



**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇEŞİTLİ KAYNAKLARDAN İZOLE EDİLEN**  
***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ**  
**METİSİLİN DİRENCİNİN FARKLI**  
**YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

**Erdoğan GÜNEŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Biyoloji Anabilim Dalı**

**Temmuz-2011**  
**KONYA**  
**Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Erdoğan GÜNEŞ tarafından hazırlanan “Çeşitli Kaynaklardan İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Metisilin Direncinin Farklı Yöntemlerle Araştırılması” adlı tez çalışması 15/07/2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

#### Başkan

Prof. Dr. Yusuf DURAK

#### Danışman

Prof. Dr. Yusuf DURAK

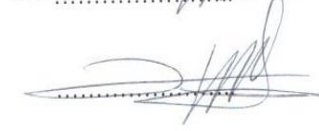
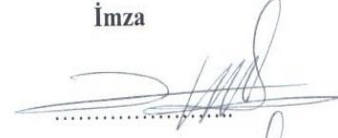
#### Üye

Doç. Dr. Cengiz AKKÖZ

#### Üye

Yrd. Doç. Dr. M. Onur ALADAĞ

### İmza



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Bayram SADE  
FBE Müdürü

Bu tez çalışması BAP tarafından 10101023 nolu proje ile desteklenmiştir.

## TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.



Erdoğan GÜNEŞ

Tarih: 15/07/2011

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

# ÇEŞİTLİ KAYNAKLARDAN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ METİSİLİN DİRENCİNİN FARKLI YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Erdoğan GÜNEŞ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf DURAK

2011, İX + 54 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Yusuf DURAK

Doç. Dr. Cengiz AKKÖZ

Yrd. Doç. Dr. M. Onur ALADAĞ

Bu çalışmada, çeşitli kaynaklardan izole ve tanımlanmış 150 *Staphylococcus aureus* bakteri suşunun metisilin direnci üç farklı yöntemle incelendi. Bu incelemede; agar tarama, disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemleri kullanıldı. Agar tarama ve mikrodilüsyon yönteminde 16 ( % 10.7) suş, disk difüzyon yönteminde ise 17 ( % 11.3) suş Methicillin Resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) olarak saptandı. Agar tarama yöntemi referans alınarak diğer iki yöntemin duyarlılık ve özgüllükleri belirlendi. Agar tarama ve mikrodilüsyon yöntemi birbirlerine % 100 uyumlu bulundu. Disk difüzyon yönteminin duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 99.2 olarak bulundu. Agar tarama yöntemi, diğer yöntemlere göre daha pratik görüldüğünden, metisilin direncini belirlemede önerilebileceği sonucuna varıldı. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda, disk difüzyon yöntemiyle tüm suşların çoklu antibiyotik direnci de araştırıldı. İncelenen MRSA ve MSSA suşlarında sırasıyla; penisiline % 100 ve % 93.3, tetrasikline % 81.2 ve % 5.2, , ofloksasine % 62.5 ve % 1.5, rifampine % 56.2 ve % 0.7, amoksisilin/klavulanik aside % 56.2 ve % 0, eritromisine % 50 ve % 5.9, gentamisine % 50 ve % 0, trimetoprim sulfametoksazole % 18.7 ve % 0 oranlarında direnç saptanırken, tüm suşlar vankomisin ve linezolid duyarlı bulundu. MRSA suşlarındaki çoklu antibiyotik direncinin, MSSA suşlarına göre daha yüksek olduğu görüldü. Linezolidin MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisine alternatif olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Agar tarama, disk difüzyon, metisilin direnci, mikrodilüsyon, oksasilin, *Staphylococcus aureus*.

## ABSTRACT

### MS THESIS

# INVESTIGATION OF METHICILLIN RESISTANCE BY DIFFERENT METHODS IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS WHICH ISOLATED FROM VARIOUS SOURCES

Erdoğan GÜNEŞ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF  
SELÇUK UNIVERSITY  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN BIOLOGY

Advisor: Prof. Dr. Yusuf DURAK

2011, IX + 54 Pages

Jury

Prof. Dr. Yusuf DURAK

Assoc. Prof. Dr. Cengiz AKKÖZ

Asst. Prof. Dr. M. Onur. ALADAĞ

In this study, methicillin resistance of 150 *Staphylococcus aureus* strains isolated and identified from various sources was investigated by three different methods. These methods were agar screening, disk diffusion and broth microdilution. By agar screening and microdilution methods, 16 (10.7 %) strains were determined as Methicillin Resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) on the other hand, it was found as 17 ( 11.3 %) when disk diffusion method was used. The microdilution and disk diffusion methods' sensitivity and specificity were assessed considering agar screening method as reference. Agar screening and microdilution methods were 100 % compatible with each other. The sensitivity of disk diffusion method was found as 100 % but its specificity was 99.2 %. It was concluded that agar screening method may be suggested to determine methicillin resistance because it was more practical than other methods. Moreover, multiple antibiotic resistance of all strains were investigated by using disk diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). The Resistance rates of MRSA and MSSA strains were found as follows, respectively penicillin 100 % and 93.3 %, tetracycline 81.2 % and 5.2 %, ofloxacin 62.5 % and 1.5 %, rifampin 56.2 % and 0.7 %, amoxicillin/clavulanic acid 56.2 % and 0 %, erythromycin 50 % and 5.9 %, gentamicin 50 % and 0 %, trimethoprim/sulfamethoxazole 18.7 % and 0 %. All strains were sensitive to vancomycin and linezolid. Multiple antibiotic resistance in strains of MRSA were seen to be significantly higher than in Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) strains. It was concluded that linezolid can be used as an alternative to vancomycin for the treatment of MRSA infections.

**Keywords:** Agar screening, disk diffusion, methicillin resistance, microdilution, oxacillin, *Staphylococcus aureus*

## ÖNSÖZ

Bu çalışma, 2010- 2011 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır. Çalışmada çeşitli kaynaklardan izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin farklı yöntemlerle belirlenmesi ve ayrıca bu suşların çoklu antibiyotik direncinin saptanması amaçlanmıştır. Laboratuvar çalışmalarının tamamı S.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Tez konumun belirlenmesi ve yürütülmesinde bana her türlü desteği sağlayan, yaklaşım ve önerileriyle beni yönlendiren danışman hocam sayın Prof. Dr. Yusuf DURAK'a, ( S.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) karşılaştığım zorlukları aşmak için bilgi ve tecrübesinden yararlandığım değerli hocam sayın Arş. Gör. Ahmet UYSAL'a ( S.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) sonsuz şükran duygularıyla teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım boyunca fikirleriyle beni aydınlatan Yrd. Doç. Dr. M. Onur ALADAĞ'a, ( S.Ü. Sağlık Hizmetleri MYO) tezimin yazım aşamasında çok büyük katkıları olan değerli hocam Arş. Gör. Dr. Evren YILDIZTUGAY'a ( S.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü), değerli arkadaşlarım Emre ÜNVER ve Esmâ YENEL'e, örneklerin toplanmasında büyük yardımları olan Yunus Emre BAYINDIR'a laboratuvar çalışmalarımda çok fazla emeği geçen ve büyük desteğini gördüğüm Çiğdem ŞENKELEŞ'e, değerli arkadaşım Döndü AKIN'a ve ayrıca maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen, her zaman sabır ve destekleriyle yanımda olan anneme, babama ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde maddi destek sağlayan S.Ü. Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü'ne (BAP - 10101023 nolu proje) katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Erdoğan GÜNEŞ

KONYA-2011

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>v</b>
<b>ÖNSÖZ .....</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....</b>	<b>3</b>
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>14</b>
3.1. Materyal .....	14
3.1.1. Kullanılan kontrol suşları.....	14
3.1.2. Kullanılan besiyerleri.....	14
3.1.3. Kullanılan boyalar ve diğer solüsyonlar .....	14
3.1.4. Kullanılan antibiyotik diskleri .....	15
3.2. Yöntem.....	15
3.2.1. <i>S. aureus</i> suşlarının toplanması .....	15
3.2.1.1. Klinik örneklerin toplanması .....	15
3.2.1.2. Gıda örneklerinin toplanması ve <i>S. aureus</i> izolasyonu.....	15
3.2.1.3. Burun sürüntüsü örneklerinin toplanması ve <i>S. aureus</i> 'un izolasyonu .	16
3.2.2. <i>S. aureus</i> 'un identifikasyonu .....	17
3.2.2.1. Katalaz Testi .....	18
3.2.2.2. Koagülaz testi .....	18
3.2.2.3. Mannitol fermantasyon testi .....	19
3.2.2.4. Lesitinaz Testi.....	20
3.2.3. <i>S. aureus</i> suşlarında metisilin direncinin belirlenmesi .....	20
3.2.3.1. Disk difüzyon yöntemi.....	20
3.2.3.2. Oksasilin agar tarama testi .....	21
3.2.3.3. Mikrodilüsyon yöntemi.....	22
3.2.4. Kullanılan antibiyotik diskleri ve duyarlılıkları.....	25
3.2.5. İstatistik.....	26
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....</b>	<b>27</b>
4.1. Bulgular .....	27
4.2. Tartışma .....	34
<b>5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....</b>	<b>42</b>
5.1. Sonuçlar .....	42
5.2. Öneriler .....	42

<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>54</b>

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

### **Simgeler:**

°C: santigrad derece

g: gram

Kb: kilo baz

kDa: kilo dalton

ml: mililitre

µg: mikrogram

µl: mikrolitre

### **Kısaltmalar**

AMC: Amoxicillin/clavulanic acid

BORSA: Borderline-resistant *Staphylococcus aureus*

CLSI: Clinical and laboratory standards institute

FEM: Factors essential for the expression of methicillin resistance

FT: Fosfomisin- trometamol

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

Kob: Koloni oluşturan birim

MIC: Minimum inhibition concentration

MRSA: Methicillin resistance *Staphylococcus aureus*

MSSA: Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*

NCCLS: National committee for clinical laboratory standats

OMHA: Oksasilinli Mueller-Hinton Agar

PBP: Penisilin bağlayan protein

PBS: Phosphate buffer saline

PCR: Polimerase chain reaction

SCC: Staphylococcal cassette chromosome

TMP-SXT: Trimethoprim/sülfamethoxazole

TTC: Triphehnyltetrazolium chloride

VISA: Vancomycin intermediate resistant *Staphylococcus aureus*

VRSA: Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*

## 1. GİRİŞ

Stafilokoklar; 100 yıldan daha uzun bir süreden beri tıp dünyasının ilgisini çeken ve halk sağlığını da yakından ilgilendiren önemli enfeksiyon etkenleri olarak kabul edilmektedirler. İlk kez 1878 yılında Robert Koch tarafından tanımlanan ve 1881 yılında da Alexander Ougston tarafından fare ve kobaylarda hastalık yaptığı görülen stafilokoklar, o tarihlerde insanlarda çok ağır seyreden, tedavisi güç, ölümcül enfeksiyonlara neden olmuşlardır. Alexander Fleming'in 1928 yılında penisilini bulması ve 1940 yılında da bu antibiyotiğin klinik kullanıma girmesi ile birlikte, stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir. Bununla birlikte, penisilin çok yaygın kullanılmasının ardından, penisilini parçalayan stafilokok suşları ortaya çıkmaya başlamıştır. Stafilokoklarda penisilin direnci 1940'lı yılların ortalarından itibaren gittikçe artmış, 1950'li yıllarda penisilin yanı sıra tetrasiklin, eritromisin ve streptomisin gibi diğer antibiyotiklere de direnç gelişimine tanık olunmuştur (Haznedaroğlu, 2006).

Araştırmacılar; 1960 yılında metisilini, daha sonra da stafilokoklar tarafından sentezlenen penisilinazlara dirençli penisilin türevlerini üretmiş ve stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde büyük başarı kazanmışlardır. Ancak bu başarının üzerinden henüz bir yıl geçmeden (1961), stafilokoklarda metisilin direnci tanımlanmış ve 1970'li yılların sonu ile 1980'li yılların başlarından itibaren de MRSA (Methicillin Resistance *Staphylococcus aureus*) suşlarında çoklu antibiyotik direnci ortaya çıkmaya başlamıştır. Günümüzde direnç sorununun giderek yaygınlaşması ile birlikte MRSA tüm dünyada hastane enfeksiyonlarına yol açan çok ciddi bir sorun haline gelmiştir (Haznedaroğlu, 2006).

Beta-laktamaz enzimleriyle hidrolize olmayan betalaktam grubu bazı antibiyotiklere (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin) karşı gelişen direnç, metisilin direnci olarak adlandırılmaktadır (Chambers, 1997). Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)'larda, beş adet penisilin bağlayan protein (PBP) bulunurken, MRSA'larda bunlara ek olarak PBP 2' ya da PBP 2a olarak adlandırılan 78 kDa ağırlıkta olan farklı bir PBP sentezlenmektedir (Hartman ve Tomasz 1986; Sancak, 2007). PBP 2a, diğer PBP'lerden farklı olarak betalaktam yapısındaki antibiyotiklere karşı düşük afinite göstermektedir. PBP 2a'yı kodlayan gen bölgesi, 2.1 kb büyüklüğünde olan ve *mecA* olarak adlandırılan bir gendir. Tüm MRSA'lar bu gene sahipken metisiline duyarlı olan suşlarda bu gen bulunmamaktadır (Chambers, 1997).

Antibiyotiklere karşı görülen yüksek direnç düzeyi, tedavide başarı şansını azalttığı için, metisilin direncinin doğru saptanması oldukça önem kazanmaktadır. Hasta örneklerinde metisilin direncinin belirlenmesindeki hatalar, ciddi klinik sorunlara neden olabilmektedir. Metisilin direncinin saptanmasında yalancı negatif sonuçlar yetersiz tedaviye ve MRSA suşlarının yayılmasına, yalancı pozitiflik ise glikopeptitlerin gereksiz kullanımına ve aşırı maliyete neden olmaktadır. Toplum sağlığı, tedavi başarısı ve ekonomik nedenler göz önüne alındığında, *S. aureus* suşlarının metisiline karşı direnç durumlarının doğru belirlenmesi son derece önemlidir (Iraz, 2008).

MRSA ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocokların tanısında ideal yöntem, *mecA* geninin veya PBP 2a proteininin doğrudan saptanmasıdır. Ancak bu yöntemler, her klinik laboratuvarında uygulanabilecek yöntemler değildir. Otomatik, yarı otomatik ve türbidimetrik antibiyotik duyarlılık testleri ise metisilin direncinin doğru saptanmasında güvenilir sonuçlar vermemektedir. Oksasilinin metisiline göre daha stabil bir madde olması nedeniyle klinik laboratuvarlarda, oksasilin kullanılarak NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) önerilerine göre uygulanan disk difüzyon, agar tarama ve dilüsyon yöntemleriyle de dirençli suşların belirlenmesine çalışılmaktadır. İzole edilen ve metisiline dirençli olarak görülen tüm stafilocok suşları, duyarlılık testleri sonuçları ne olursa olsun tüm betalaktam antibiyotiklere dirençli olarak rapor edilmelidir. Metisiline doğal heterojen dirençli stafilocok suşları, betalaktam dışı antibiyotiklere de (örneğin eritromisin, klindamisin tetrasiklin, trimetoprim, sülfonamidler, fluorokinolonlar, aminoglikozidler) sıklıkla çoklu direnç göstermektedirler. Bu nedenle çoklu direnç gösteren suşlarda metisilin direncinin daha dikkatli araştırılmasında yarar vardır (Dündar, 2000).

Bu çalışmada, MRSA suşlarının belirlenmesinde kullanılan mikrodilüsyon, disk difüzyon ve agar tarama yöntemlerinin karşılaştırılması ve ayrıca çalışılan *S. aureus* suşlarında çoklu antibiyotik direncinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Bergey'in 1986'da yaptığı sistematik bakteriyoloji sınıflandırılmasına göre stafilokoklar, *Micrococcaceae* ailesi içerisinde *Micrococcus*, *Planococcus* ve *Stomatococcus* cinsleri ile birlikte yer almışlardır. (Koneman ve ark., 1992) .

Stafilokoklar hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkenler arasında yer almaktadırlar. *S. aureus* özellikle Gram pozitif bakterilere bağlı bakteremilerin en sık etkeni olmasının yanı sıra, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni, ampiyem, osteomyelit, septik artrit, endokardit gibi çok sayıda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır ( Bozca ve ark., 2008).

Burada *S. aureus* taşıyıcılığı enfeksiyonların epidemiyoloji ve patogenezinde anahtar bir rol oynamaktadır. *S. aureus* insanların % 10-40'ında özellikle hastanede çalışanların ya da yatan hastaların % 70'inde burun deliği mukozalarında taşınmaktadır. Hastanede görevli sağlık çalışanlarında nazofaringeal taşıyıcılığın çok yüksek olabileceği uzun süredir bilinmektedir (Oğuzkaya-Artan ve Çürük, 2005). Günümüzde metisiline dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarında artışın görülmesi, bu suşlarda çoğul antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve bu direnç probleminin her geçen gün artmasıyla birlikte MRSA tüm dünyada nazokomiyal epidemilere yol açan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Kurtoğlu ve ark., 2009).

Özdemir ve Şahin (2009) yaptıkları çalışmada Kars ili sağlık çalışanlarının nazal *S. aureus* ve metisiline dirençli *S. aureus* taşıyıcılığı oranlarını araştırmışlardır. Çalışma kapsamına alınan bireylerin 29'unda (% 15.1) *S. aureus* taşıyıcılığını belirlemişler, bu 29 bireyin bir tanesinde ise metisiline dirençli *S. aureus* saptamışlardır.

Kurtoğlu ve ark. (2009) sağlık çalışanlarında *S. aureus* burun kolonizasyonunu, antimikrobiyal duyarlılıkları ve mupirosin etkisini araştırmışlardır. Çalışmada 310 sağlık çalışanını incelemişler ve bu sağlık çalışanlarının % 8.7'sinde *S. aureus* burun taşıyıcılığını saptamışlardır. Burundan izole edilen *S. aureus*'ların 3'ünü MRSA, 24'ünü ise MSSA olarak belirlemişlerdir. Amoksisilin-klavulanat, sefazolin, sefoksitin, klindamisin, fusidik asit, levofloksasin, moksifloksasin, mupirosin, ofloksasin, rifampisin, teikoplanin, tetrasiklin ve vankomisin direnci saptamamışlardır. Taşıyıcılarda on günlük intranasal mupirosin uygulamasının ise % 100 başarı sağladığını görmüşlerdir.

Yetkin ve ark. (2006) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ve hastane personelinde *S. aureus* taşıyıcılığını ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumunu

araştırmışlardır. Bu amaçla toplam 200 kişiyi çalışma kapsamına almışlar, bunların 71'inden (% 35) 86 stafilokok izole etmişlerdir. İzole edilen stafilokokların 16'sını (% 19) metisiline dirençli *S. aureus*, 70'ini ise metisiline duyarlı *S. aureus* olarak saptamışlardır. İzole edilen MRSA suşlarının antibiyotiklere daha dirençli olduğunu görmüşler, glikopeptidlere ise direnç gözlemlememişlerdir.

Yine hastane personeline nazal *S. aureus* taşıyıcılığını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 189 hastane çalışanı incelenmiş, bunlardan 59'unda (% 31.2) *S. aureus* taşıyıcılığı, 9'unda da (% 4.8) MRSA taşıyıcılığı bulunmuştur (Demirdal ve ark., 2006).

Öncül ve ark. (2002)' da nazal *S. aureus* taşıyıcılığını belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada 495 hastane çalışanını araştırmışlar ve bu çalışanların % 15'inde nazal *S. aureus* taşıyıcılığını saptamışlardır. MRSA taşıyıcılığını ise % 2.4 oranında bulmuşlardır.

Askarian ve ark. (2009)'nın İran'da bir hastanede yaptıkları çalışmada, hastane çalışanlarında nazal MRSA taşıyıcılığını araştırmışlardır. MSSA taşıyıcılığı oranını % 25.7, MRSA taşıyıcılığı oranını ise % 5.3 olarak saptamışlardır.

