Osteomiyelit, enfeksiyona neden olan suşların kemiğe ulaşması ve komşu dokulardan yayılmasıyla ortaya çıkar [16]. Klinik olarak akut veya kronik şekilde ortaya çıkabilir [42]. Septik Artrit, eklem bölgelerinde oluşan eritemli ve ağrılı enfeksiyonlardır [17]. Erişkinlerde romatoid artritli kişilerde sepsisemi sonrası görülebilir [40].

2.8.3. Bakteriyemi ve Endokardit

S. aureus, bakteriyeminin yaygın etkenlerinden biridir. Genellikle zararsız görülen cilt enfeksiyonlarının kan dolaşımına geçmesinden kaynaklanmaktadır [16]. Endokardit ise, kalbin endotel tabakasının hasar görmesinin sonucudur [17].

2.8.4. Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu (SSSS)

Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu (SSSS), eksfoliyatif toksin A ve B' yi salgılayan suşların yapmış olduğu en yaygın enfeksiyondur [42,49]. Yetişkinlerde nadir olarak görülmektedir [40]. Enfeksiyon önce ağız çevresinde eritemle ani şekilde başlamaktadır. Buradan tüm vücuda yayılır, hafif bir dokunmayla bile deri soyulabilir ve kısa sürede büyük büller ve kutanöz kabarcıklar gelişebilir [16].

2.8.5. Toksik Şok Sendromu (TSS)

Bu hastalık toksin oluşturan *S. aureus* suşlarının vajen ya da yara yerine yerleşip çoğalması ve salgıladıkları toksinlerin kana geçmesi ile başlamaktadır [16]. İshal,

yüksek ateş, düşük tansiyon, böbrek yetmezliği gibi semptomlarla seyreden ciddi bir hastalıktır [42].

2.8.6. Stafilokokal Gıda Zehirlenmeleri

Stafilokokal gıda zehirlenmeleri, stafilokokal enterotoksinler ile kontamine olmuş gıdaların tüketilmesi sonucunda ortaya çıkan ve toplum sağlığını tehdit eden hastalıklardır [5]. Kontamine gıdaların görüntüsünde ve tadında bozukluk görülmez. Gıdanın ısıtılması ile bakteriler ölse de ısıya dayanıklı olan toksinleri inaktive olmaz [16]. Bu gıdaların tüketilmesinden 1-7 saat sonra mide krampları, bulantı, kusma ve ishal gibi semptomlar görülmektedir [55]. Toksinin çeşidine, alınan gıda miktarına ve etkilenen kişinin sağlık durumuna göre hastalığın şiddeti değişebilmektedir [5]. Ölüm oranı genel popülasyonun %0,03'ü kadardır. Ancak yaşlılar ve çocuklar gibi duyarlı kişilerin bulunduğu popülasyonlarda bu oran %4,4' e kadar çıkabilmektedir [27].

2.9. Stafilokoklarda Antibiyotik Direnci

Bir bakterinin antibakteriyel bir etkenin çoğalmayı durdurucu ya da öldürücü etkisine karşı koyabilme yeteneği direnç olarak adlandırılmaktadır [29]. Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önce izole edilen bakterilerde direnç unsurlarının bulunmadığı ve günümüzdeki antibiyotiklere karşı bu bakterilerin duyarlı oldukları tespit edilmiştir [56]. Bakterilerin savunma sistemlerinin bir parçası olan antibiyotik direnci, sadece bilinçsiz antibiyotik kullanımının sonucu olmamakla birlikte olumsuz çevre şartları gibi çeşitli faktörlerden de etkilenmektedir [29]. Günümüzde ulaşımın hızlı olması insanlarla birlikte dirençli organizmalarında tüm dünyaya hızla yayılmasına neden olmakta ve bu durum antibiyotik direncini evrensel bir sorun haline getirmektedir [56]. Yapılan çalışmalarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde hastane kaynaklı enfeksiyonların %70'ne antibiyotik dirençli mikroorganizmaların neden olduğu belirtilmiştir. Antibiyotik kullanımının yeterli düzenlenemediği ülkelerde, dirençli mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyon oranlarındaki artışlar, sağlık alanında ciddi sorunlar oluşturmaya devam etmektedir.

Stafilokok türleri arasındaki direnç yaygınlığı, stafilokokal enfeksiyonların tedavi edilebilmesinde ciddi bir engel oluşturmaktadır [27]. *S.aureus*, farklı antibiyotiklere karşı farklı direnç yolları geliştirebilir. Bu direncin temelinde ise genetik olarak çok yönlü olmaları rol oynamaktadır [57]. Yapılan araştırmalar, son elli yıl içerisinde, hemen hemen tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirdiklerini göstermektedir [58]. Dünya genelinde farklı antibiyotiklere karşı farklı direnç oranları rapor edilmektedir. Stafilokokal enfeksiyonların sebep olduğu enfeksiyonların şiddeti, virülans faktörlerinin üretimi ile doğru orantılıdır. Antibiyotiklere karşı direnç kazanılması patojenitelerini de arttırmaktadır [27].

2.9.1. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Metisilin kullanıma girmesinden sonra, 1960 yılında metisiline dirençli suşlar görülmeye başlanmış ve takip eden on yıl içerisinde ise *S.aureus* suşlarında “çoklu antibiyotik direnci” ortaya çıkmıştır. MRSA’ da direnç sorunun artması ile dünya genelinde hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarda artış gözlenmiş ve MRSA enfeksiyonları geniş kitlelere yayılan ciddi bir sağlık problemi haline gelmiştir [18,52]. Metisilin direnci bulundukları hastanelere, bölgelere, ülkelere göre değişiklikler gösterebilmektedir [52].

Kalabalık ortamlar, kişilerin temizlik alışkanlıklarında meydana gelen değişiklikler, hijyen eksikliği, cilt teması, kontamine olmuş eşyaların ortak kullanımı deri bütünlüğünü bozabilecek aktiviteler bakterilerin yayılmasında önemli rol oynamaktadır [22]. Sağlık kurumlarından yararlanmanın yetersiz olması, sık ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı gibi durumlar enfeksiyonun yayılmasını kolaylaştırmaktadır [32].

MRSA her ne kadar hastane enfeksiyonu nedeni olarak bilinse de son yıllarda yapılan çalışmalarda toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonlarının da giderek önem kazandığı belirtilmektedir [52]. TK-MRSA, hastanede yatışı olmayan ya da cerrahi gibi girişim uygulanmayan hastalarda ortaya çıkan, son yıllarda tanımlanmış bir

MRSA türüdür. Yapılan epidemiyolojik ve genetik çalışmalar bu bakterinin HK-MRSA' dan farklı olduğunu göstermektedir. Günümüzde toplum kaynaklı *Staphylococcus aureus* tüm dünyada yaygın olarak bulunmakta ve görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır [59].

MRSA enfeksiyonları, ilk kez 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde sonrasında ise Avustralya'nın yerli toplumundaki çocuklarda bildirilmiştir. 2002 yılından sonra yapılan çalışmalarda ise toplum kökenli suşlar, tüm dünyada büyüyen bir problem olarak ortaya çıkmaya başlamıştır [46].

Ciltteki ve yumuşak dokulardaki MRSA kolonizasyonu toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da hastane kaynaklı enfeksiyonlarda olduğu gibi oldukça önemlidir [60]. Epidemik MRSA suşlarına karşı önlem alınmamasının getireceği yük, enfeksiyonların kontrolü için alınacak önlemlerin getirdiği yükten daha fazla olacaktır [61]. TK-MRSA enfeksiyonlarının fizyoloji, epidemiyoloji ve patolojilerinin anlaşılması, en uygun önlemlerin alınabilmesi ve tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için, iyi planlı ve kapsamlı çalışmalardan elde edilecek veriler önem taşımaktadır [59].

