

**AFYONKARAHİSAR'DA İNSAN VE HAYVANLARDA
METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*'UN
(MRSA) NAZAL TAŞIYICILIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Hemşire Mukaddes GARİPÇİN

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Esra ŞEKER

Tez No: 20012-004

2012-Afyonkarahisar

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AFYONKARAHİSAR'DA İNSAN ve HAYVANLARDA METİSİLİNE
DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*'UN (MRSA) NAZAL
TAŞIYICILIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Hemşire Mukaddes GARİPÇİN

**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Esra ŞEKER**

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 10.VF.13 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No:2012-004

2012-AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütölmüş bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10 / 01 / 2012



Doç. Dr. Yahya KUYUCUOĞLU

Afyon Kocatepe Üniversitesi

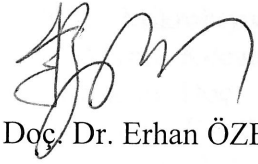
Jüri Başkanı



Yrd. Doç. Dr. Esra ŞEKER

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye



Yrd. Doç. Dr. Erhan ÖZENÇ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Mukaddes GARİPÇİN'in "Afyonkarahisar'da İnsan ve Hayvanlarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) Nazal Taşıyıcılığının Araştırılması" başlıklı tezi. 10.01.2012 günü saat. 10.00'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. İsmail BAYRAM

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Dünyada en sık görülen infeksiyon nedenlerinden biri olan, özellikle de hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), Stafilokokların patojen, humanoz ve zoonoz karaktere sahip bir tipidir. İlk bildirildiği yıllardan, 1990'ların ortalarına kadar olan süreçte sadece nozokomiyal bir patojen olarak düşünülen etkenlerin epidemiyolojisine bakış açısı, 1990'ların sonlarında toplum içerisinde ciddi morbidite ve mortaliteyle seyreden infeksiyonlardan da izole edilmesi nedeniyle önemli oranda değişmiştir. Etkenin hayvan populasyonlarında da bulunabilmesi ve bu hayvanların insanlardaki MRSA infeksiyonları için rezervuar olabileceklerinin belirlenmesi ile MRSA'lar veteriner hekimliği alanını da ilgilendiren bir patojen olarak ayrıca önem kazanmıştır. Antimikrobiyallere karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları nedeniyle son yıllarda önemi giderek artan bu etkenlerde önceleri penisiline karşı oluşan direnç, sonraları çoklu direnç halinde gelişmiş ve günümüzde MRSA infeksiyonlarının sağaltım seçeneklerini azaltan ve tedaviyi güçleştiren bir patojen konumuna geçmesine neden olmuştur.

Afyonkarahisar'da insan ve insanlarla yakın temas halindeki sığırlarda MRSA'nın nazal taşıyıcılık oranlarının belirlenmesine yönelik ilk kez moleküler teknikler kullanılarak gerçekleştirilen tez çalışmamda, katkı ve yardımlarından dolayı danışmanım Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Esra ŞEKER'e, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Yahya KUYUCUOĞLU'na, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Beytullah KENAR'a, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Selahattin KONAK'a ve çalışmalarım sırasında benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay.....	ii
Önsöz.....	iii
İçindekiler.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vi
Şekiller.....	vii
Tablolar.....	viii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	1
1.2.Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	11
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
2.1.Nazal Sıvı Örnekleri.....	30
2.2.Standart Suşlar.....	30
2.3.Besiyerleri.....	32
2.4.Ayırıcı ve Çözeltiler.....	34
2.5.Örneklerden <i>S. aureus</i> İzolasyonu.....	35
2.6.Örneklerden <i>S. aureus</i> İdentifikasyonu.....	35
2.7.Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	35
2.7.1.Oksasilin Agar Tarama Testi.....	36
2.7.2.Kirby-Bauer Disk Difüzyon Testi	36
2.8.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	37
2.8.1.DNA Ekstraksiyonu.....	37
2.8.1.1.Genomik DNA Purifikasyon Testi ile Ekstraksiyon.....	37
2.8.1.2.Kaynatma Yöntemi ile Ekstraksiyon.....	37
2.8.2.PZR Amplifikasyon Koşulları.....	38
2.9.İstatistiksel Analiz.....	39