Direnç, bir bakterinin antimikrobiyal bir ajanın öldürücü veya üremeyi durdurucu etkisine karşı koyabilme yeteneğidir. Direnç gelişimi ve yayılımı genellikle gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlanmakla birlikte, antibiyotik direncinin yalnızca yaygın antibiyotik kullanımı sonucu değil, bakterilerin olumsuz çevre koşullarında yaşamını sürdürmek için kullandığı savunma sürecinin bir parçası olduğu da belirtilmektedir (Yüce, 2001).

Stafilokoklarda; penisilin grubu antibiyotiklere karşı görülen dirençte, beta-laktamaz grubu enzimlerin rolü açıkça görülmektedir. Bu enzimler, genellikle bir plazmid üzerinde taşınan ve indüklenebilir bir gen olan *bla* tarafından kodlanmaktadır. Penisilinaz, penisilini ve diğer penisilinaza duyarlı bileşikleri inaktif olan penisiloinik aside parçalayan, salınabilir bir enzimdir. *Bla* geninin, *blaRI* ve *blaI* olmak üzere iki regülatör determinanti bulunmaktadır. *blaRI*, membran reseptörünü kodlarken, *blaI*, gen reseptörünü kodlamaktadır. Penisilin varlığında, membran *blaRI* reseptörünün ekstraselüler parçası, intrasitoplazmik parçasının otokatalitik ayrışımını tetikler. Açığa çıkan intrasitoplazmik peptid bir metalloproteinaz gibi davranır, bir represör olan *blaI*'yi ayrıştırarak gen ekspresyonu üzerindeki baskıyı kaldırır ve beta-laktamaz sentezinin gerçekleşmesiyle beta-laktam direnci gelişir ( Appelbaum, 2006; Ünal, 2009).

Günümüzde, *S. aureus* izolatlarında görülen en önemli sorun, giderek artan oranlarda görülen metisilin direncidir. MRSA, bir kez hastaneye girdikten sonra eradikasyonu oldukça zordur. Bu nedenle hastanelerde MRSA izolatlarının saptanması, yayılımının önlenmesi, özellikle hemodiyaliz ve cerrahi hastaları gibi yüksek risk taşıyan hasta gruplarında MRSA kolonizasyonunun ortadan kaldırılması büyük önem taşımaktadır (Hershow ve ark., 1992; Sancak, 2007).

Metisilin direncinin mekanizmasına baktığımızda karşımıza penisilin bağlayan protein (PBP)'ler çıkmaktadır. PBP'ler bakteri hücre membranında bulunan  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin bağlandığı hedef proteinlerdir.  $\beta$ -laktam antibiyotikler bu proteinlere bağlanıp, peptidoglikan sentezini engelleyerek bakteri hücre duvarını inhibe ederler (Chambers and Sachdevo, 1992). Metisiline duyarlı *S. aureus* suşları 4 veya 5 farklı PBP (1, 2, 3, 3', 4) oluştururlar. Klasik metisilin direnci normal PBP'lerin yanında, PBP 2a ya da PBP 2' olarak adlandırılan yeni bir penisilin bağlayan proteinin sentez edilmesiyle ilgilidir. Bir transpeptidaz olduğu düşünülen PBP 2a beta-laktam antibiyotiklere karşı düşük afinite göstermektedir (Chambers 1988; 1997). Bu nedenle beta-laktam grubu antibiyotikler, MRSA'larda PBP 2a'ya bağlanamazlar ve peptidoglikan sentezi devam eder (Deurenberg ve ark., 2007).

Moleküler biyolojik çalışmalar sonucunda PBP 2a'nın sentezini sağlayan genetik bilginin bakteri kromozomunda ilave lokalize 2 kb'lık bir gen olan "meca" geninde taşındığı gösterilmiştir (Smith and Jarvis, 1999; Lowy, 2003). "meca" geni MRSA'da bulunan ve SCCmec olarak isimlendirilen bir direnç adasında bulunmaktadır. SCC 'staphylococcal cassette chromosome', mec ise, metisilin direncine neden olan genetik elemanı simgelemek için kullanılmaktadır. SCCmec 15-60 kb büyüklüğünde ve kromozoma entegre olabilen, mobil bir eksojen DNA parçasıdır. SCCmec'te bulunan en önemli genler *ccrA*, *ccrB* ve *mecA* genleridir. *ccrA* ve *ccrB*, *mec* genini kromozoma entegre edebilen ve çıkarabilen rekombinaz proteinlerini kodlamaktadır. *ccrA*, *ccrB* ve *mecA* komplekslerinin yapısına göre SCCmec dört tipe ayrılmaktadır. SCCmec tip I, II ve III hastanede kazanılmış MRSA "hospital acquired MRSA (HA-MRSA)" klonları, SCCmec tip IV ise toplumda kazanılmış MRSA "community acquired MRSA (CA-MRSA)" klonları olarak tanımlanmaktadır. (Eliopoulos, 2005; Appelbaum, 2006; Ünal, 2009).

*mecA* geni, *mecR1* ve *mecI* olmak üzere iki regülatör gen ile kontrol edilmektedir. Bu genler, beta-laktamaz geninin regülatör genleri olan *blaR1* ve *blaI* ile yapı, fonksiyon ve regülasyon mekanizması açısından benzerlik göstermektedir. *BlaI*,

*blaI* geni tarafından kodlanan, beta-laktamaz geninin transkripsiyonunu inhibe eden bir proteindir. *BlaRI* ise *blaRI* geni tarafından kodlanır ve beta-laktamaz varlığında beta-laktamaz gen transkripsiyonuna yol açar (Chambers, 1997). *mecI* ve *mecRI*, *mecA* için aynı düzenleyici rolü oynar. *mecI*, *mecA*'yı baskılayan bir protein, *mecRI* ise sinyal uyarıcı bir protein kodlar (Kobayashi ve ark., 1998; Sancak, 2007).

Metisilin direncinin fenotipik olarak ortaya konması bakteriler arasında değişkenlik göstermektedir. Tüm MRSA suşları PBP 2a oluşturmalarına rağmen, direnç değişik derecelerde ortaya çıkmaktadır. Bir başka deyişle, metisilin direncinin fenotipik olarak eksprese edilmesi, homojen ya da heterojen olmak üzere iki şekildedir (Hartman ve Tomasz, 1986; Sancak, 2007).

Heterojen dirençte, o bakteri topluluğunda bulunan tüm hücreler metisilin direnci için gerekli olan bilgiyi yani *mecA* genini taşımalarına rağmen belirli bir kısmında direnç açığa çıkar (Hartman ve Tomasz, 1986; Sancak, 2007). Heterojen dirençli suşlara ait hücrelerin çoğu ( % 99'dan daha fazlası), metisilin 1-5 µg/ml'si gibi beta-laktam antibiyotiklerin düşük konsantrasyonlarına duyarlıdır. Hücrelerin sadece 1/10<sup>6</sup>'sı gibi küçük bir kısmı 50 µg/ml ya da daha fazla metisilin konsantrasyonlarında üreyebilmektedir. Klinik izolatların çoğu rutin üreme ortamlarında bu heterojen direnç profilini gösterirler. Heterojen suşlar NaCl veya sükröz eklenmiş hipertonic kültür besiyerinde ya da 30 °C'de yapılan inkübasyonda homojen görülebilirler. Ayrıca EDTA eklenmesi veya inkübasyon ısısının 37-43 °C'ye çıkarılması, heterojen dirence neden olabilir veya direnci bütünüyle baskılayabilir. Farklı kültür ortamlarından kaynaklanan direnç ekspresyonundaki bu değişiklikler geçici ve tamamen fenotipiktir. Beta-laktam antibiyotiklerin varlığında heterojen suşların pasajlanması direnç fenotipini değiştirerek yüksek düzeyde direnç gösteren mutant kolonilerin oluşmasına yol açar. Bu klonlar, metisilin 50-100 µg/ml konsantrasyonlarında üreyebilen, yüksek dirençli hücrelerin homojen bir popülasyonunu üretir. Antibiyotiksiz ortamda bu suşların tekrarlanan pasajları, yeniden heterojen profilin yerleşmesine neden olur (Chambers, 1997).

Homojen dirençte ise hücrelerin tümü yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilme özelliği göstererek yüksek düzeyde direnç ortaya koyarlar. *S. aureus* suşlarının çok azında bu direnç görülür (Chambers, 1988).

Bu iki direnç tipinden ayrı olarak, *mecA* genini taşımadıkları halde metisiline azalmış duyarlılık gösteren *S. aureus* suşları da tanımlanmıştır. Böyle bir direnç aşırı miktarda penisilinaz üretimine bağlı olarak meydana geliyorsa, borderline-resistant *S.*

*aureus* (BORSA), normal penisilin bağlayan proteinlere sahip olduğu halde, bu proteinlerin beta-laktamlara zayıf afinitesi sonucunda meydana geliyorsa, methicillin-intermediate *S. aureus* (MODSA) olarak adlandırılırlar. BORSA ve MODSA suşları genetik olarak MRSA suşlarından farklıdır, klinik ve epidemiyolojik önemleri bilinmemektedir (Derbentli, 2005).

Metisilin direncinin düzenlenmesinde *mec* bölgesi dışında “factors essential for the expression of methicillin resistance” yani “*fem*” genleri olarak tanımlanmış genler de görev almaktadır. Metisiline duyarlı ve dirençli suşlarda *fem* faktörleri bulunabilmektedir. Metisilin direnci PBP 2a'nın varlığına bağımlı olarak ortaya çıktığı için, *mecA* geninin ekspresyonu veya PBP 2a'nın aktivitesi ile etkileşebilecek faktörler metisilin direncini de etkilemektedir (Eliopoulos, 2005; Appelbaum, 2006; Ünal, 2009).

Günümüzde metisilin direncinin saptanmasında *mecA* geninin moleküler yöntemlerle saptanması altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntemlerin klinik laboratuvarlarda uygulanması oldukça zor ve pahalıdır. Bu nedenlerden dolayı, klinik laboratuvarlarda *S. aureus* izolatlarında metisilin direncinin saptanmasında oksasilin disk difüzyon, sefoksitin disk difüzyon, sıvı mikrodilüsyon, E-test, lateks aglütinasyon ve agar tarama testi gibi çeşitli fenotipik yöntemler kullanılmaktadır (Sancak, 2007).

Yapılan çalışmalarda metisilin antibiyotiği yerine oksasilin antibiyotiğinin kullanılma sebebi, metisilin ısı ve benzeri fiziksel etkenlere karşı oldukça duyarlı bir antibiyotik olmasıdır. Örneğin antibiyotik duyarlılık testi sırasında, test ortamında 2 °C'lik bir ısı değişimi olması, test sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle aynı amacı karşılayan daha stabil bir antibiyotik olan oksasilin kullanılmaktadır. Uygun laboratuvar koşullarında test edildiğinde oksasilin direnci; bir *S. aureus* suşunun metisilin dirençli (MRSA) olduğunu gösterir (Haznedaroğlu, 2006).

Klinik örneklerden metisiline dirençli *S. aureus* izolasyonu için oksasilinli Mueller-Hinton besiyerinin kullanıldığı bir çalışmada, 100 örnek 6 µg/ml oksasilin içeren Mueller-Hinton agara (OMHA) ekilmiş ve 37 °C'de bir gece inkübe edilmiştir. Besiyerinde oluşan kolonilerden gram boyaması ve gerekli görülen testler yapılarak identifikasyona gidilmiştir. Kültürü yapılan 100 örnekten 50'sinde MRSA ürettiği tespit edilmiştir. OMHA besiyerinde üreyen ve *S. aureus* olduğu tespit edilen suşların metisilin direnci disk difüzyon yöntemi ile doğrulanmıştır. Sonuç olarak OMHA besiyerinin MRSA izolasyonuna olanak veren bir besiyeri olduğu fakat bu besiyerinde başka mikroorganizmaların da üremesinden dolayı gram boyaması ve koagülaz testi

yapılmadan bu besiyerinde meydana gelen üremelerin MRSA olarak tanımlanmaması gerektiği vurgulanmıştır (Karabiber ve ark. 1996).

Araj ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada, metisiline dirençli *S. aureus*'u belirlemek için kullanılan konvansiyonel testlerle moleküler testler arasındaki farkı araştırmışlardır. *mecA* PCR metodu ile oksasilin disk difüzyon testi ve E-test yöntemini karşılaştırmışlardır. Yapılan testler ile belirlenen sonuçlar arasında değişiklikler gözlemlemişlerdir. Test sonuçları arasında gözlenen farklardan dolayı metisiline dirençli *S. aureus*'u belirlemek için tek başına moleküler yöntemlerin yetmeyeceği, konvansiyonel metotların bir kombinasyonu ya da moleküler metotlarla birlikte kullanılması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Kutlu (2006), konvansiyonel ve biyokimyasal yöntemlerle hastalardan gelen materyallerden 42 adet, hastane personelinden 6 adet olmak üzere toplam 48 *S. aureus* suşu izole etmiştir. Bu suşların disk difüzyon yöntemiyle metisilin direncini, E-test yöntemiyle de vankomisin için MIC (Minimum Inhibition Concentration) değerlerini araştırmıştır. Hastalardan izole ettiği suşların % 38'ini metisiline dirençli, sağlıklı hastane personelinden alınan örneklerin tümünü ise metisiline duyarlı bulmuştur.

Hastane izolatu *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklarda metisilin direnci; oksasilin ve sefoksitin disk difüzyon testi, oksasilin E-testi, tuz agar tarama testi ve dirençten sorumlu *mecA* geni polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlenmeye çalışılmıştır. *Staphylococcus aureus*'lar da fenotipik yöntemlerden, oksasilin ve sefoksitin disk difüzyon, oksasilin E-test ve tuz agar tarama testi sonuçları aynı bulunmuştur (duyarlılık % 97.72, özgüllük % 95.65 ). Koagülaz negatif stafilokok suşlarında ise sefoksitin disk difüzyon testi diğer yöntemlere göre altın standart teste en yakın test olarak bulunmuştur (duyarlılık % 97.77, özgüllük % 97.77 ) (Biçer, 2009).

Rowe ve ark. (2002) sundukları çalışmada, 99 klinik stafilokok izolatını ( 41 *S. aureus*, 33 *S. epidermidis*, 12 *S. saprophyticus* ve 13 de diğer türlerden) farklı fenotipik metotlarla araştırmışlardır. *mecA* geninin belirlenmesi için referans metot olarak PCR kullanılmış ve 41 suşda 14, 33 suşda 10 ve 25 suşun 10'unda *mecA* geni belirlenmiştir. Sonuçlara göre *S. aureus* ve *S. epidermidis* için agar difüzyon, agar dilüsyon ve E-test yöntemlerinin 35 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra *mecA* pozitif izolatları negatiflerden doğru bir şekilde ayırdığını gözlemlemişlerdir. Diğer türler için tüm metotların ve durumların düşük özgüllük sunduğunu ve özellikle *S. saprophyticus*'da metisilin direncini belirlemek için moleküler yöntemlerin gerekebileceğini belirtmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada, özellikle borderline-resistant *S. aureus* suşlarına odaklanarak bu suşlardaki metisilin direncini belirlemek için birkaç fenotipik testin performansı karşılaştırılmıştır. Oksasilin agar tarama ve BBL kristal testlerinin güvenilirliği metisilin duyarlı, metisilin dirençli ve yüksek oranda beta-laktamaz üreten suşların tümü için değerlendirilmiştir. Bu testlerin yüksek oranda metisilin direnci içeren dört ya da beş nadir borderline suşu belirlemede başarısız olduğu; fakat iki farklı sıcaklıkta (35 ve 42 °C'de) eş zamanlı olarak yapılan disk difüzyon metodunun tüm suşları belirlediği gözlemlenmiştir (Nicola ve ark., 2000).

Şenoğlu ve ark. (2001) çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve disk difüzyon yöntemiyle oksasilin direnci saptanan 100 *S. aureus* suşundaki direncin NCCLS önerileri doğrultusunda agar dilüsyon ve agar tarama yöntemleriyle araştırarak sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Disk difüzyon yöntemiyle oksasiline dirençli bulunan 100 MRSA suşunda, agar dilüsyon ve agar tarama yöntemleriyle oksasilin direncini sırasıyla % 95 ve % 96 bulmuşlardır. Yöntemler arasında istatistiksel bir fark bulamamışlardır.

Nötropenik kanser hastalarından izole edilen 45 *S. aureus* ve 149 koagülaz negatif stafilokok suşunun levofloxacin duyarlılığının E-test yöntemiyle belirlendiği ve bulguların, broth mikrodilüsyon, agar dilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerinden elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, sonuçlar arasında çok büyük farklar gözlemlenmemiştir. Elde edilen sonuçlara göre E-test metodunun kullanılan diğer metotlar için geçerli bir alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Bonaventura ve ark. 2002).

Kırca (2008)'nin yaptığı çalışmada 66 MRSA suşu incelenmiş, incelenen bakterilerde PZR yöntemiyle *mecA* geni varlığı referans alınarak; oksasilin-sefoksitin disk difüzyon, oksasilin agar tarama, oksasilin-sefoksitin E-test ve PBP 2a lateks aglutinasyon yöntemlerinin metisilin direncini belirlemedeki duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. Kullanılan tüm yöntemlerin MRSA suşlarını tespit etmedeki duyarlılıkları birbirlerine eşit (% 98.48) bulunmuştur. Çalışılan 66 suş genotipik olarak *mecA* geni taşıdığı halde, bir suşta test edilen tüm yöntemlerle fenotipik olarak metisilin direnci gösterilememiştir.

Stafilokoklarda metisiline direnç oranlarının incelendiği bir çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 720 *S. aureus* ve 1169 koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Disk difüzyon yöntemi ile *S. aureus*

suşlarının % 34'ü, KNS suşlarının ise % 56'sı metisiline dirençli bulunmuştur (Bozca ve ark., 2008).

MRSA suşlarındaki çoklu direnç, MSSA suşlarına göre oldukça yüksektir. Antibiyotiklere karşı gelişen direnç, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde duyarlılık profiline göre, doğru ve uygun antibiyotik kullanımının önemini daha da arttırmaktadır. Özellikle hastane enfeksiyonu etkeni ve toplum kökenli MRSA suşlarının izole edildiği enfeksiyonlarda; antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre antibiyotik seçiminin yapılması, MRSA suşlarının tehlikesini daha da azaltacaktır (Duman ve ark., 2009). Literatürleri incelediğimizde MRSA ve MSSA suşlarındaki çoklu antibiyotik direnci ile ilgili yapılan birçok çalışma mevcuttur.

Kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının incelendiği bir çalışmada, 62 *S. aureus* suşu çalışma kapsamına alınmış, bu suşların 20'si (% 32) metisiline dirençli (MRSA), 42'si (% 62) metisiline duyarlı (MSSA) olarak tanımlanmıştır. MRSA suşlarının siprofloksasin, klindamisin, eritromisin, gentamisin, rifampisin ve tetrasikline karşı direnç oranları MSSA suşlarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Gürsoy ve ark., 2009).

Koç ve ark. (2009)'nın yaptıkları çalışmada, 170 MRSA suşunun disk difüzyon yöntemiyle fosfomisin-trometamol (FT) duyarlılığı, ayrıca bu suşların metisilin ve sefoksitin direnci ile bazı antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiştir. 107 suşun fosfomisin-trometamole duyarlı olduğu saptanmıştır. Fusidik asit (% 96.5), trimetoprim sulfometaksazol (% 98.8) ve kloramfenikol (% 97.1) de bu suşlara yüksek oranda etkili bulunmuş, vankomisine dirençli suş saptanmamıştır.

Klinik örneklerden izole edilen 137 *S. aureus* suşunun incelendiği bir çalışmada, bu suşların metisiline direnç oranı % 49 olarak saptanırken siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasine duyarlılıkları sırasıyla % 52, % 55, % 56 ve % 60 olarak bulunmuştur (Yakupogulları ve ark., 2006).