2.10. Stafilokokal Gıda Zehirlenmelerinden Korunmanın Yolları

Tüm gıda kaynaklı zehirlenmelerin yaklaşık %14-20'sini stafilokokal gıda zehirlenmeleri oluşturmaktadır. ABD'de *S. aureus*'a bağlı gıda zehirlenmelerinden ortalama 185 bin kişinin etkilendiği düşünülmektedir [62].

Nazal *S. aureus* taşıyıcılarının ellerinde de aynı suşların bulunma sıklığı arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır [63]. Enfeksiyonların yayılmaması için, taşıyıcıların belirlenmesi, kontrolü ve gerekli eğitimleri almaları büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde gıda üretimi ve satışı yapan iş yerlerinde çalışanların yaptırmak zorunda olduğu periyodik portör muayeneleri Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nun 24.4.1930 tarihli ve 1593 sayılı maddesiyle düzenlenmişti. Bu madde Sağlık Bakanlığının ve bağlı kuruluşlarının görevleri hakkındaki Kanun hükmünde Kararname'nin 02.11.2012 tarihli

663 sayılı maddesi ile değiştirilmiştir. Bu değişiklikle birlikte periyodik olarak yapılan portör muayeneleri ve tetkiklerinin yerine hijyen eğitimlerinin alınması kararlaştırılmıştır. 05.07.2013 tarihli ve 28698 sayılı Resmi Gazete’ de hijyen eğitimleri ile ilgili ‘Hijyen Eğitimi Yönetmeliği’ yayımlanarak yürürlüğe girmiştir [7].

Gıdaların üretim, paketlenme, nakliye, saklanma ve pazarlama gibi tüketiciye kadar geçirdiği aşamalarının her birinde kontaminasyon mümkündür [64]. Bu nedenle çalışanların kişisel hijyeninin yanı sıra üretilen ve depolanan yerlerin hijyenine de dikkat edilmesi gerekmektedir. Dünyada kaliteli ve güvenli gıda üretimi için Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO) tarafından belirli kalite sistemleri oluşturulmuştur. Bu sistemler; ISO 22000 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi (GHP, GMP, HACCP), ISO 9000: Kalite Yönetim Sistemi, İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Standardı ve SA8000: Sosyal Sorumluluk Standardı ve ISO 14000: Çevre Yönetim Sistemi, OHSAS 18001 olarak belirtilebilir [2].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Çalışmamızda 2017-2019 yılları arasında İzmir ili ve çevresindeki farklı gıda firmalarında çalışan ve gıda ile direkt teması bulunan toplam 391 kişiden nazal sürüntü örnekleri alınmıştır. Periyodik sağlık taramaları sırasında toplanan bu örneklerin 206' sı kadın çalışanlardan, 185' i ise erkek çalışanlardan alınmıştır. Her hastadan yalnızca tek örnek çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1. Kullanılan Besiyerleri

Toplanan nazal sürüntü örneklerinin izolasyon ve identifikasyonu için %5 Koyun Kanlı Agar (BD BBL, Maryland, USA), stafilokok identifikasyonu için geliştirilmiş spesifik bir agar olan Mannitol Salt Agar (MSA) (BD BBL, Maryland, USA) kullanılmıştır. MSA, koagülaz pozitif stafilokokların ayrıştırılmasında kullanılan bir besiyeridir. Koagülaz pozitif stafilokoklar, sarı koloniler ve çevresinde sarı besiyeri oluştururken, koagülaz negatif stafilokoklar besiyerinde herhangi bir renk değişimine neden olmamaktadır. Antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde ise Mueller Hinton Agar (MHA) (BD BBL, Maryland, USA) kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Boyalar ve Ayıraçlar

3.1.2.1. Gram Boyama Seti

Toplanan örneklerin gram boyama özelliklerinin belirlenebilmesi için ticari olarak temin edilen gram boyama seti kullanılmış ve kullanım süresince oda ısısında muhafaza edilmiştir.

3.1.2.2. Katalaz Testi

Gram pozitif kokların ayırt edilmesinde %3'lük hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanılmıştır.

3.1.2.3. Koagülaz Testi

Katalaz pozitif olarak belirlenen suşların *S.aureus* olarak tespit edilmesinde ticari olarak temin edilen koagülaz test kiti (Bactident Coagulase, Merck) kullanılmıştır. Liyofilize haldeki plazma buzdolabında +4°C’de, dondurulmuş plazma ise -20°C’de muhafaza edilmiştir.

3.1.2.4. Lateks Aglütinasyon Testi

Katalaz pozitif olarak belirlenen suşların *S.aureus* olarak belirlenmesinde ticari olarak temin edilen Lateks Aglütinasyon test kiti (Staphylococcal Latex Text, Plasmatec, Dorset, UK) kullanılmıştır. Test kiti, +4°C’de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

3.1.2.5. Antibiyotik diskleri

Çalışmamızda, ticari olarak temin edilen siprofloksasin (5µg), eritromisin (15µg), oksasilin (1µg), penisilin (2µg), ampisilin (30µg), spiramisin (100µg) ve gentamisin (10µg) (Oxoid, Hampshire, UK) antibiyotik diskleri kullanılmıştır. Diskler +4°C’de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. Bakteri İzolasyonu ve Örneklerin Toplanması

Periyodik sağlık taramaları sırasında stuart besiyerli transport eküvyon çubukları alınan örnekler soğuk zincirde (+4°C) laboratuvara getirilmiştir (**Şekil 3.1**). Morfolojik ve üreme özelliklerine göre değerlendirilmek üzere ekimleri yapılmıştır. Çalışmamızda kullanıma hazır steril paketlenmiş plakta besiyerleri (BD BBL, Maryland, USA) kullanılmıştır. İdentifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testlerinde kontrol suş olarak ATCC 25923 kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Stuart besiyerli transport kültür swapları.

3.2.2. İdentifikasyon

3.2.2.1. %5 Koyun Kanlı Columbia Agar

Toplanan örnekler, ilk tanımlamalarının yapılması ve zenginleştirilmesi için %5 koyun kanlı Columbia agar besiyerlerine (BD BBL, Maryland, USA) ekilmiştir. Kültürler 18-24 saat süre ile 37°C’ de inkübe edilmiştir. Karakteristik sarı renkli koloniler oluşturan ve beta hemoliz yapan koloniler *S.aureus* şüpheli olarak değerlendirilmiştir.

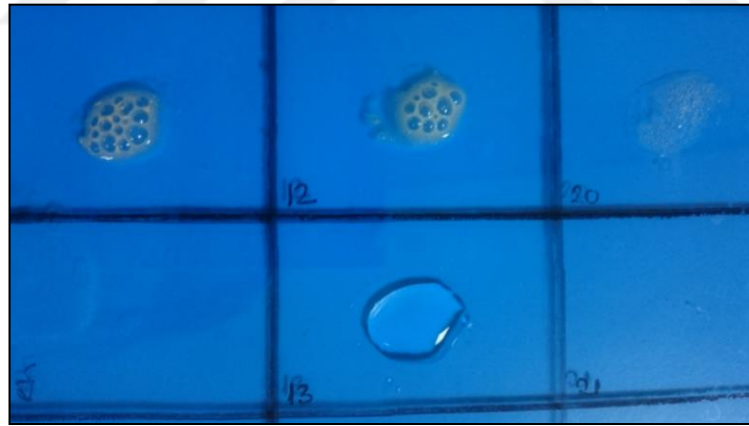
3.2.2.2. Mannitol Salt Agar (Mannitol Fermantasyon Testi)

S.aureus identifikasyonunda kullanılan bu besiyeri yüksek tuz konsantrasyonunda ve sadece mannitolün şeker kaynağı olarak bulunduğu bir ortamda üreyebilmeye izin vermektedir. İdentifikasyonun ilk basamaklarından olan bu hazır ticari besiyerine (BD BBL Mannitol Salt Agar, %7,5 NaCl) öze ile kanlı agardan alınan beta hemoliz yapan ve sarı renkli kolonilerden ekim yapılmıştır. Ekim yapılan petriler 37 °C’de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda petrilerde üremenin olduğu yerlerde kırmızı renkli besiyerinin sarı olduğu görülmüştür. Laktik asit oluşumunu gösteren renk değişimine göre kırmızıdan sarı renge dönük koloniler *S.aureus* olarak değerlendirilmiştir.