3.BULGULAR.....	40
3.1.İzolasyon ve İdentifikasyon Bulguları.....	40
3.2.mPZR ile 16S rDNA ve <i>mecA</i> Genlerinin Varlığının Belirlenmesi.....	40
3.3.Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	42
4.TARTIŞMA	44
5.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
ÖZET.....	54
SUMMARY.....	55
KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	71

SİMGELER ve KISALTMALAR

β	Beta
bç	Baz çifti
BORSA	Borderline Resistant <i>S. aureus</i>
CF	Clumping Faktör
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
DNaz	Deoksiribonükleaz
EMRSA	Epidemik Methicillin-Resistant <i>S. aureus</i>
FTS	Fizyolojik Tuzlu Su
g	Gram
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HCl	Hidroklorik asit
HK-MRSA	Hastane Kaynaklı Methicillin-Resistant <i>S. aureus</i>
μ l	Mikrolitre
ml	Mililitre
MODSA	Modified Resistant <i>S. aureus</i>
mPZR	Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu
MRSA	Methicillin-Resistant <i>S. aureus</i>
MSSA	Methicillin-Sensitive <i>S. aureus</i>
NaCl	Sodyum klorür
NAGA	N-asetilglukozamin
NAMA	N-asetilmuramik asit
ODD	Oksasilin Disk Difüzyon
OTP	Oksasilin Tarama Plak
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PVL	Panton-Valentine Lökosidin
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SCC	Stafilokokal Kromozom Kaseti
SDD	Sefoksitin Disk Difüzyon
SpA	Stafilokokal protein A
TK-MRSA	Toplum Kaynaklı Methicillin-Resistant <i>S. aureus</i>
TSST-1	Toksik Şok Sendrom Toksini-1
VP	Voges Prouskauer

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1.1. *S. aureus*'un yapısı ve virulens faktörleri.....6

Şekil 3.1. *S. aureus* izolatlarında 16S rDNA ve *mecA* mPZR bulguları.....42

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1. İnsan ve sığırlara ait örnek sayıları ve örnekleme yapılan haneler.....	31
Tablo 2.2. Kullanılan primerlere ait oligonükleotid sekansları.....	38
Tablo 3.1. <i>mecA</i> genine sahip izolatların örneklemenin yapıldığı hane, insan ve sığırlara göre dağılımı.....	41
Tablo 3.2. Fenotipik üç testin PZR ile karşılaştırılması.....	42
Tablo 3.3. MRSA izolatlarında antibiyotik dirençliliği.....	43

1. GİRİŞ

1.1. *Staphylococcus aureus*

İnsan ve hayvanlarda çeşitli hastalıklara yol açabilen Stafilocoklar, ilk kez 1878’de Robert Koch tarafından tanımlanmış, 1880’de Pasteur tarafından sıvı besiyerinde üretilmiş, 1881’de Alexander Ogston tarafından fare ve kobaylar için patojen olduğu vurgulanmış ve 1884’te Rosenbach tarafından üretilen beyaz renkli koloniler *Staphylococcus albus*, sarı-portakal rengi kolonilerse *Staphylococcus aureus* olarak isimlendirilmiştir (Altemeier ve ark., 1981). Üremeleri sırasında birbirlerinden ayrılmayarak üzüm salkımına benzeyen düzensiz kümeler oluşturmaları dikkate alınarak bu bakterilere, Yunancada üzüm salkımı anlamına gelen “Staphyle” kelimesi türetilerek *Staphylococcus* ismi verilmiştir (Altemeier ve ark., 1981; Akan, 2006).