Altun ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada, 436 stafilokok suşunu incelemişler, bu suşların 332'sini *S. aureus*, 114'ünü ise KNS olarak tanımlamışlardır. Tüm izolatların 262 (% 60)'sini metisiline dirençli, 174 (% 40)'ünü ise duyarlı olarak bulmuşlardır. *S. aureus*'larda ofloksasin direncini % 63, sulbaktam/ampisilin direncini % 74, KNS'larda ise trimetoprim sulfometaksazol direncini % 52 olarak saptamışlardır. Fusidik asite direnci ise MRSA suşlarında % 3, metisiline dirençli KNS suşlarında ise % 13 olarak belirlemişlerdir.

Kan kültürlerinden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direncinin araştırıldığı bir çalışmada, 382 KNS ve 182 *S. aureus* suşu incelenmiştir. Metisilin direnci, koagülaz pozitif ve negatif stafilocoklarda sırasıyla % 51 ve % 56 olarak bulunmuştur. Metisiline dirençli stafilocok suşlarının, metisiline duyarlı stafilocok suşlarına göre diğer antibiyotiklere daha dirençli olduğu saptanmıştır. Suşların tamamı vankomisine ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur (Köksal ve Samastı, 2002).

Aydın ve ark. (2001) 274 *S. aureus* ve 172 koagülaz negatif stafilocok suşunun, penisilin, metisilin, eritromisin, klindamisin, kotrimoksazol, siprofloksasin, vankomisin ve fusidik asite karşı direncini disk difüzyon yöntemi ile, metisilin direncini ise oksasilin diski ile araştırmışlardır. Toplam 274 *S. aureus* suşunun % 92.3'ü penisiline, % 10.9'u metisiline, % 21.5'i eritromisine, % 14.8'i klindamisine % 15.8'i kotrimoksazole, % 7.3'ü siprofloksasine, % 5.7'si fusidik asite dirençli bulunurken, 172 koagülaz negatif stafilocok suşunun % 84.2'si penisiline, % 38.8'i metisiline, % 54.8'i eritromisine, % 44.4'ü klindamisine, % 42.2'si ko-trimoksazole, % 25'i siprofloksasine, % 28.1'i fusidik asite dirençli bulunmuştur. Vankomisin direncine rastlamamışlardır.

Koç ve ark. (1996) yaptıkları çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 107 *S. aureus* suşunda metisilin direncini ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırmışlardır. Suşların % 43'ünü metisiline dirençli, tamamını vankomisine duyarlı bulmuşlardır. Diğer antibiyotiklerin etkinliği sırasıyla trimetoprim-sulfametoksazol ( % 94.4), klindamisin ( % 73.8), ampisilin-sulbaktam ( % 72.9), imipenem ( % 71), siprofloksasin ( % 69.2), meropenem ( % 68.2), sefazolin ( % 67.2), gentamisin ( % 63.6), penisilin ( % 5.6) olarak sıralanmıştır. Antibiyotiklere direnç oranı, metisiline duyarlı suşlarda metisiline dirençli suşlara göre daha düşük bulunmuştur.

Keskin ve ark. (1995) metisiline duyarlı ve dirençli 152 stafilocok suşununun çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarını araştırmışlardır. Metisiline duyarlı suşlarda ofloksasine direnç saptanmamış, norfloksasine % 1, imipeneme % 4, netilmisine % 5 ve pefloksasine % 6 oranında direnç saptamışlardır. Metisiline dirençli suşlarda ofloksasine % 10, netilmisine % 14 ve teikoplanine % 16 oranında direnç belirlemişlerdir. Bu suşlarda diğer antibiyotiklere karşı daha yüksek oranlarda direnç gözlemlemişlerdir.

Yapılan bir çalışmada ise klinik örneklerden izole edilen 85 *S. aureus* suşunun disk difüzyon yöntemi ile tümü vankomisine, % 89'u ampisilin+sulbaktama, % 87'si metisiline duyarlı, amoksisilin+klavulanik asite ise % 25'i duyarlı, % 51'i orta duyarlı bulunmuştur (Karabiber ve ark., 1993).

Vural ve ark. (1991) koagülaz pozitif ve negatif olmak üzere toplam 620 stafilokok suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını disk difüzyon yöntemiyle incelemişlerdir. Denenen antibiyotikler arasında amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonu koagülaz pozitif stafilokokların % 96'sına ve koagülaz negatif stafilokokların % 99'una en etkin olarak bulmuşlardır.

MRSA infeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar glikopeptid grubu antibiyotiklerdir (Sancak, 2007). Bu antibiyotiklerden olan vankomisin yıllar boyunca MRSA'nın neden olduğu infeksiyonların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmıştır (Ünal, 2009). Ancak, 1997 yılında Japonya'dan vankomisin'e orta düzey dirençli ilk *S. aureus* suşu ("vancomycin intermediate resistant *S. aureus* [VISA]") (MİK=8 µg/ml) bildirilmiştir (Hiramatsu ve ark., 1997). Bu ilk bildirimden ardından, farklı merkezlerden de VISA olguları rapor edilmiştir. Söz konusu olgularda VISA'nın ortaya çıkışı, MRSA infeksiyonu için uzun süredir almakta oldukları vankomisin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (Appelbaum, 2006). Vankomisine dirençli ilk *S. aureus* ("vancomycin resistant *S. aureus* [VRSA]") izolatu ise 2002 yılında bildirilmiş ve sonrasında yine farklı yerlerden VRSA izolatları rapor edilmeye başlanmıştır (Anonymus, 2002).

Vankomisinin hücredeki hedefi D-alanin-D-alanindir. VRSA'larda görülen direnç, *vanA* geni varlığına bağlıdır. Bu gen varlığında D-alanin-D-alanin yerine D-alanin-D-laktat sentezlenir ki, böylece vankomisin bağlanacak bir hedef bulamaz. Bunun sonucunda vankomisin direnci ortaya çıkar. Bu genin vankomisin dirençli enterokoklardan Tn1546 transpozonu ile *S. aureus*'lara aktarıldığı düşünülmektedir (Anonymus, 2004).

Metisiline dirençli 145 stafilokok suşunun ele alındığı bir çalışmada, bu suşların teikoplanin, vankomisin ve fusidik asite karşı direnci mikrodilüsyon yöntemiyle incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre vankomisine dirençli suşa rastlanmamış, teikoplanine ise 2 suş dirençli, 5 suş ise orta duyarlı olarak saptanmıştır. Fusidik asite karşı azalmış duyarlılık belirlenmiştir (Güleroğlu ve ark., 2002).

Sümbül ve ark. (1998) stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin duyarlılığını belirlemede mikrodilüsyon ve E-test yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada, her iki yöntemle de vankomisin ve teikoplanine dirençli suşlara rastlanmamışlardır. MİK düzeyinin belirlenmesinde E-test ile elde edilen değerlerin, mikrodilüsyon sonuçlarını yeterince yansıtmadığı kanısına varmışlardır.

Metisiline dirençli 252 stafilokok suşunda, vankomisin ve teikoplaninin etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldığı bir başka çalışmada ise vankomisine direnç saptanmazken, türlere göre değişmek üzere, hastane kaynaklı suşlarda % 3-4 oranında teikoplanine direnç saptanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde halen en güvenilir antibiyotığın vankomisin olduğu kanısına varılmıştır (Diler ve ark., 1998).

### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. Materyal**

Çalışmamızda, Konya ilindeki çeşitli hastanelerden, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü öğrencilerinin burunlarından ve çeşitli gıdalardan (süt, beyaz et, yaş pasta) izole ve identifiye edilen *S. aureus* suşları araştırıldı.

##### **3.1.1. Kullanılan kontrol suşları**

Çalışmada, S.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarı Bakteri Suş koleksiyonundaki *S. aureus* ATCC 25923 (MSSA) ve *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA) suşları kontrol amacı ile kullanıldı

##### **3.1.2. Kullanılan besiyerleri**

Nutrient agar (NA, Merck)

Nutrient broth (NB, Merck)

Mueller hinton agar (MHA, Merck)

Mueller hinton broth (MHB, Merck)

Brain heart infusion broth (BHIB, Merck)

Kanlı agar besiyeri

Baird parker agar (BPA, Merck)

Mannitol salt phenol-red agar (Merck)

##### **3.1.3. Kullanılan boyalar ve diğer solüsyonlar**

Egg Yolk Tellurit Solüsyonu (Merck, LOT:956319)

Fizyolojik Tuzlu Su Çözeltisi (% 0. 9)

2,3,5-triphehnyltetrazolium chloride (TTC) solüsyonu

PBS solüsyonu (phoshate buffer saline)

Jansiyan moru solüsyonu

İyot solüsyonu

Sulu füksin solüsyonu

Hidrojen peroksit (% 3'lük eriyiği)

### 3.1.4. Kullanılan antibiyotik diskleri

Vankomycin, 30 µg. (Becton Dickinson BD)

Oxacillin, 1 µg. (Becton Dickinson BD)

Penicillin 10 µg. (Becton Dickinson BD)

Gentamicin 10 µg. (Becton Dickinson BD)

Erythromycin 15 µg. (Becton Dickinson BD)

Amoxicillin/Clavulanic Acid 30 µg. (Becton Dickinson BD)

Tetracycline 30 µg. (Becton Dickinson BD)

Ofloxacin 5 µg. (Becton Dickinson BD)

Rifampin 5 µg. (Becton Dickinson BD)

Trimethoprim/Sülfametazole 23.75/1.25 5 µg. (Becton Dickinson BD)

Linezolid 30 µg. (Becton Dickinson BD)

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. *S. aureus* suşlarının toplanması

#### 3.2.1.1. Klinik örneklerin toplanması

Konya ilindeki çeşitli hastanelerden, *S. aureus* olarak izole ve identifiye edilen 100 klinik suş çalışma kapsamına alındı. Toplanan suşlar; koloni morfolojileri, gram boyama özellikleri, mikroskopik görünümleri, hemoliz durumları Mannitol Salt phenol-red agar besiyerinde gelişme, katalaz, koagülaz, ve lesitinaz testleri yapılarak kontrol edildi. Bakteri suşları Brain Heart Infüzyon sıvı besiyerine aktarılarak pasajlandı, çalışılan süre içerisinde +4° C'de saklandı.

#### 3.2.1.2. Gıda örneklerinin toplanması ve *S. aureus* izolasyonu

Konya ilinde açıkta satılan dondurmalarından bir miktar numune, steril plastik kaplara alınarak laboratuvara getirildi. Erimiş haldeki bu dondurma örneklerinden 100 µl alınarak, seçici besiyeri olan Mannitol Salt phenol-red agar besiyerine eküvyonla

yayma ekimi yapıp 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda, etrafında sarı hale oluşturan tek düşmüş kolonilerden alınıp, Brain Heart Infüzyon besiyerine ekim yapılarak 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Daha sonra kültüre koagülaz ve lesitinaz testi yapılarak *S. aureus*'un izolasyonu tamamlandı.

İncelenen yaş pasta ve tavuk et örnekleri piyasadan toplandıktan sonra hızlı bir şekilde laboratuvara getirilerek aseptik şartlarda bu örneklerden 1 g'lık parçalar alınarak, içerisinde cam boncuk ve buyyon bulunan cam şişelere konuldu. Örnekler çalkalanarak iyice homojenize edildi. 37 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra bu kültürden eküvyonla, seçici besiyeri olarak Mannitol Salt phenol-red agara yayma ekimi yapıldı ve tekrar inkübasyona bırakıldı. Aynı şekilde burada da sarı hale oluşturan kolonilere koagülaz ve lesitinaz testi yapılarak *S. aureus*'un izolasyonu tamamlandı.

Üreticilerden, steril plastik kaplara alınarak laboratuvara getirilen süt örneklerinden 100 µl, seçici besiyeri olarak Mannitol Salt phenol-red agara eküvyonla yayma ekimi yapıldı ve inkübasyona bırakıldı. Besiyeri üzerinde sarı hale oluşturan kolonilere koagülaz testi ve lesitinaz testi yapılarak *S. aureus*'un izolasyonu tamamlandı.

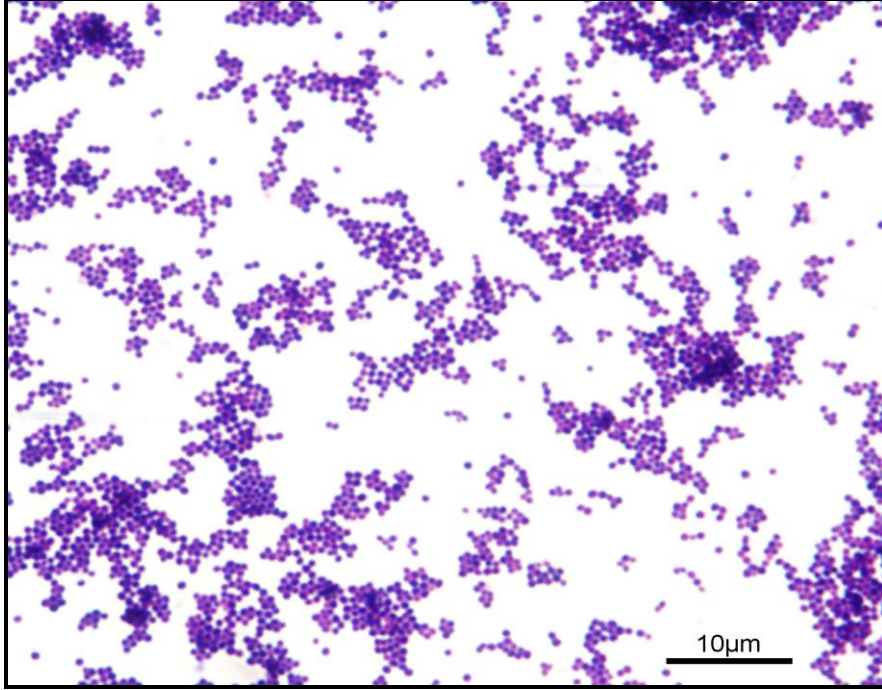
### **3.2.1.3. Burun sürüntüsü örneklerinin toplanması ve *S. aureus*'un izolasyonu**

S.Ü Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü öğrencilerinin burun sürüntüsü örnekleri, aseptik şartlarda her iki burun deliğinin 1/3'lük ön kısmından serum fizyolojikle ıslatılmış steril pamuk eküvyonlarla sağa ve sola çevirmek suretiyle alındı. Alınan örnekler Brain Heart Infüzyon besiyerine ekilerek 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Daha sonra bu kültürden Mannitol Salt phenol-red agara eküvyonla yayma ekimi yapılarak tekrar inkübasyona bırakıldı. Bu besiyerinde etrafında sarı hale olanlar ya da besiyerinin rengini tamamen sarıya çeviren suşlara koagülaz testi ve lesitinaz testi yapılarak *S. aureus*'un izolasyonu tamamlandı.

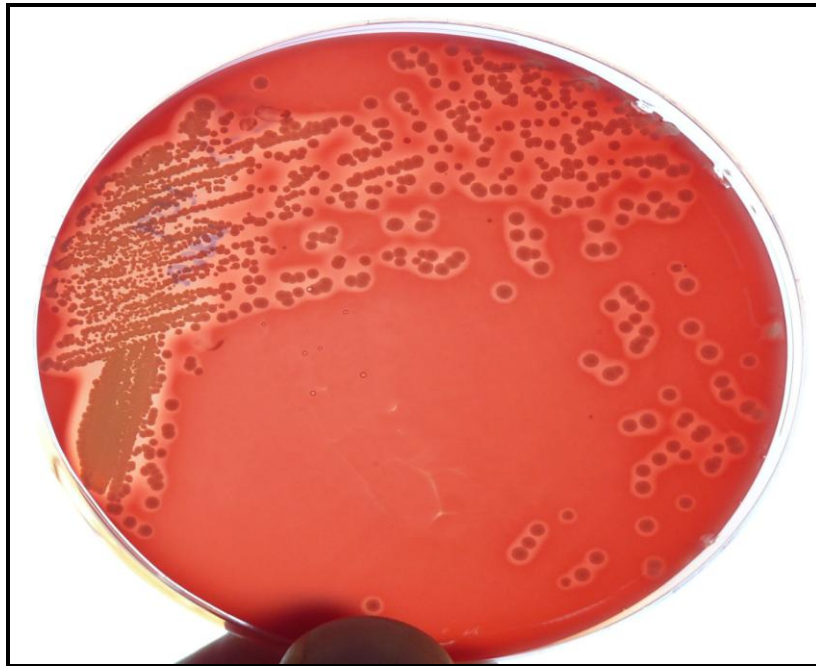
İzole edilen tüm suşlar; Brain Heart Infüzyon besiyerine ekilerek ve belirli aralıklarla pasajlanarak +4 °C'de saklandı,

### 3.2.2. *S. aureus*'un identifikasyonu

İzole edilen tüm suşlar; koloni morfolojisi, gram boyama, mikroskopik görünüm, hemoliz durumu, katalaz testi, koagülaz testi, Mannitol Salt phenol-red agar testi ve lesitinaz testi yönünden incelendi.



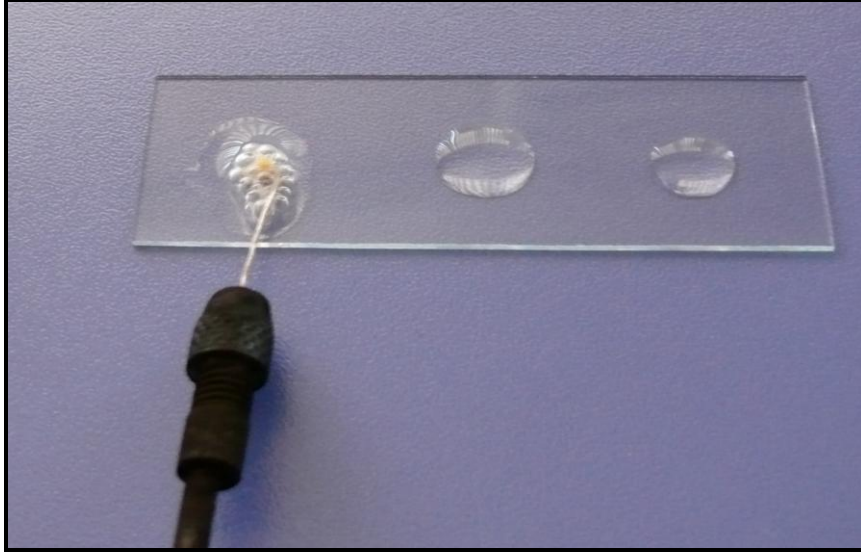
Şekil 3.2.2.1. *S. aureus* suşunun (no:10) Gram boyama yöntemi ile mikroskopik görünümü (M.B 10x100)



Şekil 3.2.2.1. *S. aureus* suşunun (no:65) kanlı agar besiyerindeki beta hemoliz görünümü

### 3.2.2.1. Katalaz Testi

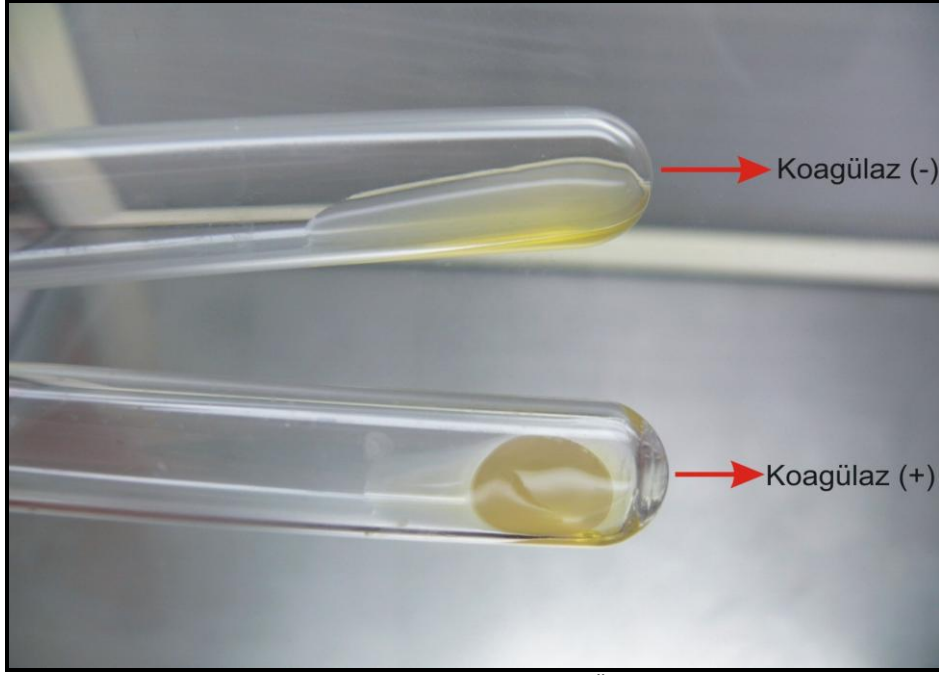
Bu deney stafilocokları, streptokoklardan ayırt etmede kullanılmaktadır. Kanlı agar besiyerinde üretilen 24 saatlik bakteri kültüründen alınan birkaç koloni, temiz bir lam üzerinde birkaç damla % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile karıştırıldı. Gaz oluşumu gözlenen suşlar, katalaz (+) olarak değerlendirildi.