İnkübasyon sonucunda koyun kanlı agar ve MSA besiyerlerinde üreyen kolonilere gram boyama yapılmıştır. Gram pozitif kok görünümündeki bakterilere stafilokok kolonisi olup olmadıklarını anlamak için katalaz testi ve sonrasında stafilokok tiplendirmesi için koagülaz testi ve lateks aglütinasyon testi yapılmıştır.

3.2.2.3. Katalaz Testi

Katalaz enzimi; genellikle aerobik ve fakültatif anaerobik bakterilerin sahip olduğu bir enzim olup ortamdaki hidrojen peroksiti (H_2O_2), oksijen ve suya ayrıştırmaktadır [65]. Buna göre; şüpheli koloniler lamın üzerine damlatılan serum fizyolojik içinde homojenize edilmiştir. Üzerine %3'lük hidrojen peroksit (H_2O_2) damlatılmış ve katalaz enzimine sahip bakteriler oksijen açığa çıkartacağı için hava kabarcığı oluşumuna bakılmıştır. Hava kabarcığı oluşumu gözlenen bakteriler katalaz pozitif olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Katalaz testinin pozitif sonucu olarak oluşan hava kabarcıkları.

3.2.2.4. Koagülaz Testi

Katalaz testi pozitif olarak değerlendirilen suşlarda koagülaz enziminin varlığının araştırılması amacıyla tüp koagülaz testi yapılmıştır. EDTA'lı tavşan plazması (Bactident Coagulase, Merck) kutu içeriğinde belirtilen kullanım talimatlarına göre

hazırlanmıştır. 1 ml tavşan plazması içeren tüplere bakteri ekimleri yapılmış ve 18-24 saat süre ile 37°C’de inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda tüpte pıhtı oluşan suşlar *S. aureus*, pıhtılaşma görülmeyen suşlar ise koagülaz negatif olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Tüp koagülaz testi sonucunda oluşan pıhtılaşma.

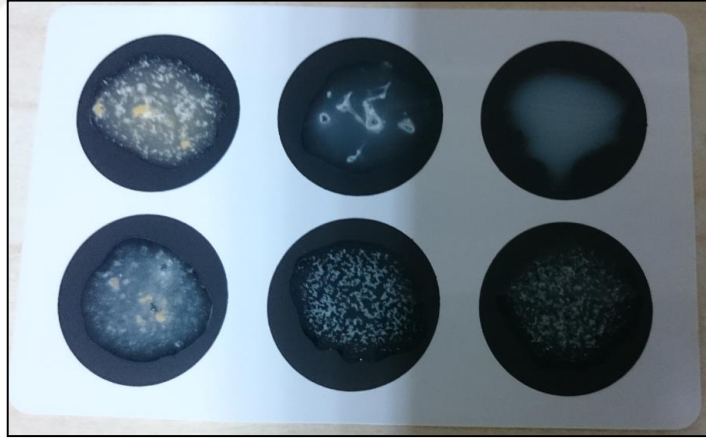
3.2.2.5. Lateks Aglütinasyon Testi

Test edilecek her bir numune için, duyarlılaştırılmış lateks (R1) için bir ve negatif kontrol lateks (R2) testi için başka bir daire işaretlenmiştir. Mannitol Salt Agar (MSA)’da üreyen sarı renkli şüpheli kolonilerden bir öze yardımı ile 3-5 adet seçilerek alınmış ve Plasmatec Lateks Aglütinasyon test kitinin reaksiyon kartı üzerine transfer edildikten sonra üzerine 1 damla oda ısısındaki (18-25 °C) test reaktifi damlatılmıştır (Şekil 3.4). Karıştırıcı çubuk yardımı ile iyice karıştırılarak dairenin tüm yüzeyine yayılmıştır. Test kartı elle döndürülüp karıştırılarak aglütinasyon reaksiyonunun varlığı gözlenmiştir.



Şekil 3.4. Lateks aglütinasyon test kiti örneği.

Aglütinasyonun (partiküller halinde toplanma) oluşması *S.aureus* pozitif olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Lateks aglütinasyon testi sonucunda oluşan kümeleşme.

3.2.3. Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması

Staphylococcus aureus olarak tespit edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları Mueller Hinton Agar (BD, BBL) hazır besiyerinde, siprofloksasin (5µg) , eritromisin (15µg), oksasilin (1µg), penisilin (2µg), ampisilin (30µg), spiramisin (100µg) ve

gentamisin (10µg) (Oxoid) antibiyotik diskleri kullanılarak Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemine uygun olarak çalışılmıştır (**Şekil 3.6**).

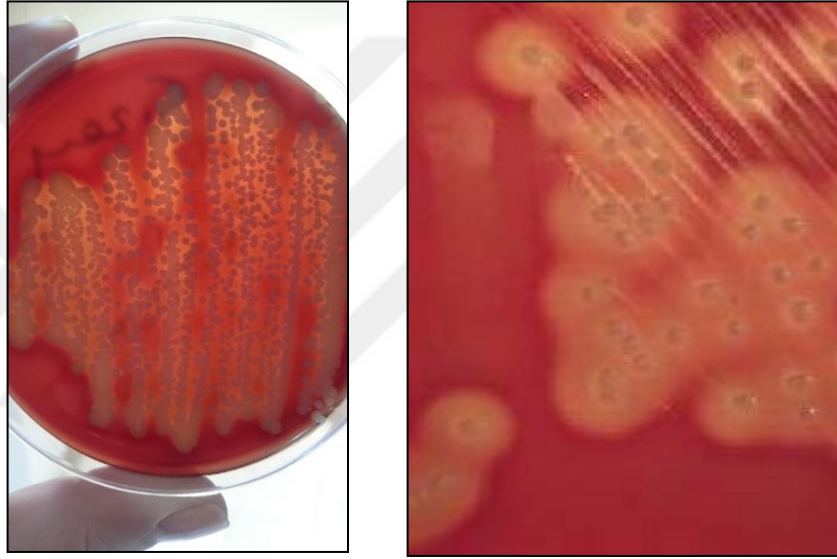


Şekil 3.6. Antibiyotik duyarlılık testi için kullanılan antibiyogram diskleri.

Her bir suştan alınan örnekler petrilerin yüzeyinde boşluk bırakılmayacak şekilde inoküle edilmiştir. Yüzeye yerleştirilen anitibiyotik diskleri ile birlikte 37°C’ de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Petrilerde oluşan zon çapları CLSI standartlarına göre ölçülerek dirençli, yarı duyarlı ve duyarlı olarak değerlendirilmiştir.

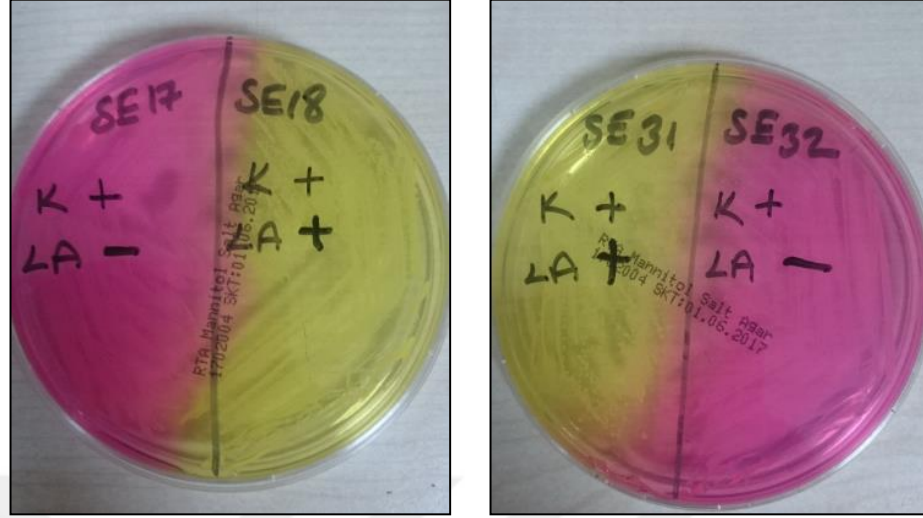
4. BULGULAR

Çalışmaya 7 farklı gıda firmasından toplam 391 örnek dahil edilmiştir. Bunların 206'sı kadın çalışanlardan, 185'i ise erkek çalışanlardan alınmıştır. Örneklerin tümü gıda ile direkt teması olan çalışanlardan alınmıştır. İdentifikasyonlar, Bölüm 3.2.2'de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. % 5 Koyun Kanlı Agara ekimleri yapılmıştır (**Şekil 4.1**).



Şekil 4.1. %5 Koyun kanlı agarda beta hemoliz yapan *S.aureus* kolonileri.

Şüpheli *S.aureus* olarak tespit edilen kolonilerin Mannitol Salt Agar besiyerine ekimleri gerçekleştirilmiştir. Mannitol Salt Agar'da *S.aureus* üremesi sonucu oluşan sarı zon **Şekil 4.2**'de görülmektedir. Mannitol fermantasyon testinin ardından sırasıyla katalaz testi, koagülaz testi ve lateks aglütinasyon testi uygulanmıştır.



Şekil 4.2. Mannitol Salt Agar ‘da laktik asit üretimi sonrası oluşan renk değişikliği.

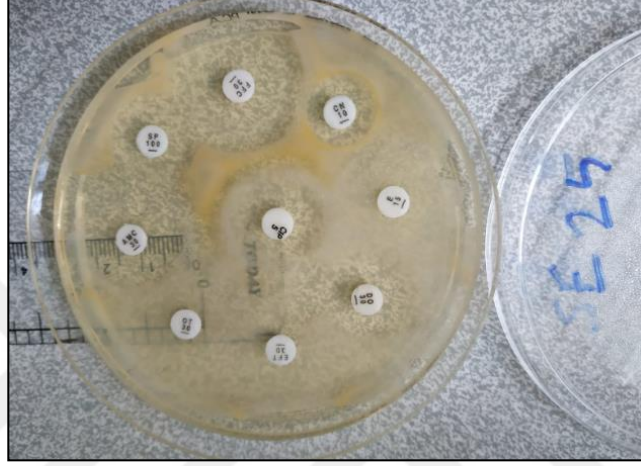
Firmalara göre toplanan örnek sayıları **Tablo. 4.1** ‘de görülmektedir.

Tablo 4.1. Firmalara göre toplanan örnek sayıları.

	Kadın	Erkek	<i>S.aureus</i> Taşıyıcı	TOPLAM
Firma-1	11	38	7	49
Firma-2	71	44	21	115
Firma-3	5	16	3	21
Firma-4	31	4	6	35
Firma-5	13	39	6	52
Firma-6	62	36	7	98
Firma-7	14	8	4	22
TOPLAM	206	185	54	391

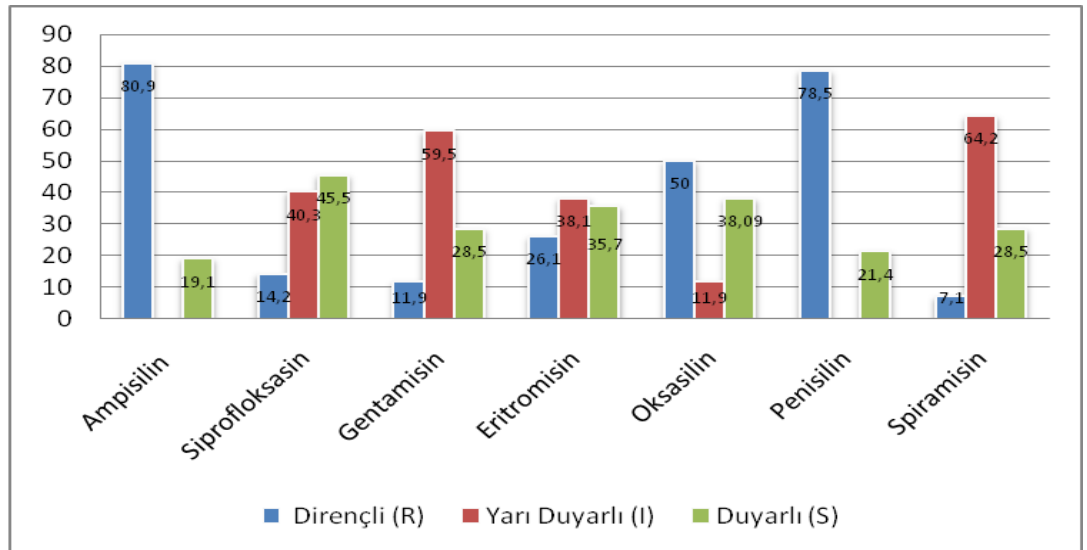
Buna göre, İzmir ili ve çevresindeki gıda firmalarında çalışan gıda elleyicilerinden alınan örneklerde 54 kişi (%13,8) *S.aureus* taşıyıcı olarak tanımlanmıştır. Bu suşların 29’u (%53,7) erkek çalışanlardan alınan örneklerden 25’i (%46,3) ise kadın çalışanlardan alınan örneklerden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen erkek personelin %15,6’sı *S.aureus* taşıyıcı iken, kadın personelin %12,1’i taşıyıcı olarak tespit edilmiştir.

Taşıyıcıların belirlenmesinin ardından *S.aureus* olarak tespit edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları Bölüm 3.2.3’de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Mueller Hinton Agar’da antibiyogram sonucu.

S. aureus olarak tanımlanan suşlar içerisinde en fazla direncin bir betalaktam türü olan ampisiline karşı olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Antibiyotik duyarlılık ve direnç oranları.

Bunu sırasıyla penisilin ve oksasilin takip etmektedir. Suşların en duyarlı olduğu antibiyotik ise; bir florokinolon türevi olan siprofloksasindir. İzole edilen suşların antibiyotiklere duyarlılık yüzdeleri **Tablo. 4.2**'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Antibiyotik duyarlılık yüzdeleri.

Antibiyotik Grubu	Kullanılan Antibiyotik	µg	% Dirençli (R)	% Yarı Duyarlı (I)	% Duyarlı (S)	Standart
Beta laktam	Ampisilin	30	80,9	-	19,1	CLSI
Florokinolon	Siprofloksasin	5	14,2	40,3	45,5	CLSI
Aminoglikozid	Gentamisin	10	11,9	59,5	28,5	CLSI
Makrolid	Eritromisin	15	26,1	38,1	35,7	CLSI
Penisilin	Oksasilin	1	50,0	11,9	38,09	CLSI
Penisilin	Penisilin	2	78,5	-	21,4	CLSI
Makrolid	Spiramisin	100	7,1	64,2	28,5	CLSI

5. TARTIŞMA

S.aureus, tüm dünyada gıda zehirlenmelerine sebep olan önemli patojenler arasında yer almaktadır. Gıda zehirlenmelerine sebep olan hazır gıdalar, paketlenmeden önce personeller tarafından işlem gördüğünden, taşıyıcı olan gıda çalışanlarının toplumdaki diğer kişileri enfekte edebilme riskinde yükselmektedir [66]. Buna bağlı olarak gıda çalışanlarındaki taşıyıcılık, milyonlarca insanın yediği yemeklerin üretimini yapan gıda çalışanlarını önemli bir kontaminasyon kaynağı haline getirmektedir.