Şekil 3.2.2.2.1: Katalaz testi ile bir *S. aureus* suşunun katalaz (+) reaksiyonu görünümü

### 3.2.2.2. Koagülaz testi

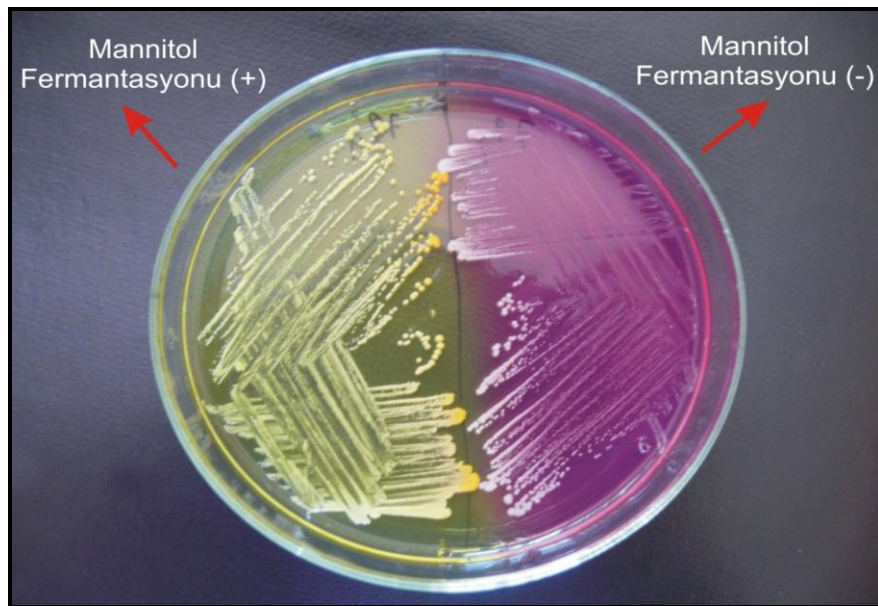
*S. aureus*'un diğer stafilocoklardan ayırt edilmesinde en çok önem taşıyan test, koagülaz testidir. Stafilocok kolonisi görünümü veren ve gram (+) koklar olarak tanımlanan tüm izolatlarda bu testin yapılması önerilmektedir. Pigment oluşumu, hemoliz durumu ve mannitole etki gibi testlerin hiç birisi *S. aureus*'un ayırımında koagülaz testi kadar önemli olarak değerlendirilmemektedir. Koagülaz testi, lam deneyi ve tüp deneyi olmak üzere iki farklı yöntemle yapılmaktadır (Bilgehan, 2000). Çalışmamızda tüp deneyi kullanıldı. Bu deneyde; besiyerinde üreyen stafilocokların oluşturdukları ve besiyerine saldıkları serbest koagülaz araştırıldı. Steril bir deney tüpü içerisine, 0.5 ml insan plazması konuldu. Bunun üzerine 24 saat süre ile Brain Heart İnfüzyon Broth besiyerinde inkübe edilen stafilocok bakteri suş kültüründen 0.1 ml alınarak ilave edildi. Deney tüpü etüvde 37°C'de 12-24 saat arasında inkübasyona bırakıldı. Tüpler 1. 2. 3. 4. 6. ve 24. Saatlerde çalkalamadan kontrol edildi, Bu süreler sonunda tüpte pıhtı oluşması pozitif, oluşmaması ise negatif sonuç olarak kabul edildi.



Şekil 3.2.2.2.1 Tüpte koagülaz test deneyi görünümü. Üstte negatif, altta pozitif örnek.

### 3.2.2.3. Mannitol fermantasyon testi

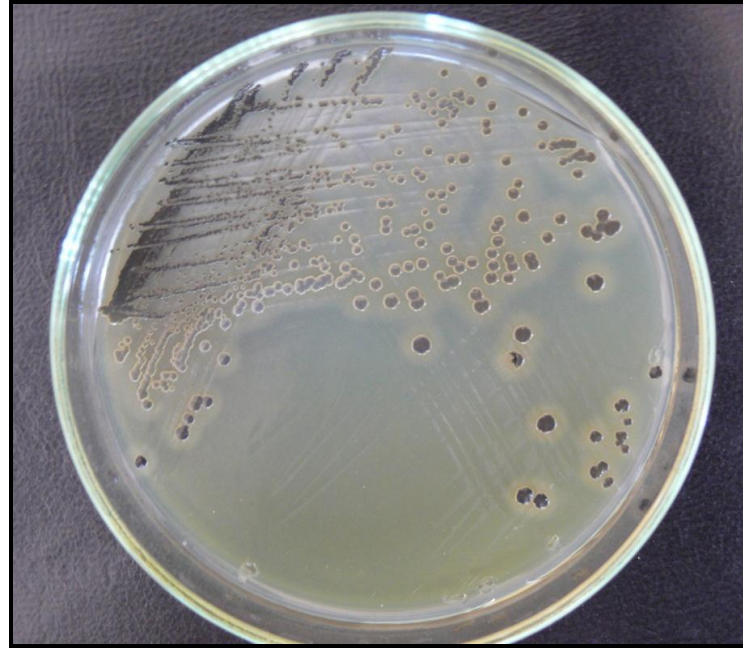
Mannitol Salt phenol-red agara ekim yapıldıktan 18-24 saat sonra üreyen bakterilerin, yüksek tuz konsantrasyonuna toleranslı olduğu, besiyerinin normalde parlak kırmızı olan renginin sarıya dönüşmesi durumunda ise mannitolün bakteri tarafından fermente edildiği kabul edildi (Koneman ve ark., 1992).Çalışmada *S. aureus* ATCC 25923 suşu pozitif kontrol olarak kullanıldı.



Şekil 3.2.2.3.1. Mannitol fermantasyonu testi görünümü. Mannitol + *S.aureus* (sol), mannitol – stafilokok (sağ)

### 3.2.2.4. Lesitinaz Testi

Egg yolk tellurit içeren Baird Parker Agar besiyerine bir gecelik stafilokok bakteri kültürlerinden ekim yapıldı ve lesitini hidrolize edip etmediği kontrol edildi. Siyah-gri renkli kolonilerin etrafında berrak bir zon oluşması pozitif olarak değerlendirildi (Adesiyum ve ark 1992, Sağun ve ark. 2003).



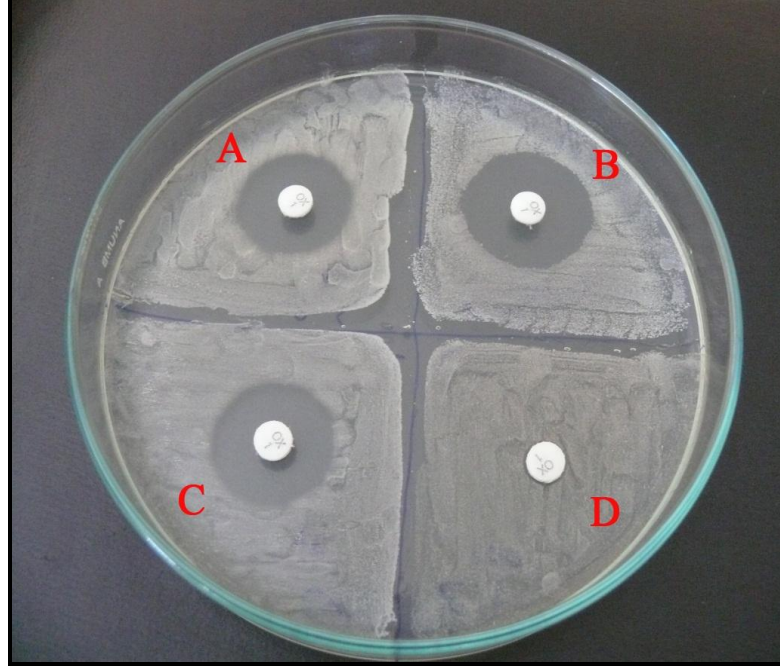
Şekil 3.2.2.4.1 Tellurit içeren Baird Parker Agar besiyerinde gelişen *S. aureus* suşu kolonileri ve lesitinaz (+) test görünümü.

### 3.2.3. *S. aureus* suşlarında metisilin direncinin belirlenmesi

#### 3.2.3.1. Disk difüzyon yöntemi

Çalışmada, izole ve identifiye edilen *S. aureus* suşlarında metisiline karşı direnç, kuru disk difüzyon yöntemi (Kirby-Bauer) ile araştırıldı. Bakteri suşu hücre yoğunluğu, CLSI önerileri doğrultusunda 24 saatlik bakteri kültürünün % 0.9'luk NaCl içinde hazırlanan süspansiyonunun 0.5 McFarland ( $1 \times 10^8$  koloni oluşturan birim (kob) /ml) tüp bulanıklığına ayarlandı ve petri kaplarında, 4 mm kalınlığındaki Mueller-Hinton Agar (% 4 NaCl ekli) besiyeri yüzeyine eküvyon yardımıyla yayıldı. Besiyeri yüzeyi kuruduktan sonra oksasilin (1µg) diski yerleştirildi. Mueller-Hinton Agar besiyerinde 35 °C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra disklerin çevresinde oluşan zon çapları ölçüldü. Disk difüzyon testinin değerlendirilmesinde, oksasilin için dirençli ve duyarlı zon çapları sırasıyla  $\leq 10$  mm ve  $\geq 13$  mm olarak kabul edildi (CLSI, 2008). Kalite kontrol

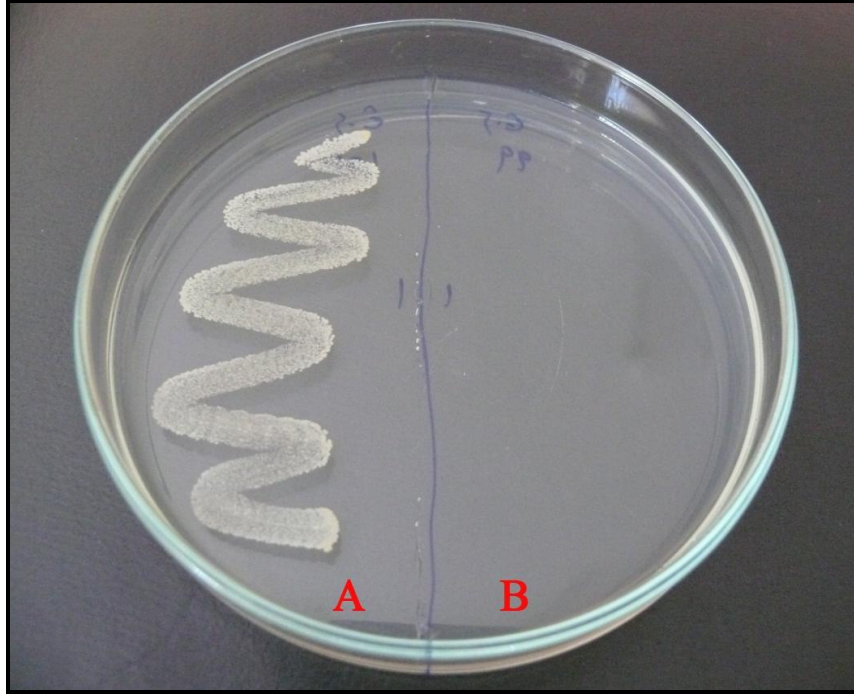
suşları olarak *S. aureus* ATCC 25923 (oksasiline duyarlı) ve *S. aureus* ATCC 43300 (oksasiline dirençli) suşları kullanıldı.



Şekil 3.2.3.1.1. Metisiline dirençli *S. aureus* (D) ve metisiline duyarlı *S. aureus* (A, B,C) suşlarının Mueller-Hinton Agar besiyerindeki görünüşleri.

### 3.2.3.2. Oksasilin agar tarama testi

Mueller-Hinton agar (Merck) besiyerine % 4 NaCl ve 6 µg/ml oksasilin ilave edildi. Kanlı agar besiyerinde üretilen 4-5 adet *S. aureus* suşu kolonisi, steril eküvyon yardımıyla alınarak 10 ml'lik % 0.9 NaCl içinde 0.5 McFarland bulanıklığına ( $1 \times 10^8$  koloni oluşturan birim (kob) /ml) ayarlandı. Standart bakteri süspansiyonu içindeki eküvyon, tüpün kenarında bastırılarak çevrilip fazla sıvı atıldı. Steril eküvyonla plağın yüzeyine çizgi ekimi yapıldı. Kalite kontrol suşları olarak *S. aureus* ATCC 25923 (oksasiline duyarlı) ve ATCC 43300 (oksasiline dirençli) kullanıldı. Plaklar ters çevrilerek 35 °C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra üreme durumları incelendi. Besiyerinde bir veya birden fazla koloninin görülmesi, oksasilin'e dirençli bakteri suşu (*S.aureus*) olarak değerlendirildi.



Şekil 3.2.3.2.1. Oksasilin agar tarama testinde MRSA (A) ve MSSA (B) bakteri suşlarının direnç görünümü ( A: 60 nolu klinik suş, B: 59 nolu klinik suş).

### 3.2.3.3. Mikrodilüsyon yöntemi

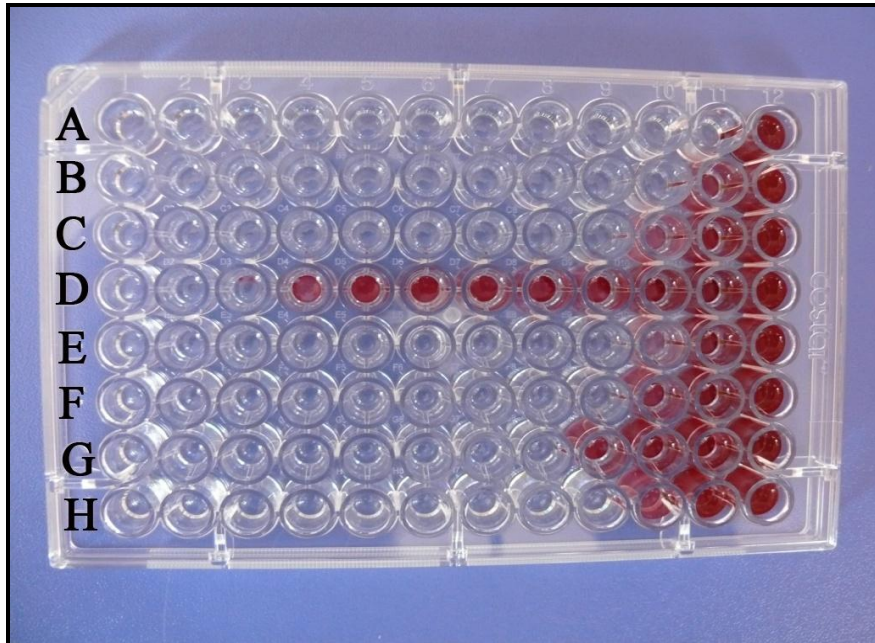
Kanlı Agar besiyerindeki bir gecelik *S. aureus* suşu kolonileri, steril eküvyon yardımıyla alınarak, 10 ml steril serum fizyolojik (SF) çözeltisi (% 0.9 NaCl) içerisinde 0.5 McFarland tüp bulanıklığına ( $1 \times 10^8$  koloni oluşturan birim (kob) /ml) ayarlandı. Bundan da 1 ml alınarak içerisinde 9 ml SF bulunan tüpe aktararak  $1 \times 10^7$  kob/ml olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlandı. Oksasilinin 512  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'lik solüsyonu, steril distile su içerisinde eritilerek hazırlandı. Mikrodilüsyon deneyi için U şeklinde kuyucukları olan mikroplate'ler kullanıldı. Mikrodilüsyon deneyi:

1. Mikroplate'in 1'den 12'ye kadar olan yatay kuyucuklarına 100'er  $\mu\text{l}$  (% 2 oranında NaCl içeren) Mueller-Hinton Broth besiyeri aktarıldı.
2. Hazırlanan antibiyotik çözeltisinden 100  $\mu\text{l}$  alınarak ilk kuyucuklara konuldu. Birinci kuyucuklardan 100  $\mu\text{l}$  alınıp ikincilere, oradan da aynı miktar alınıp üçüncülere ve bu şekilde 12. kuyucuğa kadar dilüsyonlar yapıldı. 12. kuyucuk pozitif kontrol olarak kullanıldı ve buna antibiyotik eklenmedi. İlk 11 kuyucukta ise sırası ile oksasilinin 256 – 0.25 'lik konsantrasyonları hazırlandı.
3. Daha önceden hazırlanmış olan  $10^7$  koloni oluşturan birim (kob) /ml bakteri süspansiyonlarından 100'er  $\mu\text{l}$  alınıp tüm kuyucuklara ilave edildi. Böylece

tüm kuyucuklarda  $5 \times 10^5$  koloni oluşturan birim (kob) /ml konsantrasyonda bakteri yoğunluğu sağlandı. Bakteri eklendikten sonraki sulandırma da dikkate alındığında, 11 kuyucukta oksasilinin 128 – 0.125  $\mu\text{g/ml}$ 'lik konsantrasyonları elde edilmiş oldu.

4. Kalite kontrol suşları olarak *S. aureus* ATCC 25923 (oksasiline duyarlı) ve ATCC 43300 (oksasiline dirençli) kullanıldı.
5. Mikroplate'in üzeri steril bir plakla kapatıldıktan sonra 35 °C'de 24 saat inkübe edildi.
6. İnkübasyon süresi sonunda renklenme için kuyucuklara daha önceden hazırlanan 20  $\mu\text{l}$  aköz (sulu) 2,3,5-triphehnyltetrazolium chloride (% 0.5) solüsyonu eklenerek 35 °C' de 30 dk daha inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda mikroplatelerde üreme kontrol edilerek, gözle görülebilen bir üremenin olmadığı (renklenmeyen kuyucuklar), dolayısıyla üremenin inhibe olduğu en düşük oksasilin konsantrasyonu MİC (Minimum Inhibition Concentration) olarak değerlendirildi (Sette ve ark., 2006, Morales ve ark., 2008).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine göre oksasilin MİC değeri *S. aureus*'ta  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar duyarlı,  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar ise dirençli kabul edildi (CLSI, 2008).