Günümüzde Stafilokoklardaki toplum kaynaklı suşların neden olduğu enfeksiyonlar hiçbir risk faktörü olmayan kişilerde sıklıkla görülmeye başlanmıştır. Özellikle toplum kaynaklı MRSA'lar gerek patojeniteleri gerekse de sebep oldukları hastalıklar nedeni ile önem kazanmakta ülkemizde ve tüm dünyada bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Toplum sağlığı açısından en önemli endişelerden biri; normal floralarının bir parçası olarak bu dirençli suşları taşıyan kişilerin genel popülasyondaki oranlarının artması bu suşların klinik enfeksiyon oranlarını da arttırmasıdır.

Ülkemizde ve dünyada gıda elleyicilerinde yapılan benzer çalışmalara baktığımız zaman; Soares ve ark. (1997), Brezilya'da gıda elleyicilerinden elde edilen nazal örneklerde *S.aureus* oranını %46,4 olarak bulmuşlardır. Vançelik ve ark. (2004) tarafından Erzurum ilinde gıda ile uğraşan kişilerdeki nazal taşıyıcılık oranı %33,1 olarak belirtilmiştir. Gülbandılar (2006–2007) tarafından yapılan çalışmada Kütahya yöresi gıda sektörü çalışanlarından alınan burun ve boğaz kültürü örneklerinde *S.aureus* taşıyıcılık oranı %7,1 olarak tespit edilmiştir. Durak ve ark. (2008) tarafından Konya ve civarı gıda sektörü çalışanlarında yapılan rutin portör muayenelerinde *S.aureus* taşıyıcılık oranı %15,3 olarak bulunmuştur. Aynı yıl Andargie ve ark. tarafından Etiyopya'da yapılan bir çalışmada *S.aureus* taşıyıcılığı %16,5 olarak tespit edilmiştir. Yine Etiyopya'da Dagnew ve ark.'nın (2011) gıda çalışanlarında yaptığı çalışmada ise taşıyıcılık %20,5 olarak bulunmuştur. Pala ve ark. (2010) ise, Bursa ili Nilüfer ilçesinde gıda fabrikalarında çalışan kişilerin burunlarından izole ettikleri *S.aureus* oranını %15,2

olarak belirtmiştir. Paludi ve ark. (2011), yaptıkları çalışmada gıda ve gıda çalışanlarından alınan 1007 örnekten 165 *S.aureus* (%16,38) izole etmiştir. Ören ve ark. (2013) tarafından tıp fakültesi hastanesi gıda çalışanlarında yapılan çalışmada *S.aureus* taşıyıcılığı %15,7 olarak saptanmıştır. Ülkemizde hastane personeline yapılan çalışmalardaki bazı taşıyıcılık oranları ise; Naz ve ark. (2006) %13,8, Öncül ve ark. (2002) %15,8, Gül ve ark. (2004) %17, Kaleli ve ark. (1997) %29,2 ve Karabiber (1991) tarafından %31,5 olarak tespit edilmiştir.

Yapılan benzer çalışmalarda belirlenen toplum kaynaklı *S.aureus* taşıyıcılığı oranları çalışmamızda tespit ettiğimiz oran (%13,8) ile büyük oranda benzerlik göstermektedir. Taşıyıcılık oranları cinsiyete göre karşılaştırıldığında ise (kadın personelde taşıyıcılık %12,1, erkek personelde %15,6) anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Antibiyotik duyarlılıklarına baktığımız zaman, çalışmamızda ampisilin (%80,9) ve penisiline (%78,5) olan direnç oranları dikkat çekmektedir. Gülbandır ve ark. Kütahya'da (2012) yaptıkları çalışmada penisilin direnç oranını %82,3 olarak bulmuştur. Dagnew ve ark. (2011) Etiyopya 'da yaptıkları çalışmada ampisilin ve penisilin direnç oranlarını sırasıyla %46,3 ve %51,2 olarak tespit etmişlerdir. Eskişehir'de Naz ve ark. (2006) tarafından hastane personeline yapılan çalışmada penisilin direnci %91,3 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar çalışmamızda tespit edilen sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Acco ve ark.'nın (2003) gıda çalışanlarında yaptıkları çalışmada, MRSA suşlarına rastlanmamıştır. Loeto ve ark.(2007)'nin Botswana'da yaptıkları çalışmalarda MRSA oranı %53 olarak tespit edilmişken, 2011 yılında Etiyopya'da gıda çalışanlarındaki MRSA oranı %9,8 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde ise; Pala ve ark. (2010) tarafından Bursa ili Nilüfer ilçesinde gıda çalışanlarında yapılan çalışmada metisilin direnci %17,1 olarak tespit edilmiştir. Hızal ve ark. tarafından (2012) Kırıkkale'de yapılan çalışmada MRSA oranı %14 olarak belirtilmiştir. Ören ve ark. (2013) yapmış olduğu çalışmada ise MRSA taşıyıcılık oranı %3,7 olarak belirtilmiştir. Ülkemizde hastane personeline yapılan bazı benzer çalışmalarda ise MRSA oranları;

Gül ve ark. (2004) %21, Kaleli ve ark. (1997) %16, Öncül ve ark. (2002) tarafından %15,4 olarak tespit edilmiştir. Oksasilin, metisilin direncinin belirlenmesinde kullanılan en yaygın yöntemdir. Bununla beraber son yıllarda çeşitli kaynaklarda sefoksitin de metisilin direncini belirlemede kullanılabileceği belirtilmektedir [58]. Çalışmamızda metisilin direncini belirlemek için kullandığımız oksasilin direnci % 50 olarak tespit edilmiştir. Bu oran bazı bölgeler ile benzerlik göstermektedir.

Hasbek ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada gentamisin direnci %11,6, Arıdoğan ve ark.(2004)' nın yaptıkları çalışmada ise %7 olarak belirtmektedirler. Doğan ve ark.(2005) tarafından yapılan çalışmada gentamisin direnci %27,3 olarak bildirilmiştir. Çıtak ve ark.(2001) ise hastane kaynaklı suşlarda %90,5, toplum kaynaklı suşlarda %64 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise gentamisin direnci %11,9'dur.

Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda eritromisin direnci de farklılık göstermektedir. Aydın ve ark. (2001) klinik örnekler üzerinde yaptığı çalışmada %21,5, Çıtak ve ark.(2001) hastane kaynaklı suşlarda %91,7, toplum kaynaklı suşlarda %82, Hasbek ve ark.(2002) yaptıkları çalışmalarda %52, Atlı (2007) %61,1, Dagnev ve ark.(2011), %14,6 olarak tespit etmiştir. Çalışmamızda ise %26,1 olarak bulunmuştur.

Çıtak ve ark.(2001) hastane kaynaklı suşlarda siprofloksasin direncini %87, toplum kaynaklı suşlarda %50, hastane kaynaklı suşlarda, Çaylan ve ark. (1999) %80, Blumberg ve ark. (1991) %79, toplum kaynaklı suşlarda Dagnev ve ark. (2011) %9,8 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise siprofloksasin direnci % 14,2 olarak bulunmuştur. Hastane ve toplum kaynaklı çalışmalarda direnç oranı farklılık göstermesine karşın çalışmamızdaki sonuçlar göz önüne alındığında gıda çalışanlarındaki toplum kaynaklı *S.aureus* taşıyıcılığı ve buna bağlı enfeksiyonların tedavisinde en duyarlı antibiyotik olduğundan siprofloksasin kullanımının daha anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Farklı bölgelerde ve farklı gruplarda yapılan çalışmalarda birbirinden farklı oranlar bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda düşük veya yüksek direnç

oranlarının bildirilmiş olması; zamanla dirençli suşların artması, coğrafi bölgelerin farklılığı, yapılan çalışmalarda ki yaş aralıkları, meslek farklılıkları gibi nedenler ile açıklanabilir. Antibiyotik kullanımlarının bilinçsiz olması, yanlış antibiyotik seçimleri direnç problemlerinin artmasına ve tedavi sürelerinin uzamasına neden olmaktadır.