Şekil 3.2.3.3.1 Mikrodilüsyon yönteminde MSSA suşlarının (A,B,C,E,F,G ve H sırası) ve MRSA suşunun (D sırası) üreme görünümü

Çalışmaya alınan suşlar, antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi için, CLSI önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle incelendi. 0,5 Mc Farland bulanıklığına uygun olarak steril serum fizyolojik içinde süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyon Mueller- Hinton Agar yüzeyine yayıldı. Agar yüzeyine penisilin (10 µg ) vankomisin (30 µg), gentamisin (10 µg), eritromisin (15 µg), tetrasiklin (30 µg), rifampin (5 µg), amoksisilin/klavulanik asit (30 µg), Ofloksasin (5 µg) trimetoprim/sülfometaksazol (1.25/23.75 µg) ve linezolid (30 µg) diskleri yerleştirildi. Plaklar 35°C' de 24 saat inkübe edildikten sonra antibiyotiklere ait inhibisyon zon çapları ölçülerek CLSI önerileri doğrultusunda dirençli/ duyarlı/ orta duyarlı olarak değerlendirildi. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 (oksasiline duyarlı) ve *S.aureus* ATCC 43300 (oksasiline dirençli) suşları kullanıldı.

### 3.2.4. Kullanılan antibiyotik diskleri ve duyarlılıkları

Çizelge 3.2.4’de kullanılan antibiyotik disklerine ait zon çapları Clinical and Laboratory Standards Institute ( CLSI, 2008)’ye göre verildi.

**Çizelge 3.2.4.** Antibiyotik diskleri ve duyarlılık durumları (CLSI, 2008)

Antibiyotikler	Duyarlılık durumu		
	Duyarlı (zon çapı mm)	Ortaduyarlı (zon çapı mm)	Dirençli (zon çapı mm)
Vankomycin, 30 µg. (Becton Dickinson BD)	≥15	-	-
Oxacillin, 1 µg. (Becton Dickinson BD)	≥13	11-12	≤10
Penicillin 10 µg. (Becton Dickinson BD)	≥29	-	≤28
Gentamicin 10 µg. (Becton Dickinson BD)	≥15	13-14	≤12
Erythromycin 15 µg. (Becton Dickinson BD)	≥23	14-22	≤13
Amoxicillin/Clavulanic Acid 30 µg. (Becton Dickinson BD)	≥20	-	≤19
Tetracycline 30 µg. (Becton Dickinson BD)	≥19	15-18	≤14
Ofloxacin 5 µg. (Becton Dickinson BD)	≥18	15-17	≤14
Rifampin 5 µg. (Becton Dickinson BD)	≥20	17-19	≤16
Trimethoprim/Sülfametaxazole 23.75/1.25 5 µg. (Becton Dickinson BD)	≥16	11-15	≤10
Linezolid 30 µg. (Becton Dickinson BD)	≥21	-	-

### 3.2.5. İstatistik

Çalışmada kullanılan testlere ait duyarlılık ve özgüllük belirleme tablosu Çizelge 3.2.5.1’de verilmiştir.

**Çizelge 3.2.5.1.** Testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin belirlenmesi için yararlanılan çizelge

	Gerçek durum (referans)		Toplam
Test Sonucu	Gerçek pozitif (Gp=a)	Yalancı pozitif Yp=b	T(T+)
	Yalancı negatif (Yn=c)	Gerçek negatif (Gn=d)	T(T-)
Toplam	a+c	b+d	N

Duyarlılık, uygulanan testin gerçek pozitifleri hangi oranda yakalayabildiğini saptayan bir olasılıktır. Testin gerçek pozitifleri ortaya çıkarmakta ne kadar duyarlı olduğunu belirtir. Şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Duyarlılık}=(D)= a / a+c \times 100= \text{Gerçek pozitif} / \text{Gerçek pozitif}+ \text{Yalancı negatif} \times 100.$$

Özgüllük ise uygulanan testin gerçek negatifleri ayırabilme yeteneğini belirten olasılıktır. Şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Özgüllük}=(\ddot{O})= d / b+d \times 100= \text{Gerçek negatif} / \text{Yalancı pozitif}+ \text{Gerçek Negatif} \times 100.$$

**Çizelge: 3.2.5.2:** Referans teste göre disk difüzyon yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünün belirlenmesi için oluşturulan çizelge

	Gerçek durum (referans)		Toplam
Test Sonucu	16 (MRSA)	1 (referans teste göre disk difüzyon yönteminde fazladan 1 suş MRSA olarak belirlenmiştir)	17 (MRSA)
	-	133 (MSSA)	133 (MSSA)
Toplam	16 (MRSA)	134 (MSSA)	150

Disk difüzyon yöntemi için:

$$\text{Duyarlılık}= 16/16 \times 100= \% 100$$

$$\text{Özgüllük}= 133/134 \times 100= \% 99.2 \text{ olarak hesaplandı.}$$

Mikrodilüsyon yöntemi referans testle duyarlılık ve özgüllük bakımından % 100 uyumlu bulundu.

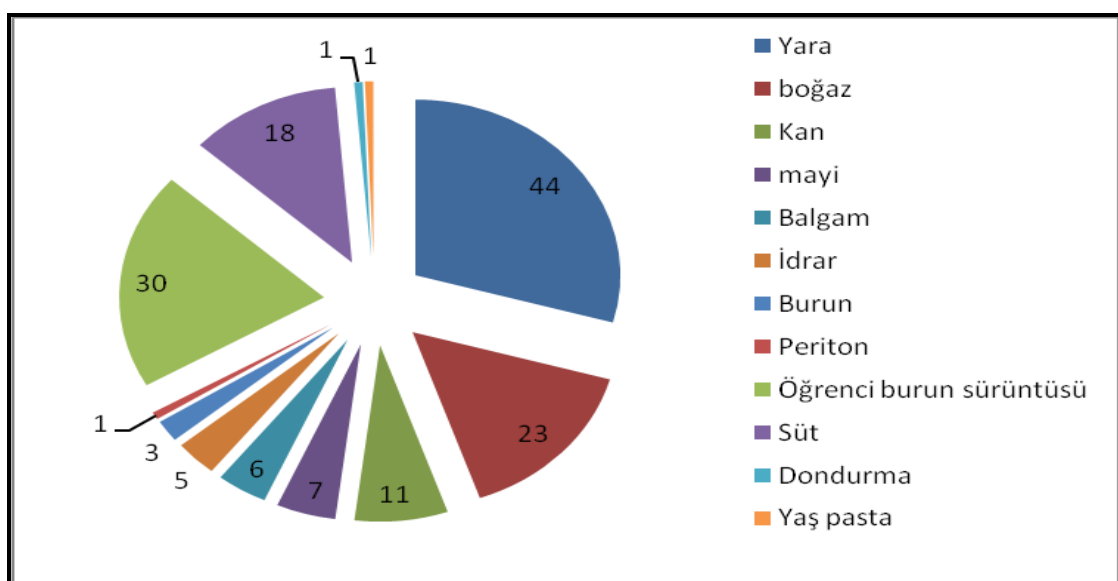
## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Bulgular

Çalışmamızda 100 adet klinik, 20 adet gıda ve 30 adet Selçuk Üniversitesi Biyoloji Bölümü öğrencilerinin burunlarından izole edilen, toplam 150 adet *S. aureus* suşu kullanıldı (Çizelge 4.1.1). Tüm suşların dirençlilik durumları; oksasilin agar tarama testi, disk difüzyon testi ve mikrodilüsyon testi ile araştırıldı. Suşların çoklu antibiyotik direnci ise disk difüzyon yöntemiyle belirlendi.

Çizelge 4.1.1. İncelenen *S. aureus* suşlarının kaynağı ve sayıları

Çalışılan klinik örnek çeşidi	İzolasyon sayısı	Çalışılan gıda örneği çeşidi	Örnek sayısı	İzolasyon sayısı	Araştırılan öğrenci sayısı	İzolasyon sayısı		
Yara	44	Süt	56	18	165	30		
Boğaz	23							
Kan	11							
Mayi	7	Dondurma	26	1				
Balgam	6							
İdrar	5							
Burun	3	Yaş pasta	5	1				
Periton	1							
<b>Toplam</b>	<b>100</b>		87	<b>20</b>			165	<b>30</b>



Şekil 4.1.1. İncelenen *S. aureus* suşlarının kaynağı ve sayıları

Agar tarama testi ile incelenen toplam 150 *S. aureus* suşunun 134'ü (% 89.3) oksasiline duyarlı, 16'sı ise (% 10.7) dirençli bulundu. Mikrodilüsyon testi ile de 134 (% 89.3 ) suşun oksasiline duyarlı olduğu, 16 (% 10.7) suşun ise oksasiline dirençli olduğu belirlendi. Disk difüzyon testinde ise 133 (% 88.7) suş oksasiline duyarlı , 17 ( % 11.3) suş ise dirençli bulundu.

Her üç yöntemle elde edilen bulgular karşılaştırıldığında; oksasilin agar tarama ve mikrodilüsyon yöntemleri ile elde edilen sonuçlar, duyarlılık ve özgüllük yönünden birbiri ile % 100 uyumlu bulundu. Agar tarama ve mikrodilüsyon yöntemleri ile 134 suş, disk difüzyon yönteminde ise 133 suş oksasiline duyarlı olarak bulunduğundan, disk difüzyon yönteminin diğer iki yönteme göre duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 99.2 olarak belirlendi.

Klinik örneklerden izole edilen 100 *S. aureus* suşunun 15'i (% 15) metisiline dirençli bulunurken, Selçuk Üniversitesi Fen Fak. Biyoloji Bölümü öğrencilerinin burun sürüntülerinden izole edilen 30 *S. aureus* suşundan bir tanesi (% 3.3) metisiline dirençli bulundu. Gıda örneklerinde ise metisiline dirençli suşa rastlanmadı. İncelenen toplam 150 *S. aureus* suşunun 16'sının (% 10.7) metisiline dirençli olduğu tespit edildi (Çizelge 4.1.2).

**Çizelge 4.1.2.** İncelenen örneklerden izole edilen *S. aureus* suşları, metisiline dirençli sayıları ve % oranları

Örnek	Suş sayısı	Dirençli suş sayısı	% oranı
Yara	44	8	18.2
Boğaz	23	3	13
Kan	11	-	-
Mayi	7	1	14.2
Balgam	6	2	33.3
İdrar	5	1	20
Burun	3	-	-
Periton	1	-	-
<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
Öğrenci burun sürüntü örnekleri	30	1	3.3
Gıda örnekleri	20	-	-
<b>Toplam</b>	<b>150</b>	<b>16</b>	<b>10.7</b>

Mikrodilüsyon yönteminde incelenen suşların oksasiline antibiyotiğine karşı belirlenen MIC değerleri ise çizelge 4.1.3’de verilmiştir.

**Çizelge 4.1.3.** İncelenen tüm suşların oksasiline karşı belirlenen MIC değerleri

<b>MIC Değerleri (µg/ml)</b>											
<b>Örnekler</b>	<b>≥128</b>	<b>64</b>	<b>32</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>0.25</b>	<b>0.125</b>
Klinik suş no	10, 31, 38, 55, 60, 66, 68, 69, 84, 87,		12, 37	67, 80	92		6, 53	1, 2, 5, 9, 18, 20, 32, 45, 47, 48, 50, 51, 71, 78, 85, 97,	3,4,7,8,13,15, 16, 17, 21, 22, 23, 25, 30, 34, 35, 41, 42, 43, 52, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 74, 79, 81, 82, 83, 90, 91, 93, 94, 99	11, 14, 19, 24, 26, 27, 28, 29, 33, 36, 39, 44, 46, 49, 63, 64, 65, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 86, 88, 89, 95, 96,98, 100	40
Suş sayısı	n:10		n:2	n:2	n:1		n:2	n:16	n: 36	n: 30	n: 1
Burun sürüntüsü suş no		104					121	107,1 12, 113, 114, 126, 127, 128	103,10 5,10 6, 108,1 17,1 18, 119,1 20,1 22, 125, 129	101,102, 109, 110, 111, 115, 116, 123, 124, 130	
Suş sayısı		n: 1					n:1	n: 7	n: 11	n: 10	
Gıda suş no									134,13 5,13 6, 140, 141, 142, 145	131, 132, 137, 138, 139, 143, 144, 150	133, 146, 147, 148, 149
Suş sayısı									n: 7	n: 8	n: 5

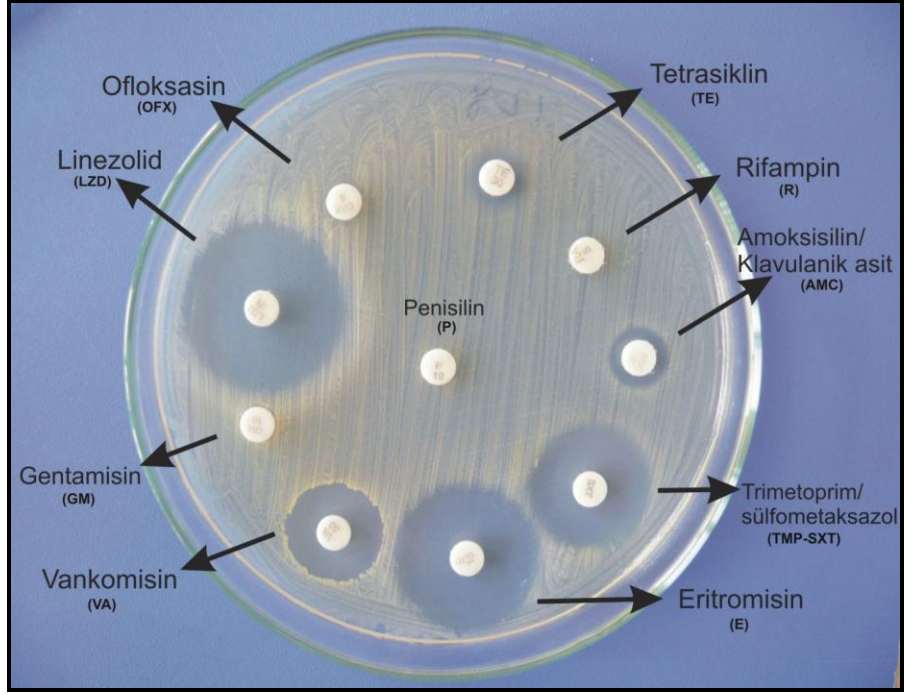
150 *S. aureus* suşunun çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ve CLSI (NCCLS) önerileri dikkate alınarak Mueller-Hinton Agar besiyerinde standartlara uygun olarak yapıldı. 10 farklı antibiyotik çeşidi kullanıldı. Antibiyotiklere karşı dirençli olanların suş numaraları ve örnek profilleri Çizelge 4.1.4,’de verildi.

Çizelge 4.1.4. Kullanılan antibiyotiklere dirençli olan suşların numaraları ve örnek profilleri

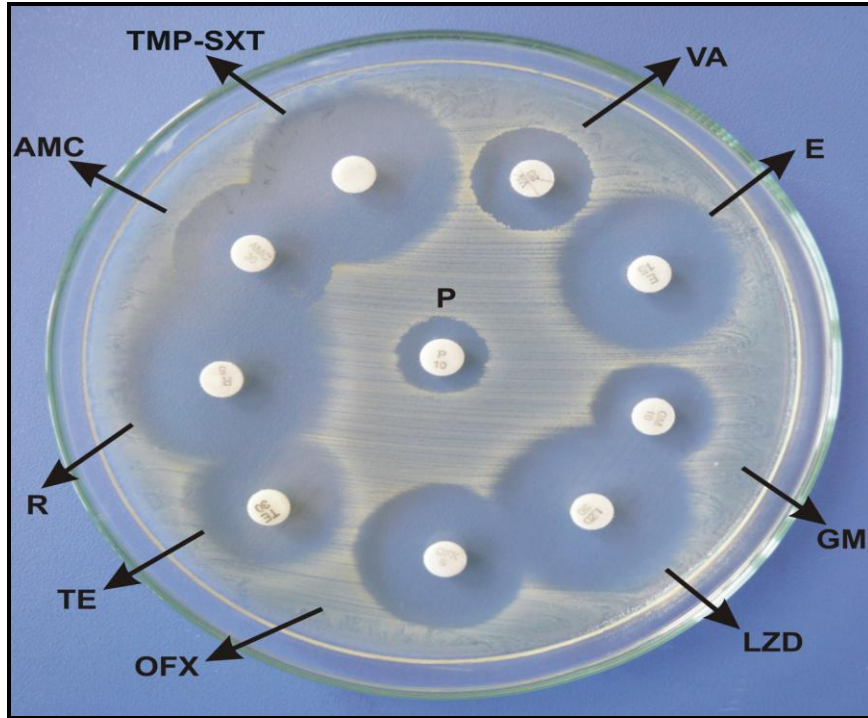
ANTİBİYOTİKLER	DİRENÇLİ SUŞ NO.	ÖRNEK PROFİLLERİ
<b>TE</b>	1-10-12-31-35-37-55-60-66-67-68-69-80-84-87-90-115-117-122-127	<b>Yara</b> → 1-31-55-60-66-67-69-87-90 <b>Boğaz:</b> →10-35-37-84 <b>Mayi</b> → 12 <b>Balgam</b> →68 <b>İdrar:</b> →80 <b>Öğrenci burun sürüntüsü</b> → 115-117-122-127
<b>R</b>	10-31-55-60-66-68-69-84-87-91-	<b>Yara</b> → 31-55-60-66-69-87-91 <b>Boğaz:</b> →10-84 <b>Balgam</b> →68
<b>AMC</b>	10-31-55-60-66-68-69-84-87	<b>Yara</b> →31-55-60-66-69-87 <b>Boğaz</b> → 10-84 <b>Balgam</b> → 68
<b>TMP-SXT</b>	55-66-67	<b>Yara</b> → 55-66-67
<b>E</b>	2-10-12-17-18-31-37-67-80-84-92-93-112-114-115-124	<b>Yara</b> →31-67-92 <b>Boğaz</b> → 10-17-37-84-93 <b>Mayi</b> →12 <b>İdrar</b> →18-80 <b>Periton</b> →2 <b>Öğrenci burun sürüntüsü</b> → 112-114-115-124
<b>VA</b>	-	-
<b>GM</b>	31-55-60-66-68-69-84-87	<b>Yara:</b> →31-55-60-66-69-87 <b>Boğaz</b> → 84 <b>Balgam</b> →68
<b>LZD</b>	-	-
<b>OFX</b>	2-10-31-55-60-66-68-69-80-84-87-130	<b>Yara</b> →31-55-60-66-69-87 <b>Boğaz</b> → 10-84 <b>Balgam</b> → 68 <b>Periton</b> → 2 <b>İdrar</b> → 80 <b>Öğrenci burun sürüntüsü</b> → 130
<b>P</b>	1-2-4-5-6-7-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-124-125-126-127-128-129-130-132-134-135-136-137-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150	<b>Yara</b> → 1-3-7-11-13-16-20-24-26-27-28-30-31-32-43-45-50-51-52-53-54-55-57-59-60-65-66-67-69-73-83-85-86-87-88-89-90-91-92-94-96-97 <b>Boğaz:</b> →10-17-19-21-22-29-35-37-41-42-44-46-47-58-61-70-71-77-78-84-93-100 <b>Kan</b> → 23-33-34-36-39-49-56-74-75-76-95 <b>Mayi</b> → 5-6-12-40-79-81-99 <b>Balgam:</b> →14-38-62-68-98 <b>İdrar</b> → 18-63-64-80-82 <b>Burun</b> →4-15-48 <b>Periton</b> → 2 <b>Öğrenci burun sürüntüsü</b> →102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-124-125-126-127-128-129-130 <b>Gıda</b> →132-134-135-136-137-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150

TE: Tetrasiklin, R: Rifampin, E: Eritromisin, VA: Vankomisin, GM: Gentamisin, OFX: Ofloksasin, LZD:

Linezolid, TMP-SXT: Trimetoprim/sülfametoksazol, AMC: Amoksisilin/klavulanik asid, P: Penisilin



Şekil 4.1.2. Disk difüzyon yöntemi ile incelenen bir MRSA suşunun (no: 87 ) çoklu antibiyotik direnci görünümü



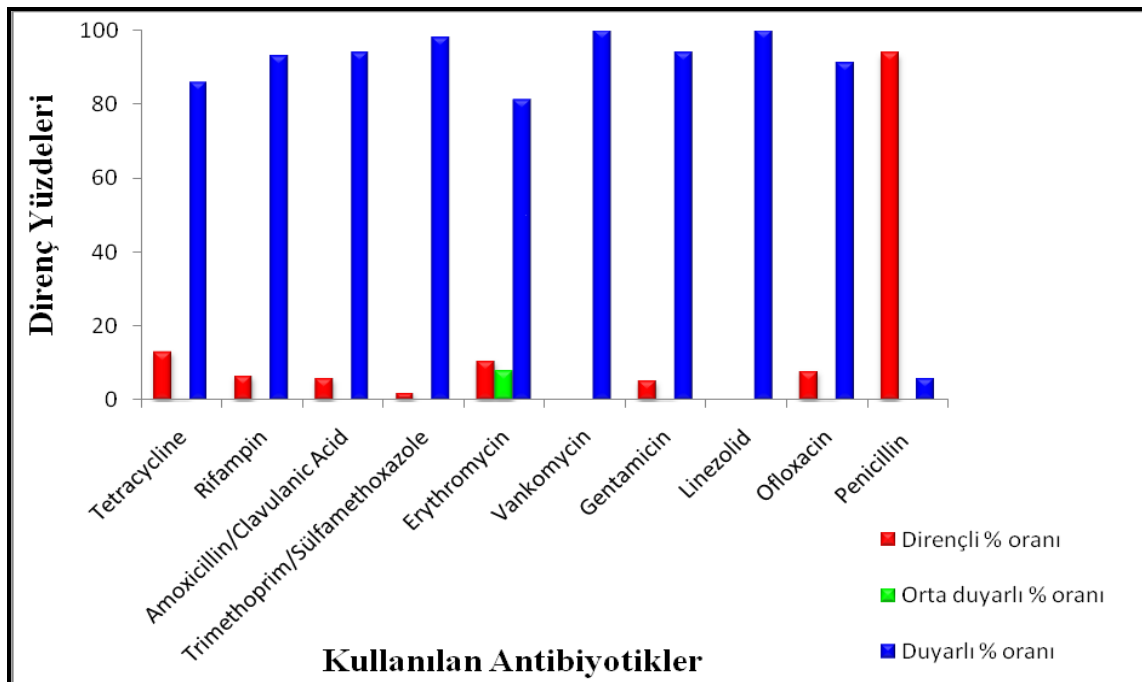
Şekil 4.1.3. Disk difüzyon yöntemi ile incelenen bir MSSA suşunun (no: 47 ) penisilin dışındaki (penisiline dirençli) kullanılan diğer antibiyotiklere karşı duyarlılık görünümü.