Ülkemizde hastane kaynaklı *S.aureus* taşıyıcılığı üzerine daha fazla çalışma bulunmasına rağmen toplum kaynaklı *S.aureus* taşıyıcılığı ve özellikle antibiyotik duyarlılığı üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır. Antibiyotik duyarlılıklarının tek başına takip edilmesi de yeterli olmamaktadır. En önemli konu; taşıyıcılığın belirlenerek yayılmasının önüne geçebilmektir. Bunun için gıda sektöründe çalışan işçilerin portör muayeneleri düzenli olarak yapılmalı, taşıyıcı olarak belirlenen işçiler tedavi süreleri boyunca gıda ile teması olan alanlarda çalıştırılmamalı, kişisel hijyen ve sanitasyon konularında eğitilmelidir. Üretim yerleri düzenli olarak denetlenebilmeli, modern alet ve cihazlar kullanılmalı, sterilizasyon koşullarına uygun ortam şartları oluşturulmalıdır. Bu kapsamda farklı bölgelerde, farklı şartlarda daha fazla çalışma yapılması gıda kaynaklı enfeksiyonların önüne geçilmesinde faydalı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Stafilokok enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde nazal *S.aureus* taşıyıcılığının önemi bilinmektedir [33]. Nazal *S.aureus* taşıyıcılığının prevalansı çalışılan topluma göre değişmekle birlikte oluşturdukları sorunlar hep aynıdır. Öksürük ve aksırık damlacıkları veya el ile kolayca yayılarak çevreyi enfekte ederler [84].

Gıda sektöründe çalışan taşıyıcılar, üretici ile tüketici arasındaki dağıtım zincirinde gerek kendileri gerek de çevreleri için *S. aureus*'a bağlı gıda zehirlenmelerinin en önemli kaynağıdır [13]. Taşıyıcılar, gıdaların hazırlanma, depolanma ve dağıtım aşamalarında gıdanın kontamine olma olasılığını arttırarak, gıda zehirlenmelerine neden olmaktadır [69].

Toplumda dirençli suşların meydana getirdiği enfeksiyonların zaman içerisinde artması, tedavinin hem maliyetini arttırmakta, hem de tedavinin zorlaşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle taşıyıcılık oranlarının belirli periyotlarla takip edilmesi, antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, bilinçsiz antibiyotik kullanımının önlenmesi açısından önemlidir.

Çeşitli enfeksiyonlara sebep olması ve epidemi yapabilme özelliklerinden dolayı *S.aureus* üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Günümüzde de ülkemizde ve dünyada benzer araştırmalar artarak devam etmektedir. Gıda kaynaklı hastalıkların önlenmesinde, gıda üretim yerlerinin hijyeni kadar, periyodik portör muayenelerinin düzenli olarak yapılması, taşıyıcıların belirlenmesi, hijyen eğitimleri ile gıda personelinin bilinçlendirilmesi önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Özkaya, F., Cömert, M. Gıda Zehirlenmelerinde Etken Faktörler. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2008; 65(3): 149-158.
2. Erkmen, O. Gıda Kaynaklı tehlikeler ve Güvenli Gıda Üretimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2010; 53: 220-235.
3. Meng J, Doyle M.P. Emerging and Evolving Microbial Foodborne Pathogens. *Bull Inst Pasteur*. 1998; 96: 151-154.
4. Scallan E, Hoekstra R.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Widdowson M, Roy S.L., Jones J.L., Griffin P.M. Foodborne Illness Acquired in The United States-Major Pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17: 7-15.
5. Çakıcı, N., Demirel-Zorba, N.N., Akçalı, A. Gıda Endüstrisi Çalışanları ve Stafilkokkal Gıda Zehirlenmeleri. Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2015; 72(4): 81 – 94.
6. Venter TVD: Emerging Food-Borne Diseases: A Global Responsibility.Ftp://Ftp.Fao.Org/Docrep/Fao/003/X7133m/X7133m01.Pdf.2009. Accessed: 10/12/2009. Erişim tarihi: 20/12/2018.
7. Ören, M.M., Evciman, A., Duman, A., Önal, A.E., Özyıldırım, B., Öngen, B., Boral, Ö. Bir Tıp Fakültesi Hastanesinde Gıda Çalışanlarının Periyodik Sağlık Taramalarının Değerlendirilmesi. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2014; 77(4).
8. Kartal DE. I. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kitabı. Ankara, Medisan; 2006.
9. Durak, Y., Aladağ, M.O., Uysal, A., Akın, D. Konya ve Civarı Gıda Sektöründe Çalışan İşçilerin Boğaz ve Burun Kültürlerindeki *Staphylococcus aureus* Dağılımı. Selçuk Üniversitesi Selçuk Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 2010; 24 (4): 30 – 32.
10. Kluytmans, J., Van Belkum, A., Verbrugh, H. Nasal Carriage Of *Staphylococcus Aureus*: Epidemiology, Underlying Mechanisms And Associated Risks. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 10(3): 505 – 520.
11. Gülbandır, A., Beyhan, E.D., Kısa, H.İ. Kütahya İl Sağlık Müdürlüğü Bünyesinde Çalışanlarda Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı ve Metisilin Direncinin Araştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2012; 69(3): 155-162.
12. Hacıbektaşoğlu, A., Eyigün, C.P., Özsoy, M.F. Gıda Elleyicileri'nde Burun ve Boğaz Portörlüğü. *Mikrobiyol. Bült.*, 1993; 27: 62-70.
13. Sepin – Özen, N., Tuğlu – Ataman, Ş., Seyman, D., Aldağ, H., Emek, M. Antalya İli Gıda Çalışanlarında Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının Ve MRSA Oranlarının Üç Farklı Yöntem Kullanılarak İncelenmesi. Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2013; 70(2): 51 – 58.
14. Aydın, N., Gültekin, B., Eyigör, M., Gürel, M. Klinik Örneklerimizden İzole Edilen Stafilkokların Antibiyotik Direnci. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2001; 2(3): 21 – 26.
15. Sancak, B. *Staphylococcus aureus* ve Antibiyotik Direnci. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(3): 565 - 576.
16. Hancı, H. *Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisilin Direncinin Klasik Yöntemler ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. T.C. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, 2015, 76s. (Doktora Tezi).
17. Iraz, M. *Staphylococcus aureus*'larda Metisilin Direncinin Tespitinde Oksasilin – Sefoksitin Disk Difüzyon, Oksasilin Agar Tarama, Lateks Aglutinasyon, Meca Gen