Çalışılan tüm suşların kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli, orta duyarlı ve dirençli olanların sayıları ve %'leri ise Çizelge 4.1.5'de verilmiştir. Bu çizelgeye göre direnç oranları %'sine bakılarak, sırası ile en dirençli buldukları antibiyotikler; Penicilin, Tetracyclin, Erythromycin ve en duyarlı buldukları antibiyotikler ise Vankomycin, Linezolid, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Amoxicillin/Clavulanic Acid, Gentamicin, Rifampin ve Ofloksasin'dir

**Çizelge 4.1.5.** Toplam 150 *S.aureus* suşunun kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli, orta duyarlı ve duyarlı sayıları ve % oranları

ANTİBİYOTİKLER	R		I		S	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tetracycline	20	13.3	1	0.7	129	86
Rifampin	10	6.7	-	-	140	93.3
Amoxicillin/Clavulanic Acid	9	6	-	-	141	94
Trimethoprim/Sülfamethoxazole	3	2	-	-	147	98
Erythromycin	16	10.7	12	8	122	81.3
Vankomycin	-	-	-	-	150	100
Gentamicin	8	5.3	1	0.7	141	94
Linezolid	-	-	-	-	150	100
Ofloxacin	12	8	1	0.7	137	91.3
Penicillin	141	94	-	-	9	6

R: Resistant (dirençli), I: Intermediate (orta duyarlı), S: Sensitive (duyarlı)



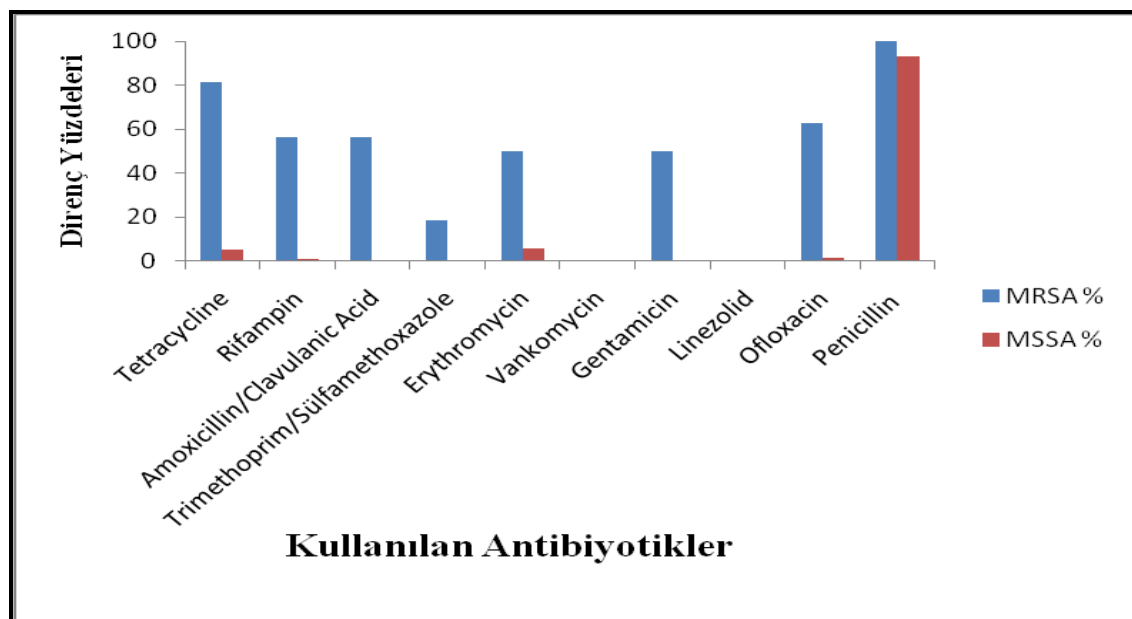
**Şekil 4.1.4.** Toplam 150 *S. aureus* suşunun kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli, orta duyarlı ve duyarlı olanların % oranları

MRSA ve MSSA suşlarının kullanılan çeşitli antibiyotiklere direnç dağılımı Çizelge 4.1.6’da özetlenmiştir. Bu sonuçlara göre sırasıyla MRSA ve MSSA suşlarındaki tetrasiklin direnci % 81.2, % 5.2, rifampin direnci % 56.2, % 0.7, amoksisilin klavulanik asit direnci % 56.2, % 0, trimetoprim sülfametoksazol direnci % 18.7, % 0, eritromisin direnci % 50, % 5.9, gentamisin direnci % 50, % 0, ofloksasin direnci % 62.5, % 1.5, penisilin direnci ise % 100, % 93.3 olarak bulunmuştur. MRSA ve MSSA suşlarında vankomisine ve linezolide direnç saptanmamıştır.

**Çizelge 4.1.6.** MRSA ve MSSA suşlarının kullanılan çeşitli antibiyotiklere karşı belirlenen dirençli sayıları ve % oranları

Antibiyotik	MRSA (n=16)		Antibiyotik	MSSA (n=134)	
	Sayı	%		Sayı	%
Tetracycline	13	81.2	Tetracycline	7	5.2
Rifampin	9	56.2	Rifampin	1	0.7
AMC	9	56.2	AMC	-	-
TMP-SXT	3	18.7	TMP-SXT	-	-
Erythromycin	8	50	Erythromycin	8	5.9
Vankomycin	-	-	Vankomycin	-	-
Gentamicin	8	50	Gentamicin	-	-
Linezolid	-	-	Linezolid	-	-
Ofloxacin	10	62.5	Ofloxacin	2	1.5
Penicillin	16	100	Penicillin	125	93.3

MRSA: Methicillin resistance *S. aureus*, MSSA: Methicillin sensitive *S. aureus*  
 AMC: Amoxicillin/clavulanic acid, TMP-SXT: Trimethoprim/sulfamethoxazole



**Şekil 4.1.5.** MRSA ve MSSA suşlarının kullanılan antibiyotiklere karşı belirlenen direnç % oranları

## 4.2. Tartışma

1970'li yılların başlarında hekimler, tüm bakteriyel enfeksiyonların tedavi edilebilir olduğuna inanırken, günümüzde ise *Staphylococcus aureus* gibi tedavisi son derece güç olan çoklu dirence sahip mikroorganizmalarla savaşılmaktadır ( Ünal, 2009).

*S. aureus*, özellikle hastane enfeksiyonları başta olmak üzere, önemli enfeksiyon etkenlerinin başında gelmektedir. Çoğunlukla cilt ve yumuşak doku olmak üzere (fronkül, selülit, impetigo gibi), derin doku enfeksiyonları (osteomyelit, septik artrit, endokardit, karaciğer, dalak apsesi) solunum ve üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır. *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlarda en önemli sorunlardan biri antimikrobiallere karşı geliştirdiği dirençtir. Gereksiz ve gelişigüzel antibiyotik kullanımı sonucunda yeni antibiyotiklere karşı çok kısa zamanda direnç gelişebilmektedir ( Duman ve ark. 2009).

1940'lı yıllarda penisilinaz oluşturarak penisiline direnç kazanan *S. aureus*, 1961 yılında metisiline de direnç kazanarak (MRSA) tedavide kullanılan antimikrobialleri önemli ölçüde sınırlandırmıştır. Bu nedenle *S. aureus* Gram negatif bakterilerin baskın olduğu 20 yıldan ( 1960 ve 70'li yıllar) sonra 1980'li yıllardan başlayarak hastanelerde adeta yeniden doğmuş, bu doğuş özellikle MRSA suşlarının prevalansındaki artışı da beraberinde getirmiştir (Derbentli, 2005).

Mevsim, bölge ve epidemiyolojik faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber, sağlıklı erişkinlerde *S. aureus* taşıyıcılığının, yaşamlarının belli bir döneminde %10-50 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu oran hastanede yatan hastalarda ve hastane çalışanlarında % 70'e ulaşabilmektedir. Normal popülasyonun yaklaşık % 20'si ise hiç taşımamaktadır (Atlı, 2007).

**Çizelge 4.2.1:** Çeşitli çalışmalarda, *S. aureus* suşlarında belirlenmiş olan metisilin direnci % oranları

<b>Çalışma</b>	<b>MRSA %</b>	<b>Örnek çeşidi</b>
Diler ve Kocabeyoğlu 1998	30	Çeşitli örnekler
Ersoy ve ark. 2003	89.6	Hastane enfeksiyonu örnekleri
Fidan ve ark. 2000	66	Hastane enfeksiyonu örnekleri
Yüce ve ark. 1994	40.7	Çeşitli klinik örnekler
Saltoğlu ve ark. 1996	38.7	Çeşitli klinik örnekler
Aslan ve ark. 1998	26	Çeşitli klinik örnekler
Aydın ve ark. 2001	10.9	Çeşitli klinik örnekler
Altıparlak ve ark. 2002	58	Çeşitli klinik örnekler
Özkalp ve Baybek, 2003	20.6	Çeşitli klinik örnekler
Arıdoğan ve ark. 2004	41	Çeşitli klinik örnekler
Kurutepe ve ark. 2007	32.4	Çeşitli klinik örnekler
Ekşi ve ark. 2008	49.4	Çeşitli klinik örnekler
Duman ve ark. 2009	36.4	Çeşitli klinik örnekler
Oğuzkaya-Artan ve ark. 2008	5.6	Burun örnekleri
Demirdal ve ark. 2006	4.8	Burun örnekleri
Kurtoğlu ve ark. 2009	11	Burun örnekleri
Dilsiz, 2010	16.2	Gıda örnekleri
Çelik, 2010	1.1	Gıda örnekleri

Ülkemizde farklı tarihlerde, çeşitli örneklerden izole ve identifiye edilen *S. aureus* bakteri suşları arasında metisiline karşı görülen direncin yüzde oranları çizelge 4.2.1’de verildi. *S. aureus* bakteri suşları arasında bu direncin % 1.1 ile % 89.6 arasında değiştiği görülmektedir (Çizelge 4.2.1). Çalışmamızda ise incelenen *S. aureus* suşları arasındaki metisilin direnç oranı % 10.7 olarak saptandı.

Çizelge 4.2.1’de yer alan Fidan ve ark. (2000), (% 66) ve Ersoy ve ark. (2003), (% 89.6)’nın çalışmalarında gözlenen yüksek orandaki metisilin direnci, bu çalışmalarda hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *S. aureus* suşlarının çalışılmasından kaynaklanmaktadır. Hastane enfeksiyonlarına çoğunlukla metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu bilinen bir gerçek olduğu için, direncin yüksek olması beklenen bir durumdur (Atlı, 2007 ).

Oğuzkaya-Artan ve ark. (2008), yaptıkları çalışmada 136 hastane çalışmasının *S. aureus* burun taşıyıcılığı oranını araştırmışlar, 18 kişide *S. aureus* burun taşıyıcılığı saptamışlar ve bu suşların birinde ( % 5.6) metisiline direnç belirlemişlerdir. Aynı şekilde Demirdal ve ark. (2006)’da hastane personelinin burun sürüntüsü örneklerini

almışlar ve 59 kişide *S. aureus* taşıyıcılığı saptamışlar, bunların 9 ( % 4.8)'unda da metisiline direnç belirlemişlerdir. Şencan ve ark. (2003), hemodiyaliz hastalarının burunlarından 52 *S. aureus* izole etmişler ve bu suşların 21 ( % 40.4)'inin MRSA olduğunu bildirmişlerdir. Yameen ve ark. (2010) çalışmalarında, hastanede yatmakta olan hastaların burunlarından 236 *S. aureus* izole etmişler ve bu suşların 59 ( % 25)'unun MRSA olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar Güney Afrika'nın çeşitli şehirlerinde yapılan bazı araştırmalara dayanarak (Bouchillon ve ark., 2004; Diekema ve ark., 2001), MRSA insidansının ( % 33-43) bölgeden bölgeye değişebildiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda 165 öğrencinin burun sürüntüsü örnekleri alınmış ve 30 kişide *S. aureus* taşıyıcılığı saptanmıştır. İzole edilen 30 suşun sadece birinde ( % 3.3) metisiline direnç belirlenmiştir. Bu oranın düşük olmasının bir sebebi de, bazı çalışmaların sağlıklı bireylerin burun taramalarından izole edilen suşlar üzerinde yapılmasından kaynaklanabilir. Şencan ve ark. (2003)'ün hastalarda yapmış olduğu araştırma, diğer ülkelerde yapılan çalışmalardaki sonuçlarla uyusmaktadır. Araştırmacıların hasta bireylerden elde ettikleri sonuçlar, aynı zamanda hasta olmayan bireylerdeki MRSA insidansının düşük olması ile ilgili görüşümüzü desteklemektedir.

Çelik (2010), 870 gıda örneğinden 92 *S. aureus* izole ettiği çalışmasında metisiline direnç oranını % 1.1 olarak saptamıştır. Dilsiz (2010), yaptığı çalışmada ise mastitisli inek sütlerinden izole edilen 148 *S. aureus* suşunun metisilin direncini farklı yöntemlerle araştırmış ve suşların 24 ( % 16.2)'ünü metisiline dirençli olarak saptamıştır. Çalışmamızda ise çeşitli gıdalardan izole ettiğimiz 20 *S. aureus* suşunda metisiline dirençli suşa rastlanmamıştır (Çizelge 4.1.2). Benzer şekilde Ünal ve Yıldırım (2010); Spanu ve ark. (2010), da yaptıkları çalışmalarda metisiline dirençli *S. aureus* suşu bildirmemişlerdir. Normano ve ark. (2007), hayvansal gıda ürünlerinden izole ettikleri 160 *S. aureus* suşunun 6'sında ( % 3.75) metisiline direnç saptamışlardır. Kumar ve ark. (2010) ise mastitisli hayvanlardan toplanan süt örneklerinden izole ettikleri *S. aureus* suşlarının % 10.2'sinde metisiline direnç belirlemişlerdir. Türkyılmaz ve ark. (2010), mastitisli büyük baş hayvan sütlerinden izole ettikleri 93 *S. aureus* suşunun 16'sında metisilin direnci tespit etmişlerdir. Gıdalardan izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direncinin düşük oranlarda olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.2.1'de verilen çalışmalara göre çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarındaki metisilin direnci % 10.9-% 58 arasında değişmektedir. Yapılan bu çalışmalarda en düşük MRSA oranı ( % 10.9) Aydın ve ark. (2001)'nin çalışmalarında görülmektedir. Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100

*S. aureus* suşu değerlendirilmiş ve bu suşlardan 15 ( % 15)'i metisiline dirençli olarak saptanmıştır. Diekema ve ark. (2001), 1997-1999 yılları arasında toplanan *S. aureus* suşlarında metisiline direnç oranlarını; İsviçre'de % 1.8, Hollanda'da % 2, Almanya'da % 4.9, Kanada'da % 5.7, Avusturya'da % 9.4, İspanya'da % 19.3, Fransa'da % 21.4, Belçika'da % 25.6, İngiltere'de % 27.5, İtalya'da % 50.5, Portekiz'de % 54.4, Taiwan'da % 61.1, Japonya'da % 71.6 ve Hong Kong'da % 73.8 olarak bildirmişlerdir. Türkiye'de 1996-1999 yılları arasında yapılan çalışmalarda bildiren metisiline direnç oranlarının ortalaması % 47.5 olarak hesaplanmış, 2000-2003 yılları arasında yapılan çalışmaların sonuçlarının ortalamasının bu orana çok yakın (% 46.6) olduğu bildirilmiştir (Derbentli, 2005). 2004 yılında Türkiye dışındaki 26 Avrupa ülkesinde yapılan bir diğer araştırmada, *S. aureus* suşlarındaki metisilin direnci yönünden en düşük oranlar; İzlanda % 0.5, Danimarka % 0.6, Hollanda % 0.6, İsveç % 0.8 ve Estonya % 0.9; en yüksek oranlar ise İtalya % 40.9, İrlanda % 41.2, İngiltere % 41.5, Malta % 43.8 ve Yunanistan % 44.4 olarak bildirilmiştir (Tiemersma ve ark., 2004; Derbentli, 2005). Ülkemizde 2003-2009 yılları arasında klinik örneklerden yapılan çalışmalarda, bu oranın ortalama % 36 olduğu ise Çizelge 4.2.1' de görülmektedir. Çalışmamızda klinik örneklerden izole edilen MRSA oranı, son yıllarda belirlenen ortalama göre düşük bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar Aydın ve ark. (2001)'nin sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Stafilokoklarda metisilin ve buna bağlı olarak diğer beta-laktam antibiyotiklere direncin doğru ve çabuk belirlenmesi uygun tedaviye başlanmasını, ayrıca pahalı ve toksik etkili tedavinin büyük ölçüde önlenmesini sağlar. Ancak bu direncin heterotipik olarak ortaya çıkması, duyarlılık deneylerinde optimize test koşullarının gerekmesi, rutin deneylerin güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle metisilin direncinin belirlenmesinde, bakteri hücreleri için özel koşulların sağlandığı dilüsyon, disk difüzyon ve agar tarama gibi çeşitli yöntemler tarif edilmiştir (Chambers, 1988). Direncin belirlenmesi için seçilen yöntemin ise rutin laboratuvarlarda kullanılabilir olması, güvenilir olması ve çabuk sonuç vermesi gerekir ( Hasbek ve ark. 2002).

Metisilin direncinin bazı suşlarda heterojen olmasından dolayı MRSA suşları fenotipik yöntemlerle her zaman doğru olarak belirlenememektedir. Bu nedenle stafilokoklarda, metisilin direncini saptamak için PCR ile *mecA* geninin tespiti altın standart olarak kabul edilmektedir (Kırca, 2008).

Çalışmamızda metisilin direncinin tespitinde altın standart olarak kabul edilen *mecA* geninin araştırılması maliyet yönünden uygun bulunmadığından, *S. aureus*

suşlarındaki metisilin direncini belirlemek için agar tarama yöntemi referans alınarak mikrodilüsyon ve disk difüzyon testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü belirlendi. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da agar tarama yöntemi referans test olarak kabul edilmektedir (Razlighi ve Derbentli, 1994; Sünbül ve ark., 2000; Ögünç ve ark., 2001; Hasbek ve ark., 2002; Çetinkol ve ark., 2008).

Razlighi ve Derbentli (1994) yaptıkları çalışmada mikrodilüsyon ve agar tarama yöntemlerini % 100 uyumlu bulmuşlar, disk difüzyon yöntemini diğer iki yöntemle karşılaştırdıklarında duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 97.5 olarak saptamışlardır. Agar tarama yönteminin kullanımını önermişlerdir. Benzer şekilde, çalışmamızdaki agar tarama ve mikrodilüsyon yöntemleri de % 100 uyumlu bulunmuş olup, disk difüzyon yönteminin bu iki yönteme göre duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 99.2 olarak belirlenmiştir.

Sünbül ve ark. (2000) disk difüzyon yöntemini agar tarama yöntemiyle karşılaştırmışlar ve duyarlılığını % 95.3, % 95.2 olarak saptamışlardır. Benzer bir başka çalışmada Hasbek ve ark. (2002), agar tarama yöntemini referans kabul etmişler ve disk difüzyon testinin duyarlılığını % 98.2, özgüllüğünü ise % 97.8 olarak saptamış ve agar tarama yöntemini önermişlerdir.

Oğuz ve ark. (2001) agar dilüsyon testine göre, disk difüzyon yönteminin duyarlılığını % 100, özgüllüğünü % 92.6, agar tarama yönteminin duyarlılığını % 100, özgüllüğünü % 95 olarak belirlemiş ve agar tarama yöntemini önermişlerdir. Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda agar tarama yönteminin referans olarak kullanılabilmesi öngörülebilir..

Ögünç ve ark. (2001) agar tarama testini referans kabul etmişler ve disk difüzyon testinin duyarlılığını % 95.5, özgüllüğünü ise % 93.4, mikrodilüsyon yönteminin duyarlılığını % 95.5, özgüllüğünü ise % 99.1 olarak saptamışlardır. Araştırmacıların sonuçlarıyla kıyaslandığında, sonuçlarımız duyarlılık ve özgüllük açısından daha güvenilir bulunmuştur.

Kuzucu ve ark. (2002) agar tarama ve mikrodilüsyon yöntemlerini disk difüzyon yöntemi ile karşılaştırmışlar, her üç yöntemle MRSA suşlarının tamamını dirençli olarak belirlemişler, disk difüzyon yöntemini kullanılabilir bulmuşlardır.

Çetinkol ve ark. (2008) metisilin direncini belirlemek için agar tarama, oksasilin disk difüzyon, sefoksitin disk difüzyon, mikrodilüsyon ve PBP2a lateks aglütinasyon yöntemlerini karşılaştırmışlar ve agar tarama testinin ek olarak kullanılmasının uygun olacağı kanısına varmışlardır.

PCR yöntemiyle *mecA* geni analizi referans alınarak yapılan çalışmalarda disk difüzyon yönteminin duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla; Swenson ve ark. (2001), % 100, % 89; Felten ve ark. (2002), % 96.4, % 97.1; Cauwelier ve ark. (2004), % 83.5, % 100; Atay ve Gülay (2004), % 100, % 90; Telli ve ark. (2006), % 98.8, % 99.1; Adaleti ve ark. (2008), % 100, % 89; Kaya ve ark. (2009), % 98.8, % 97.2 olarak belirlemişlerdir. Agar tarama testini referans alarak yaptığımız çalışmada ise yapılan çalışmalara benzer olarak duyarlılık % 100, özgüllük %99.2 bulunmuştur. Yapılan bu çalışmaların bulgularından da anlaşılacağı üzere disk difüzyon testinin duyarlılık ve özgüllüğü çalışmalar arasında farklılık göstermektedir.

Bazı araştırmacılar dilüsyon metodunun duyarlılığının % 98-100 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (Swenson, 2002). *mecA* geni analizi referans alınarak yapılan çalışmalarda Kaya ve ark. (2009) mikrodilüsyon yönteminin duyarlılığını ve özgüllüğünü % 98.2. Swenson ve ark. (2001) ise bu yöntemin duyarlılığını ve özgüllüğünü % 100 olarak saptamışlardır. Agar tarama testini referans alarak yaptığımız çalışmada ise mikrodilüsyon yönteminin duyarlılık ve özgüllük % 100 olarak saptanmış olup bulduğumuz sonuç bu çalışmalarla uyumludur.

Antibiyotiklere karşı hızla direnç kazanan stafilocoklara bağlı enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre antibiyotik seçimi önem kazanmaktadır. Antibiyotiklerin gelişim tarihi aynı zamanda *S.aureus* 'lardaki hızlı direnç oluşumu ile birlikte görülür ki bu organizmalar yeni tip antimikrobiyal ajanlara belirgin şekilde adapte olurlar. Sonuçta, geleneksel antibiyotikler ve onların türevlerine karşı dirençli *S. aureus* 'ların popülasyonu büyümektedir (Cornaglia ve ark. 2004).

Çalışmamızda stafilocok suşlarının çeşitli antibiyotiklere dirençlilikleri de test edilmiştir. Tüm suşlar baz alınarak yapılan değerlendirmede en yüksek direnç oranı penisiline karşı (% 94) gözlenmiştir. Bu oran MRSA suşlarında % 100, MSSA suşlarında ise % 93.3 olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.1.6)

Yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA ve MSSA suşlarındaki penisilin direncini sırasıyla Aydın ve ark. (2001), % 100, % 91.3; Majumder ve ark. (2001), % 94.1, % 83.8; Arıdoğan ve ark. (2004), % 100, % 81; Akpaka ve ark. (2006) % 100, % 13.8; Perwaiz ve ark. (2007), % 100, %81; Duman ve ark. (2009), % 100, % 78.2; Gürsoy ve ark. (2009), % 100, % 90 olarak saptamışlardır. Belirtilen çalışmalardaki MRSA ve MSSA suşlarında belirlenen penisilin direnci, elde ettiğimiz sonuçlarla uyumaktadır.

MRSA ve MSSA suşlarındaki tetrasiklin direncini ise sırasıyla; Diler ve Kocabeyoğlu (1998), % 65, % 47; Majumder ve ark. (2001), % 54.2, % 21.9; Hasbek ve

ark (2002) % 80, % 48.8; Doğan ve ark. (2005), % 22.2, % 18.2; Akpaka ve ark. (2006) % 86.1, % 14.3; Kurutepe ve ark. (2007), % 57.6, % 23.5; Olowe ve ark. (2007), % 87.5, % 34.3; Brown ve Ngeno (2007), % 33.3, % 8.1; Gürsoy ve ark. (2009) ise % 60, % 21, olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise bu oran % 81.2, % 5.2 olarak belirlenmiştir (izelge 4.1.6.). MRSA suşlarında elde ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılan çalışmalardan Hasbek ve ark. (2002)'nin sonuçlarıyla benzerlik gösterirken, MSSA suşlarında belirlenen tetrasiklin direnci araştırmacıların sonuçlarına göre daha düşük bulunmuştur.

Ofloksasine karşı direnci MRSA ve MSSA suşlarında sırası ile Hasbek ve ark. (2002), % 72, % 4.6; Zeyrek ve ark. (2003), % 43, % 7; Arıdoğan ve ark. (2004), % 76, % 7; Sırmatel ve ark. (2004), % 38, % 7; Hafeez ve ark. (2004), % 52.68, % 33.18; Perwaiz ve ark. (2007), % 92.2, % 2; olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda ise bu oran % 62.5 ve % 1.5 olarak saptanmıştır (izelge 4.1.6.).

Rifampin direnci yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Duman ve ark. (2009), klinik örneklerden izole ettikleri MRSA ve MSSA suşlarındaki rifampin direncini sırasıyla % 61.9, % 15.5; Ekşi ve ark. (2008) % 80.8, % 6.5; Kurutepe ve ark (2007) % 31.4, % 16 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise bu oran % 56.2 ve % 0.7 olarak belirlenmiştir (izelge 4.1.6)

Eritromisine karşı MRSA bakteri suşları arasındaki direnç oranını; Hasbek ve ark. (2002), % 52; Diler ve Kocabeyoğlu (1998), % 56; Aydın ve ark. (2001), % 57.1; Majumder ve ark. (2001), % 33.9; zkalp ve ark. (2003), % 58.6; Hafeez ve ark. (2004), % 85.5; Akpaka ve ark. (2006) % 100; Kurutepe ve ark. (2007), 59.5; Olowe ve ark. (2007), % 81.1; Perwaiz ve ark. (2007), % 95; Brown ve Ngeno (2007), % 22.2; Duman ve ark. (2009), % 58.7; Sanjana ve ark. (2010), % 36 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda ise bu direnç oranı % 50 olarak belirlendi (izelge 4.1.6). MSSA bakteri suşları arasındaki eritromisine karşı direnci; Majumder ve ark. (2001), % 29.5; Sırmatel ve ark. (2004) % 8; Akpaka ve ark. (2006), % 14.4; Perwaiz ve ark. (2007), % 12; Brown ve Ngeno (2007), % 4.8; Duman ve ark. (2009) % 6.4; Gürsoy ve ark (2009) % 2; Sanjana ve ark. (2010), % 18 olarak bulmuşlardır çalışmamızda ise bu oran % 5.9 olarak belirlendi. Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda bu oranı, Arıdoğan ve ark. (2004) % 19; Kurutepe ve ark. (2007) % 14. 2 olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda *S. aureus* suşlarının tamamı vankomisine duyarlı bulunmuştur (izelge: 4.1.6). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da vankomisin direnci bildirilmemiştir fakat ilk kez Gülay ve ark. (1998)'nin yaptıkları çalışmada % 5.3

oranında vankomisine orta düzeyde duyarlılık saptanmıştır. Altoparlak ve ark. (2002), Sırmatel ve ark. (2004), Doğruman Al ve ark. (2005), Kurutepe ve ark. (2007), Ekşi ve ark. (2008), Duman ve ark. (2009), Gürsoy ve ark. (2009) ve Atlı (2007)'nin yaptıkları çalışmalarda da vankomisin direncine rastlanmamıştır. Buna rağmen Olowe ve ark. (2007), MRSA suşlarında % 6.3, MSSA suşlarında ise % 2.9 oranında direnç tespit etmişlerdir. Hafeez ve ark. (2004); Perwaiz ve ark. (2007); Brown ve Ngeno (2007), ve Sanjana ve ark. (2010) ise vankomisine dirençli suş bildirmemişlerdir.

Yaptığımız çalışmada kullanılan linezolid antibiyotiğine karşı da *S. aureus* suşlarının tamamı duyarlı olarak bulunmuş dirençli suş saptanmamıştır (Çizelge: 4.1.6). Benzer şekilde ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da linezolid direnci gösterilememiştir (Arslan ve ark., 2006; Gülhan ve ark., 2007; Öksüz ve Gürler, 2009).

Sonuç olarak çalışmamızda agar tarama ve mikrodilüsyon yöntemleri birbirine tam uyan sonuçlar verdiği için disk difüzyon yöntemine oranla daha duyarlı yöntemler olarak değerlendirilmiştir. Bir laboratuvarında yöntemlerde duyarlılığın yanı sıra pratik olma, rutinde kullanılabilme özelliği, yöntemin kolaylığı, maliyeti, laboratuvarında uygulanabilecek test miktarı gibi kavramlar göz önünde tutulmalıdır. Bu yönden mikrodilüsyon ve agar tarama yöntemleri karşılaştırılırsa, agar tarama yönteminin daha pratik olması, kolaylıkla uygulanabilir olması, maliyetinin çok yüksek olmaması gibi avantajlarından dolayı, metisilin direncinin belirlenmesinde önerilir bir yöntem olarak görülebileceği kanısındayız.

Çalışmamızda ayrıca *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının değerlendirilmesi sonucunda MRSA suşlarındaki çoklu antibiyotik direncinin MSSA suşlarına göre çok yüksek oranlarda olduğu görülmüştür. Çalışmaların yapıldığı bölgeye göre antibiyotik direnç oranları arasında farklılıklar göze çarpmaktadır. Vankomisin ve linezolid dirençli suşa rastlanmaması dikkati çekmektedir. Glikopeptidler MRSA enfeksiyonlarının tedavisi için altın standart tedavi olmasına karşın, son yıllarda glikopeptidlere azalmış duyarlılığı olan MRSA/MSSA suşları ortaya çıkmaya başlamıştır. MRSA suşlarının glikopeptidlere karşı direnç geliştirme potansiyelleri nedeniyle ülkemizde yakın zamanlarda kullanıma giren linezolid, MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde uygun bir alternatiftir ve direnç durumunun takip edilmesi gerekmektedir.

## 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

### 5.1. Sonuçlar

Çalışmamızda 100 klinik, 30 burun sürüntüsü ve 20 gıda izolatu olmak üzere toplam 150 *S. aureus* suşu çalışılmıştır. Bu suşların metisilin duyarlılığını belirlemek için, kullanılan fenotipik yöntemlerden agar tarama testi referans kabul edilerek, mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri hesaplanmıştır. Mikrodilüsyon ve agar tarama yöntemi % 100 uyumlu bulunurken, disk difüzyon yönteminin duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 99.2 olarak saptanmıştır. Agar tarama testinin kullanılmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır. Çalışılan 100 klinik izolatin 15 (% 15)'inde, 30 burun sürüntüsü izolatinin 1 (% 3.3)'inde, toplamda ise 16 (% 10.7) suşda metisilin direnci belirlenmiştir. Gıda örneklerinde ise metisiline dirençli suş saptanmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca tüm *S. aureus* suşlarının çoklu antibiyotik direnci de araştırılmıştır. MRSA suşlarındaki çoklu antibiyotik direncinin MSSA suşlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Elde edilen bulgulara göre MRSA suşlarında, penisiline % 100, tetrasikline % 81.2, ofloksasine % 62.5, rifampine % 56.2, amoksisilin klavulanik aside % 56.2, eritromisine % 50, gentamisine % 50, trimetoprim sülfometaksazole ise % 18.7 oranında direnç saptanmıştır. MSSA suşlarında ise penisiline % 93.3, eritromisine % 5.9, tetrasikline % 5.2, ofloksasine % 1.5, rifampine ise % 0.7 oranında direnç belirlenmiştir. Hem MRSA hem de MSSA suşlarında linezolid ve vankomisin direnci saptanmamıştır.

### 5.2. Öneriler

Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalara bakıldığında antibiyotiklere karşı artan yüksek direnç oranları dikkat çekmektedir. Bilinçsiz antibiyotik kullanımı devam ederse birçok antibiyotiğe karşı direnç artmaya devam edecektir. Bu nedenle stafilokok enfeksiyonlarında MRSA'lar varlığında diğer antibiyotiklere de direnç söz konusu olduğundan antibiyotik seçimi duyarlılık testlerine göre yapılmalı, bu uygulamadan sonra eradike edilemeyen stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin düşünülmelidir. Ayrıca Linezolidin MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisine alternatif olabileceği kanısına varılmıştır. *S. aureus* suşlarının direnç paternlerinin

dikkatle izlenmesi ve tedavi planlanırken bunların güncel değerlerinin göz önüne alınmasının faydalı olacağı görüşündeyiz.

## 6. KAYNAKLAR

- Adaleti, R., Nakipoğlu, Y., Karahan, Z. C., Taşdemir, C., Kaya, F., 2008, Comparison of polymerase chain reaction and conventional methods in detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Infect Developing Countries*, 2 (1), 46-50.
- Adesiyun, A. A., Lenz, W., Schaal, K. P., 1992, Phage susceptibility and enterotoxin production by staphylococcus aureus strains isolated from nigerian foods, *Journal of Food Protection*, 55, 871-873.
- Altoparlak, Ü., Uslu, H., Kireççi, E., Aktaş F., 2002, Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci, *Ankem Derg*, 16 (1), 69-72.
- Altun, B., Kocagöz, S., Haşçelik, G., Uzun, Ö., Akova, M., Ünal, S., 2003, Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 33, 8-11.
- Akpaka, P. E., Kisson, S., Swanston, W. H., Monteil, M., 2006, Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Trinidad & Tobago, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 5 (16).
- Anonymus, 2002, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States. *MMWR*, 51, 565-567.
- Anonymus, 2004, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-New York, *MMWR*, 53, 322-324.
- Appelbaum, P. C., 2006, MRSA-the tip of the iceberg, *Clin Microbiol Infect*, 12 (Supp 2), 3-10.
- Araj, G. F., Talhouk, R. S., Siman C. J., Maasad, M. J., 1999, Discrepancies between *mecA* PCR and conventional tests used for detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 11, 47-52.
- Arıdoğan, A., Atasever, L., Bal, Ç., 2004, Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere dirençleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 34, 20-23.
- Arslan, U., Yüksekaya, Ş., Işık, F., Tuncer, İ., 2006, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının linezolid ve tigesikline in-vitro duyarlılığı, *Ankem Derg*, 20 (4), 210-213.
- Askarian, M., Zeinalzadeh, A., Japoni A., Alborzi, A., Memish, Z. A., 2009, Prevalence of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its antibiotic susceptibility pattern in healthcare workers at Namazi Hospital, Shiraz, Iran, *International Journal of Infectious Diseases*, 13, 241-247.
- Aslan, G., Seyrek, A., Ulukanlıgil, M., Özbilge, H., 1998, Şanlıurfa yöresinde izole edilen stafilocok suşlarında metisilin direnci, *Ankem Derg*, 12 (4), 474-477.

- Atay, G., Gülay, Z., 2004, Comparison of latex agglutination test with disk diffusion, mecA PCR and vitek fort he detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates, *Ankem Derg* 18 (4), 205-208.
- Atlı O., 2007, Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılığının incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Ankara üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, Ankara, 1-87.
- Aydın, N., Gültekin, B., Eyigör, M., Gürel, M., 2001, Klinik örneklerden izole edilen stafilkokların antibiyotik direnci, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2 (3), 21-26.
- Biçer, A. T., 2009. Hastane izolatu *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif *staphylococcus* suşlarında metisilin direncinin farklı yöntemlerle araştırılması, Uzmanlık Tezi, *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, Adana, 1-70.
- Bilgehan, H., 2000, Gram olumlu koklar, Klinik mikrobiyoloji özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları, *Fakülteler Yayınevi*, İzmir, 239-268.
- Bonaventura, G.D., Antonio, D.D., Catamo, G., Ballone, E., Piccolomini, R., 2002, Comparison of Etest, agar dilution, broth microdilution, and disk diffusion methods for testing invitro activity of levofloxacin against *Staphylococcus spp.* isolated from neutropenic cancer patients. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 19,144-154.
- Bouchillon, S. K., Jhonson, B. M., Hoban, D. J., Jhonson J.L., Dowzicky, M. J., Wu, D. H., Visali, M. A., Bradford, P. A., 2004, Determining incidence of extended spectrum beta-laktamaz producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002. *Int. Antimicrob. Agent*, 24, 119-124.
- Bozca, B., Coşkuner, A., Avcı, M., Biçer, K. Ç., Özgenç, O., 2008, stafilkoklarda metisiline direnç oranları, *Ankem Derg*, 22 (1), 20-22.
- Brown, P. D., Ngeno, C., 2007, Antimicrobial resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from hospital and community sources in southern Jamaica, *International Journal of Infectious Diseases*, 11, 220-225.
- Cauwelier, B., Gordts, B., Descheemaeker, P., Landuyt, H.V., 2004, Evaluation of disk diffusion method with cefoxitin (30 microg) for detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23, 389-392.
- Chambers, H.F., 1988, Methicillin-resistant staphylococci, *Clin Microbiol Rev*, 1, 173-186.