- Tespiti ve Bir Otomatize Sistemin Karşılaştırılması. T.C. İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, 2008, 79s. (Uzmanlık Tezi).
18. Doğan, B., Palaz, M., İzgür, M. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Önemi. Etlik Vet Mikrobiyol Derg. 2018; 29(2): 157-161.
 19. Chambers, H.F. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Emerg. Infect. Dis, 2001; (7):178-182.
 20. Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11.Baskı. Ankara: Hacettepe Taş Yayın Evi. 2005:145 – 200.
 21. Stefani S, Goglio A. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Related Infections and Antibiotic Resistance. *Int J Infect Dis*. 2010; 14(4):19-22.
 22. Cirit, O.S., Yıldırım, T., Çoban A.Y. *Staphylococcus aureus* Klinik İzolatlarında Panton – Valentin Lökositin Varlığının Araştırılması. Balkan Medical Journal, 2011; 28: 119 – 124.
 23. Güler, İ., Kılıç, H., Atalay, M.A., Perçin, D., Erçal, B.D. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotiklere İn – Vitro Duyarlılıkları. Dicle Tıp Dergisi, 2011; 38(4): 466 – 470.
 24. Kurt, R., Aslım, B., Beyatlı, Y., Yüksekdağ, Z.N. Ciltten İzole Edilen Stafilokokların Antibiyotik Duyarlılıkları, B – Laktamaz Aktiviteleri Ve Plazmid DNA İçerikleri. Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 2004; 61(1,2,3): 15 – 22.
 25. Schneewind O, Missiakas D. *Staphylococcus aureus* and related Staphylococci. In: Goldman E, Green LH (eds). Practical Handbook of Microbiology, 2nd ed. USA, CRC Press, 2009:275-294.
 26. Gillaspay A.F., Iandolo J.J. *Staphylococcus*. In: Batt CA (Ed). Encyclopedia of Food Microbiology, 2nd Ed. New York, Academic Press, 2014; 482-507.
 27. Ektik, N. Balıkesir İlinde Süt Ve Süt Ürünlerindeki Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*'un Prevalansı Ve Antibiyotik Dirençliliği. T.C. Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni Ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Balıkesir, 2015, 83s. (Yüksek Lisans Tezi).
 28. Naz, H., Çevik, F.Ç., Aykın, N. Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Personelinde Burunda *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı. ANKEM Dergisi, 2006; 20(3): 141 – 144.
 29. Yurdakul, N.E. Tavuk Etlerinden Gram Pozitif Kokların İzolasyonu Ve Antibiyotiklere Karşı Dirençliliklerinin Belirlenmesi. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Adana, 2008, 72s (Yüksek Lisans Tezi).
 30. Jay J.M., Loessner M.J., Golden D.A. Staphylococcal Gastroenteritis. In: Modern Food Microbiology, 7th Ed. New York, Springer, 2005:545-66.
 31. Erdem, Z. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Moleküler Tiplendirmesi. T.C. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, 2011, 137s. (Yüksek Lisans Tezi).
 32. Coello R, Jimenez J, Garcia M. Prospective Study of Infection, Colonization and Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an Outbreak Affecting 990 Patients. *Eur J Clin Microbiol. Infect. Dis*. January, 1994; 74-81.
 33. Eriş, F.N., Şengönül, A., Demir, A., Çelikten, E. İki Ayrı Merkezde Sağlık Çalışanlarında Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2011; 15(1): 35 – 39.
 34. Tütüncü, D. Akne Vulgaris Tedavisinin Burun Mukozası Stafilokok Kolonizasyonu Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Deri Ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, 2005, 48s. (Uzmanlık Tezi).

35. Casewell, M.W., Hill, R.L.R. In – vitro Activity of Mupirosin (Pseudomonic Asid) Against Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother, 1986; 18(Suppl A): 1 – 12.
36. Şirin, M.C., Ağuş, N., Yılmaz, N., Bayram, A., Hancı, S.Y., Derici, Y.K., Şamlıoğlu, P. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Antibiyotik Direnci. J.Clin.Anal.Med 2015; 10: (4328).
37. Sancak B. *Staphylococcus aureus*’ ta Metisilin ve Vankomisin Direnci. Hacettepe Tıp Dergisi, 2007, 38: 127-134.
38. Öncül Baş, A. Toplumda Ve Hastanede Edinilmiş Nazal Stafilokok Taşıyıcılığında Risk Faktörleri Ve Direnç Durumlarının Karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2006, 68s. (Uzmanlık Tezi).
39. Koneman E.W., Allen S.D., William M.J., Schereckenberger P.C., Winn W.C. Gram Positive Cocci, Part I: Staphylococci and Related Gram-Positive Cocci. Winn WC Jr Et Al (Editors). Color Atlas And Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 623–671.
40. Boz, E.S. Toplum Kaynaklı Ve Nozokomiyal Deri Ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Staphylococcus aureus*’ ların Mlsb Direnci Ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, 2009, 92s. (Uzmanlık Tezi).
41. Memo, E. İzmir ve Çevresindeki Gıda Üretiminde Çalışan Taşıyıcılardan İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının İdentifikasyonu; Epidemiyolojik Ve Filogenetik Olarak Sınıflandırılması. Ege Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, 2015, 131s. (Yüksek Lisans Tezi).
42. Çalışkan, T. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus* Suşlarının Direnç Profillerinin Belirlenmesi. T.C. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyon, 2011, 85s. (Yüksek Lisans Tezi).
43. Moreillon P, Que Y, Glauser M.P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). Mandell, Douglas, And Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases 6th Edition Volume 2, Elsevier Inc 2005; 2321-2352.
44. Çelik, İ., Cihangiroğlu, M., Sevim, E., Çabalak, M., Akbulut, A. Sağlık Çalışanlarının Burunlarından İzole Edilen Koagülaz Pozitif Ve Negatif Stafilokoklarda Metisilin Direnci ve Slime Pozitifliği. Fırat Tıp Dergisi, 2005; 10(3): 123 – 126.
45. Szweda, P., Schiellmann, M., Kotlowski, R., Gorczyca, G., Zalewska, M., Milewski, S. Peptidoglycan Hydrolases-Potential Weapons Against *Staphylococcus aureus*, Applied Microbiology And Biotechnology. 2012; 96: 1157-1174.
46. Hazımoğlu, Ş. *Staphylococcus aureus* Suşlarında Panton – Valentine Lökosidin (PVL) Genlerinin Araştırılması. T.C. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, 2011, 94s. (Doktora Tezi).
47. Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M. Exotox-İns Of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev. 2000; 13 (1):16-34.
48. Tibana A, Rayman K, Akhtar M, Szabo R. Thermal Stability of Enterotoxins A, B, and C in A Buffered System. J Food Prot. 1987; (50): 239-242.
49. Müştak, H.K., Esendal, Ö.M. *Staphylococcus aureus* Ekzotoksinleri. Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Derg. 2008; 19: 69-74.

50. Harris T.D., Grossman D, Kappler J.W., Marrack P, Rich R.R., Betley M.J. *Lack Of Complete Correlation Be-Tween Emetic And T-Cell-Stimulatory Activities Of Staphylococcal Enterotoxins*. Infect Immun. 1993; 61: 3175-3183.
51. Muray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller, P.A. Medical Microbiology; 4th Ed. Philadelphia: Elsevier. 2005;203(12):221-36.
52. Öncül, O., Erdemoğlu, A., Özsoy, M.F., Altunay, H., Ertem, Z., Çavuşlu, Ş. Hastane Personeline Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı. Klimik Dergisi, 2002; 15(3): 74-77.
53. Wang, D., Bortolussi, R., And Noble, M. Latex Agglutination Test to Identify Coagulase, Clumping Factor and Protein A Produced by Staphylococci, Clinical & Investigative Medicine, 1983; 6(4): 301-304.
54. Kenny, J.G., Moran, J., Kolar, S.L., Ulanov, A., Li, Z., Shaw, L.N., Josefsson, E., Horsburgh, M.J. Mannitol Utilisation is Required for Protection of *Staphylococcus aureus* From Human Skin Antimicrobial Fatty Acids. Plos ONE, 2012; 8(7), E67698.
55. Argudin M.A., Mendoza M.C., Rodicio M.R. Food Poisoning And *Staphylococcus aureus* Enterotoxins. Toxins, 2010; 2: 1751-1773.
56. Doğancı, L. Antibiyotik Direncinin Sıklığı Üzerine Antibiyotik Kullanımının Etkisi. Klimik Dergisi 2001; 14(2): 57-61.
57. Yakupoğulları, Y., Gündüz, A., Özcan, M., Doğukan, M., Seyrek, A., Yılmaz, M. *Staphylococcus aureus* Suşlarının Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin Ve Moksifloksasin Duyarlılıkları. Fırat Tıp Dergisi, 2006; 11(1): 45 – 47.
58. Sevgican, E., Sınırtaş, M., Özakın, C., Gedikoğlu, S. *Staphylococcus* Türlerinde Metisilin Direncinin Farklı Yöntemlerle Saptanması. Enfeksiyon Dergisi, 2009; 23(2): 63 – 68.
59. Güneş, H., Sesli-Çetin, E. Toplumdan Kazanılmış Metisiline Dirençli *S.aureus*. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2012; 3(2): 83-90.
60. Sanford M.D., Widmer A.F., Bale M.J., Jones R.N., Wenzel R.P. Efficient Detection and Long-Term Persistence of The Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1994;19:1123–1128.
61. Cosgrove S.E., Qi Y, Kaye K.S., Harbarth S, Karchmer A.W., Carmeli Y. The Impact of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* Bacteremia on Patient Outcomes: Mortality, Length of Stay, and Hospital Charges. Infect Control Hosp. Epidemiol., 2005; 26(2):166-74.
62. Jones T.F., Kellum M.E., Porter S.S., Bell M, Schaffner W. An Outbreak Of Community-Acquired Foodborne İllness Caused By Methicilin Resistant *Staphylococcus Aureus*. Emerg Infect Dis, 2002; 8(1): 82-4.
63. Morandi S, Brasca M, Lodi R, Cremonesi P, Castiglioni B. Detection of Classical Enterotoxins and Identification of Enterotoxin Genes in *Staphylococcus aureus* From Milk and Dairy Products, Vet Microbiol, 2007; 124. 66–72.
64. Özkan, S., Aycan, S., Sultan, N., Maral, I. Gölbaşı'nda Gıda Sektöründe Çalışanların Periyodik Esnaf Muayenelerinin ve Burun – Boğaz Taşıyıcılıklarının Değerlendirilmesi. Türk. Hij. Den. Biol. Derg 1999; 56(1): 13 – 17.
65. Bilgehan, H. Klinik Mikrobiyoloji Tanı, Fakülteler Kitabevi, Barış Yayınları, 2002, 3.Baskı.

66. Acco, M., Ferreira, F.S., Henriques, J.A.P., Tondo, E.C. Identification of Multiple Strains of *Staphylococcus aureus* Colonizing Nasal Mucosa of Food Handlers. *Food Microbiology*, 2003; 20: 489-493.
67. Soares, M.J.S., Tokumaru-Miyazaki, N.H., Noletto, A.L.S., Firueiredo, A.M.S. Enterotoxin Production by *Staphylococcus aureus* Clones and Detection of Brazilian Epidemic MRSA Clone (III:B:A) Among Isolates From Food Handlers. *J. Med. Microbiol.*, 1997; 16: 214-221.
68. Vançelik, S., Özbek, A., Güraksın, A. Erzurum İlinde Gıda İle Uğraşan Kişilerin Taşıyıcılık ve Kişisel Hijyen Durumları. *Atatürk Üniv. Tıp Derg.*, 2004; 36: 1-4.
69. Gülbandır, A. Kütahya Yöresinde Burun Mukozasındaki *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının ve Antibiyotik Duyarlılığının Araştırılması. *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2009; 4(18): 1032 – 3055.
70. Dagnew, M., Tiruneh, M., Moges, F., Tekeste, Z. Survey of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Intestinal Parasites Among Food Handlers Working at Gondar University, Northwest Ethiopia. *BMC Public Health* 2012; 12: 837.
71. Pala, K., Özakin, C., Akış, N., Sınırtaş, M., Gedikoğlu, S., Aytekin, H. Asymptomatic Carriage of Bacteria in Food Workers in Nilüfer District, Bursa, Turkey. *Turkish Journal of Medical Science*, 2010; 40(1): 133-139.
72. Paludi, D., Vergara, A., Festino, A.R., Di Ciccio, P., Costanzo, C., Conter, M., Zanardi, E., Ghidini, S., Ianieri, A. Antimicrobial Resistance Pattern of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* in the Food Industry. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 2011; 25(4): 671-677.
73. Gül, M., Çiragıl, P., Aral, M. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Personelinde Burun ve El *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı. *Ankem Dergisi*, 2004; 18(1): 36-39.
74. Kaleli, İ., Özen, N., Yalçın, A.N., Akşit, F. Hastane Personelinde Burunda *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının Saptanması. *İnfeksiyon Dergisi*, 1997; 11(3): 243-245.
75. Karabiber, N. Normal Populasyonda ve Hastane Laboratuvar Personelinde *Staphylococcus aureus* Burun Taşıyıcılığı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 1991; 25(2): 187-191.
76. Loeto, D., Matsheka, M.I., Gashe, B.A. Enterotoxigenic and Antibiotic Resistance Determination of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated From Food Handlers in Gaborone, Botswana. *Journal of Food Protection*, 2007; 12: 2708-2934.
77. Hızıl, S., Şanlı, C., Kaygusuz, S., Tunç, A. Kırıkkale Üniversitesi Hastane Personeli ile Hasta Ziyaretçilerinde Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı. *Van Tıp Dergisi*, 2005; 12(2): 140-144.
78. Hasbek, M., Hakgüdener, Y., Kaya, S., Bakıcı, Z.M. Stafilokoklarda Metisilin Direncinin Farklı Yöntemlerle Belirlenmesi ve Çoğul Antibiyotik Direnci. *Cumhuriyet Tıp Derg.*, 2002; 24(4): 179-184.
79. Arıdoğan, A., Atasever, L., Bal, Ç. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Dirençleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2004; 34: 20-23.
80. Çıtak, S., Karaçocuk, E. Hastane ve Toplum Kaynaklı Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılığı. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004, 26(1):13-17.

81. Atlı, O. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığının İncelenmesi. T.C. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2007,94s. (Yüksek Lisans Tezi).
82. Çaylan, R., Aydın, K., Köksal, İ., Kostakoğlu, U. Hastanemizde Nozokomiyal Stafilocok Enfeksiyonlarında Metisilin Direncinin Saptanması ve Personelde Metisilin Dirençli Stafilocok Taşıyıcılığı. Mikrobiyoloji Bülteni, 1999; 33: 163-169.
83. Blumberg, H.M., Rimland, D., Carroll, D., Terry, P., Washmutter, K. Rapid Development of Ciprofloxacin Resistance in Methicillin Susceptible and Resistant *S.aureus*. J. Infect. Dis., 1991; 163: 1279.
84. Dayan, S., Sevinç, İ., Şengül, A., Yılmaz, S., Hacıbektaşoğlu, A. Gıda Elleyicilerinde Burun Portörlüğü ve İzolatların Antibiyotik Duyarlılığı, Mikrobiyoloji Bülteni. 1996; 31: 61-67.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ecem YIKILMAZSOY

Doğum Yeri ve Yılı : İzmir, 1988

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : ecemyikilmazsoy@gmail.com.tr

Eğitim Durumu

Lise : İzmir İnönü Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi, 2007

Lisans : Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, 2011

Yüksek Lisans : Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, 2019

Mesleki Deneyim

Alliance One Tütün A.Ş. 2012-2013

Asklepion Dokuz Eylül Laboratuvarı 2013-2017

Allianz Sigorta A.Ş. 2017- devam ediyor.

Kongreler

Yıkılmazsoy, E., Ocak, F. İzmir İli ve Çevresindeki Gıda Firmalarında Çalışan Gıda Personelinde Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının Araştırılması. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017; 4(2).