- Chambers, H. F., Sachdevo, M., 1992, Binding affinity for penicillin binding protein 2a correlates with in vivo activity of beta-lactam antibiotics against Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Antimicrob. Chemother*, 30, 821-826.
- Chambers, H. F., 1997, Methicillin Resistance in Staphylococci: Molecular and Biochemical Basis and Clinical Implications, *Clin Microbiol Rev*, 10 (4),781-91.
- Clinical and Laboratory Standarts Institute, 2008, Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları onsekizinci bilgi eki, 28 (1).
- Cornaglia, G., Hryniewicz, W., Jarlier, V., Kahlmeter, G., Mittermayer, H., Strathounski, L., Baquero, F., 2004, European recommendations for antimicrobial resistance surveillance, *Clinical Microbiology and Infection*, 10 (4), 349–383.
- Çelik, Ç., 2010, Gıdalardan izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1-52.
- Çetinkol, Y., Altındış, M., Çetinkaya, Z., Aktepe, O.C., 2008, kısa bildiri: Stafilokoklarda metisilin direncinin farklı yöntemlerle araştırılması ve çoklu antibiyotik direncinin saptanması, *Mikrobiyol Bül*, 42, 119-124.
- Demirdal, T., Demirtürk, N., Altındış, M., 2006, Hastane personelinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı, *Klimik Derg*, 19 (1), 25-27.
- Derbentli, Ş., 2005, Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 türkiye haritası. *Ankem Derg*. 19 (Ek 2), 54-60.
- Deurenberg, R. H., Vink, C., Kalenic, S., Friedrich, A. W., Bruggeman, C. A., Stobberingh, E. E., 2007, The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Microbiol Infect*, 13, 222-35.
- Diekema, D. J., Pfaller, M. A., Schmitz, F. J., Smayevsky, J., Bell, J., Jones, R. N., Beach, M., the SENTRY Participants Group, 2001, Survey of infections due to staphylococcus species: Frequency occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates in the United states, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific Region for the SENTRY antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999, *Clin Infect Dis*, 32 (suppl 2), 114-121.
- Diler, M., Kocabeyoğlu, Ö., Birinci, İ., Erdemoğlu, A., Özbek, A., 1998, Vankomisin ve teikoplaninin metisiline dirençli 252 stafilokok suşuna etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *Ankem Derg*, 12 (4), 437-441.
- Diler, M., Kocabeyoğlu, Ö., 1998, Değişik kaynaklardan izole edilen 1200 stafilokok suşunun türlere ve metisilin direncine göre dağılımı ile beta-laktam dışı bazı antibiyotiklere duyarlılık oranları, *Klimik Derg*, 11 (3), 112-115.
- Dilsiz B., 2010, Subklinik mastitisli inek sütlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin fenotipik ve genotipik araştırılması, Yüksek Lisans

Tezi, *Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji (Vet) Anabilim Dalı*, Hatay, 1-48.

- Doğan, Ö., Çırak, M. Y., Engin, D., Türet, S., 2005, Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *Ankem Derg*, 19 (1), 39-42.
- Doğruman Al, F., Akça, G., Sipahi, B., Sultan, N., 2005, Kan örneklerinden soyutlanan stafilocok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları, *Ankem Derg*, 19 (1), 14-16.
- Duman, Y., Serindağ, A., Tekerekoğlu, M. S., 2009, Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus*'ların antimikrobiyallere direnç durumu, *İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16 (3), 145-148.
- Dündar V., 2000, Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonları, *Klinik Derg*, 13, 26-27.
- Ekşi, F., Gayyurhan, E. D., Bayram, A., 2008, Gaziantep üniversitesi hastanesinde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları, *Ankem Derg*, 22 (4), 203-208.
- Eliopoulos, G., 2005, Antimicrobial agents for treatment of serious infections caused by *Staphylococcus aureus* and enterococci, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 24 (12), 826-31.
- Ersoy, Y., Fırat, M., Kuzucu, Ç., Bayındır, Y., Karaaslan, S., Bilisik, G., But, A.D., 2003, İnönü üniversitesi tıp fakültesi hastanesinde hastane infeksiyonları, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10 (3), 133-137.
- Felten, A., Grandy, B., Lagrange, P. H., Casin, I., 2002, Evaluation of three techniques for detection of low level methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a disk diffusion method with cefoxitin and moxalactam, the Vitek 2 system, and the MRSA-screen lateks agglutination test. *J Clin Microbiol*, 40 (8), 2766-2771.
- Fidan, I., Beğendik, F. M., Erer, D., Türet, S., Sultan, N., 2000, Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının metisilin ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılıkları, *Ankem Derg*, 14 (1), 60-64.
- Gülay, Z., Atay, T., Yuluğ, N., 1998, *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması, *Ankem Derg*, 12, 101.
- Güleroğlu, S., Nakipoğlu, Y., Derbentli Ş., 2002, Metisiline dirençli stafilocoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *Ankem Derg*, 16 (4), 457-462.
- Gülhan, B., Bilek, H., Onur, A., Gül, K., 2007, Metisilin dirençli stafilocoklarda linezolid, vankomisin ve bazı antibiyotiklere direnç, *Ankem Derg*, 21 (4), 214-218.

- Gürsoy, N. C., Ersoy, Y., Günel, S., Kuzucu Ç., 2009, Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi, *Ankem Derg*, 23 (1), 26-29.
- Hartman, B. J., Tomasz, A., 1986, Expression of methicillin resistance in heterogeneous strains of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents and Chemother*, 29, 85-92.
- Hasbek, M., Hakgüdener, Y., Kaya, S., Bakıcı, M. Z., 2002, Stafilokoklarda metisilin direncinin farklı yöntemlerle belirlenmesi ve çoğul antibiyotik direnci, *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 24 (4), 179-184.
- Haznedaroğlu, T., 2006, Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) korunma ve kontrol, <http://www.gata.edu.tr/infkom/MRSA.pdf>.
- Hafeez, R., Chughtai, A. S., Aslam, M., 2004, Prevalance and antimicrobial susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *International Journal of Pathology*, 2 (1), 10-15.
- Hershow, R. C., Khayr, W.F., Smith, N. L., 1992, A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 13, 587-93.
- Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T., Tenover, F. C., 1997, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother*, 40, 135-6.
- Iraz, 2008, *Staphylococcus aureus*'larda metisilin direncinin tespitinde oksasilin-sefoksitin disk difüzyon, oksasilin agar tarama, lateks aglütinasyon, *mecA* gen tespiti ve bir otomatize sistemin karşılaştırılması, *Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, Malatya, 1-72.
- Karabiber, N., Emekdaş, G., Türet, S., 1993, Klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarında vankomisin, metisilin, ampisilin+sulbaktam ve amoksisilin+klavulanat duyarlılığı, *Ankem Derg*, 7 (1), 27-30.
- Karabiber, N., Karahan, M., Kılıç, H., 1996, Klinik örneklerden metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolasyonu için oksasilinli mueller-hinton besiyerinin kullanılması: ön çalışma sonuçları, *Ankem Derg*, 10 (1), 76-80.
- Kaya, E. G., Karakoç, E., Yağcı, S., Yücel, M., 2009, Evaluation of phenotypic and genotypic methods for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*, *African Journal of Microbiology Research*, 3 (12), 925-929.
- Keskin, K., Koşan, E., Kocabeyoğlu, Ö., Fidan, A., Birinci, İ., 1995, Klinik örneklerden izole edilen metisiline duyarlı ve dirençli stafilokokların değişik antibiyotiklere dirençlilik oranları, *Ankem Derg*, 9 (4), 327-331.

- Kırca, F. Ç., 2008, *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci tanısında kullanılan bazı fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, Ankara, 1-77.
- Kobayashi, N., Taniguchi, K., Urasawa, S., 1998, Analysis of diversity of mutations in the *mecI* gene and *mecA* promoter/operator region of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 717-20.
- Koç, A. N., Evrensel, N., Kaymakçı, G., Sümerkan, B., 1996, *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci, meropenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık, *Ankem Derg*, 10 (4), 433-437.
- Koç, F., Azap, A., Memikoğlu, O., Göçmen, J. S., 2009, Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığının invitro araştırılması, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 23 (3), 121-126.
- Koneman, E. W., Allen, S. O., Janda, W. M., Schreckenberger, P. C., Winn, W. C., 1992, Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 4th. ed. J.B.Lippincott Company, 405-429.
- Köksal, F., Samastı, M., 2002, Kan kültürlerinden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci, *Ankem Derg*, 16 (1), 10-13.
- Kumar, R., Yadav, B. R., Singh R. S., 2010, Genetic determinants of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from milk of mastitic crossbred cattle, *Curr Microbiol.*, 60 (5), 379-386.
- Kurtoğlu, M. G., Güzelant, A., Kaya, M., Keşli, R., Baysal, B., 2009, Sağlık çalışanlarında *Staphylococcus aureus* burun kolonizasyonu, antimikrobiyal duyarlılıkları ve mupirosin etkisinin araştırılması, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 23 (3), 127-131.
- Kurutepe, S., Sürücüoğlu, S., Gazi, H., Teker, A., Özbakkaloğlu, B., 2007, Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 21 (4), 187-191.
- Kutlu, S. B., 2006, Çeşitli klinik materyallerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci ve e-test ile vankomisin MİC değerlerinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, *Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği*, İstanbul, 1-50.
- Kuzucu, Ç., Dalgalar, M., Durmaz, R., Dikerel, Ş., 2002, Stafilocoklarda metisilin direncinin saptanmasında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bül*, 36, 253-257.
- Lowy, F. D., 2003, Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*, *The Journal of Clinical Investigation*. 111, 1265-1273.

- Majumder, D., Sarma Bordoloi J. N., Phukan, A. C., Mahanta, J., 2001, Antimicrobial susceptibility pattern among methicillin resistant staphylococcus isolates in Assam, *Indian Journal of Medical Microbiology*, 19 (3), 138-140.
- Morales, G., Paredes, A., Sierra, P., Loyola, L. A., 2008, Antimicrobial activity of three *Baccharis* species used in the traditional medicine of Northern Chile, *Molecules*, 13 (4), 790-794.
- Nicola, F., Bantar, C., Canigia L. F., Relloso, S., Bianchini, H., Smayevsky, J., 2000, Comparison of several methods to determine methicillin-resistance in *staphylococcus aureus* with focus on borderline strains, *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*, 36, 91-93.
- Normanno G., Corrente, M., La Salandra, G., Dambrosio, A., Quaglia, N. C., Parisi, A., Greco, G., Bellecicco, A. L., Virgilio, S., Celano, G. V., 2007, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy, *International Journal of Food Microbiology*, 117, 219-222.
- Oğuz, V. A., Dodanlı, S., yıldırım, İ., Öztürk, O., Sarıgüzel, N., 2001, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) prevalansının farklı yöntemlerle araştırılması, *Flora Derg*, 6 (3), 178-183.
- Oğuzkaya-Artan, M., Çürük, G. N., 2005, Ebelik-hemşirelik öğrencilerinin burunlarında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunun araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 35, 16-19.
- Oğuzkaya-Artan, M., Gülgün, M., Baykan, Z., Tok, D., 2008, Hastane çalışanlarında *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 22 (2), 87-90.
- Olowe, O. A., Eniola, K. I. T., Olowe, R. A., Olayemi A. B., 2007, Antimicrobial susceptibility and beta-lactamase detection of MRSA in Osogbo. SW Nigeria, *Nature and Science*, 5 (3).
- Öğünç, D., Çolak, D., Saygan, M. B., Öngüt, G., Saygan, S., Gültekin, M., 2001, *Staphylococcus aureus* suşlarında oksasilin direncinin saptanmasında e-test, mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması, *Ankem Derg*, 15 (1), 84-87.
- Öksüz, L., Gürler, N., 2009, Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları, *Ankem Derg*, 23 (2), 71-77.
- Öncül, O., Erdemoğlu, A., Özsoy, M. F., Altunay, H., Ertem, Z., Çavuşlu, Ş., 2002, hastane personelinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı, *Klimik Derg*, 15 (3), 74-77.
- Özdemir, F. K., Şahin, M., 2009, Kars ili hastane çalışanlarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve metisilin direncinin araştırılması, *F. Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg*, 23 (2), 71-75.

- Özkalp, B., Baybek, H., 2003, Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılıkları, *Genel Tıp Derg*, 12 (2), 65-68.
- Perwaiz, S., Barakzi, Q., Farooqi, B. J., Khursheed, N., Sabir, N., 2007, antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, *J Pak Med Assoc*, 57 (1),.
- Razlighi, R. A., Derbentli Ş., 1994, *Staphylococcus aureus* suşlarındaki metisilin direncinin belirlenmesinde mikrodilüsyon, disk difüzyon ve agar tarama yöntemlerinin karşılaştırılması, *Ankem Derg*, 8 (1), 62-68.
- Rowe, F., Superti, S. V., Scheibe, R. M., Dias, C. G., 2002, Agar diffusion, agar dilution, Etest and agar screening test in the detection of methicillin resistance in staphylococci, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 43, 45-48.
- Sağun, E., Alişarlı, M., Durmaz, H., (2003), Farklı sıcaklıklarda muhafazanın çiğ köftede *Staphylococcus aureus*'un gelişimi ve entererotoksin üretimi üzerine etkisi, *Turk Journal Veteriner Animal Scientis*, 27, 839-845.
- Saltoğlu, N., Taşova, Y., Yaman, A., Yılmaz, G., İnal, S., Aksungur, P., Dündar, İ.H., 1996, Çeşitli klinik materyallerden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik duyarlılıkları, *Klinik Derg*, 9 (1), 31-33.
- Sancak B., 2007 *Staphylococcus aureus*'ta metisilin ve vankomisin direnci, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38,127-134
- Sanjana, R. K., Shah, R., Chaudhary, N., Singh, Y. I., 2010, Prevalance and antimicrobial susceptibility pattern of methicilli-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in CMS-teaching hospital: a preliminary report, *Journal of Medical Sciences-Nepal*, 6 (1), 1-6.
- Sette, L. D., Passarini, M. R. Z., Delarmelina, C., Salati, F., Duarte, M. C. T. 2006, Molecular characterization and antimicrobial activity of endophytic fungi from coffee plants, *World J Microbiol Biotechnol*, 22,1185–1195.
- Sırmatel, F., Zeyrek, F. Y., Erkmén, O., 2004, Hastane kökenli stafilokok suşlarında mikrodilüsyon yöntemiyle antibiyotiklere direncin belirlenmesi, *Ankem Derg*, 18 (4), 200-204.
- Smith, T. L. and Jarvis, W. R., 1999, Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*, *Microbe and Infection*, 795-805.
- Spanu, V., Viridis, S., Scarano, C., Cossu, F., De Santis, E. P., Cosseddu, A. M., 2010, Antibiotic resistance assessment in *S. aureus* strains isolated from raw sheep's milk cheese, *Vet Res Commun*, 34 (suppl 1), 87-90.
- Sümbül, M., Eroğlu, C., Çınar, T., Hökelek, M., Leblebicioğlu, H., 1998, Stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin duyarlılığını belirlemede buyyonda

- mikrodilüsyon ve e-test yöntemlerinin karşılaştırılması, *Ankem Derg*, 12 (4), 483-487.
- Sünbül M, Furtun F, Esen Ş ve ark. 2000, Hastane enfeksiyonlarında izole edilen stafilocok suşlarında oksasilin direncinin dört ayrı yöntem ile araştırılması. *Mikrobiyol Bült*, 34, 215-221.
- Swenson, J. M., Williams, P. P., Killgore, G., O'hara, C. M., Tenover, F. C., 2001, Performance of eight methods, including two new rapid methods, for detection of oxacillin resistance in a challenge set of *Staphylococcus aureus* organism, *J Clin Microbiol*, 39 (10), 3785-3788.
- Swenson, J. M., 2002, New tests for the detection of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Microbiol News*, 24, 159-163.
- Şencan, İ., Kaya, D., Çatakoğlu, N., Şahin, İ., Bahtiyar, Z., Yıldırım, M., 2003, Hemodiyaliz hastalarında burunda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 17 (1), 31-34.
- Şenoğlu, B. A., Kurultay, N., Şener, A. G., Güngör, S., Er, H. H., Karadağ, H. M., Türker, M., 2001, Metisilin dirençli *S. aureus* suşlarında oksasilin direncinin agar dilüsyon ve agar tarama yöntemleriyle karşılaştırılması, *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*, 39 (4), 35-38.
- Telli, M., Sümerkan, B., Eşel, D., 2006, *Staphylococcus aureus*'ta metisilin direncinin belirlenmesinde sefoksitin disk, oksasilin disk, oksasilin agar tarama ve PBP2a lateks testlerinin karşılaştırılması, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 20 (2), 93-96.
- Tiemersma, E. W., Bronzwaer, S. L. A. M., Lyytikäinen, O., et al, 2004, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in europe, *Emerg Infect Dis*, 10 (9) 1627-1634.
- Türkyılmaz, S., Tekbıyık, S., Oryasin, E., Bozdoğan, B., 2010, Molecular epidemiology and antimicrobial Resistance mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine milk, *Zoonoses Public Health*, 57 (3), 197-203.
- Ünal, N., Yıldırım, M., 2010, İneklerin süt, meme başı derisi ve burun mukozalarından izole edilen stafilocok türlerinin antibiyotik direnç profilleri, *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 16 (3), 389-396.
- Ünal, S., 2009, MRSA problemi *Ankem Derg*, 23 (Ek 2), 1-12.
- Vural, T., Pamukçu, M., Çolak, D., Mutlu, G., 1991, Koagulaz pozitif ve negatif stafilocok suşlarının penisilin g, ampisilin, amoksisilin, ampisilin+sulbaktam ve amoksisilin+klavulanik asite duyarlılıkları, *Ankem Derg*, 5 (1), 17-21.
- Yakupoğulları, Y., Gündüz, A., Özcan, M., Doğukan, M., Seyrek, A., Yılmaz, M., 2006, *Staphylococcus aureus* suşlarının siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin duyarlılıkları, *Firat Tıp Dergisi* 11 (1), 45-47.

- Yameen, M. A., Nasim, H., Akhtar, N., Iram, S., Javed, I., Hameed, A., 2010, Antibiotic susceptibility profile of methicillin-resistant staphylococci isolated from nasal samples of hospitalized patients, *African Journal of Microbiology Research*, 4 (3), 204-209.
- Yetkin, G., Kuzucu, Ç., Bayraktar, M., Iraz, M., 2006, İnönü üniversitesi tıp fakültesi'nde yoğun bakımlarda yatan hastalarda ve hastane personelinde *Staphylococcus aureus* ve MRSA taşıyıcılığı, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13 (2), 91-93.
- Yüce, A., 2001, Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları, *Klimik Dergisi*, 14 (2), 41-46.
- Yüce, A., Yücesoy, M., Yuluğ, N., 1994, Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının imipenem ve klaritromisine invitro duyarlılıkları, *Klimik Dergisi*, 7 (3), 156-158.
- Zeyrek, F. Y., Özbilge, H., Mızraklı, A.U., 2003, Stafilokok suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç, *Ankem Dergisi*, 17 (1), 10-12.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Erdoğan GÜNEŞ  
**Uyruğu** : TC  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : BARTIN 1985  
**Telefon** : 05448391258  
**Faks** :  
**e-mail** : [gunes-85@hotmail.com](mailto:gunes-85@hotmail.com)

### EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Bartın Köksal Toptan Süper Lisesi (YDA)	2003
Üniversite	: Selçuk Üniversitesi	2008
Yüksek Lisans	: Selçuk Üniversitesi	
Doktora	:	

### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2010	Selçuk Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

### YABANCI DİLLER

İngilizce