Stafilocoklar, Eubacteria alemi, Firmicutes şubesi, Bacilli sınıfı, Bacillales takımı, Staphylococcaceae ailesi, *Staphylococcus* cinsi içerisinde yer alırlar (Akan 2006). Günümüze kadar *Staphylococcus* genusunda 30’u aşkın tür bulunmasına karşın insan ve hayvanlar için en patojen tür *Staphylococcus aureus* olarak bilinmektedir (Holth ve ark., 2000; Quinn ve ark., 2002; Akan, 2006; Peacock, 2006). *S. aureus*, insan ve hayvanların deri, üst solunum sistemi, alt ürogenital sistem ve sindirim sistemi mukozalarında kommensal olarak bulunabilen ve *Staphylococcus* cinsi içerisinde yer alan en önemli türdür (Quinn ve ark., 2002; Akan, 2006; Casey ve ark., 2007). İzolatların öncelikli yerleşim alanları insanlarda burun mukozası, hayvanlarda deri ve burun mukozası olarak bilinmektedir (Kluytmans ve ark., 1997; Quinn ve ark., 2002; Casey ve ark., 2007; Leonard ve Markey, 2008). Etken, normal flora etkeni olarak bulunmasının yanı sıra, insan ve hayvanlarda başlıca piyojenik karakterli infeksiyonlar olmak üzere deri ve yumuşak doku infeksiyonları, solunum sistemi infeksiyonları, üriner ve genital sistem infeksiyonları ve besin zehirlenmelerinden en sık izole edilen patojendir (Ladhani ve ark., 1999; Quinn ve ark., 2002; Akan 2006; Leonard ve Markey, 2008).

S. aureus, Gram pozitif, 0,5-1,5 µm çapında yuvarlak şekilli, hareketsiz, sporsuz, bazı suşları kapsüllü, fakültatif anaerobik özellikte, hem oksidatif hem fermentatif metabolizmaya sahip bir bakteridir. Mikroskopik olarak tekli, ikili, dördütlü koklar halinde bulunabilir, üç veya dört koktan oluşan kısa zincirler yapabilir veya düzensiz üzüm salkımı benzeri şekiller oluşturur (Holt ve ark., 2000; Quinn ve ark., 2002; Peacock, 2006). Etken, nutrient agar ve kanlı agar gibi genel besiyerleri ile mannitol salt agar gibi selektif besiyerlerinde 37 °C’de 24 saat içerisinde gözle görülebilir büyüklükte, hafif konveks ve S-tipli koloniler oluşturarak ürer. Koyun kanlı agarda altın sarısı renginde, genellikle hemolitik özellikte, mannitol salt agarda mannitolün fermentasyonuna bağlı olarak sarı renkte koloniler görülürken, buyyonda homojen bulanıklık oluşturur (Bisping ve Amtsberg, 1988; Quinn ve ark., 2002; Peacock, 2006). Aerobik koşullarda optimal üreme ısısı 37 °C, optimal üreme pH’sı ise 7,4 olmakla birlikte, 7,0 °C ile 48,5 °C’ler arasında ve pH 4,2 ile 9,3 arasında da üreyebilmektedir (Quinn ve ark., 2002; Peacock, 2006).

S. aureus, biyokimyasal özellikleri açısından katalaz ve koagulaz pozitif, oksidaz negatif bir etkendir. Glukoz, mannitol gibi çok sayıda karbonhidratı fermente etme yeteneğine sahiptir. Mannitolü aerobik ve anaerobik ortamlarda asit oluşturarak fermente eder. Tanımlanmasında kullanılan deoksiribonukleaz (DNaz) aktivitesine sahiptir. Novobiosin ve lizostafine duyarlı olmakla birlikte, lizozime dirençlidir (Quinn ve ark., 2002; Peacock, 2006).

S. aureus, sporsuz bakteriler içerisinde kurumaya karşı en dirençli olanlardandır. İrin içersinde kurumuş durumda haftalarca canlı kalabilmektedir. Benzer şekilde, dış etkenlere ve dezenfektanlara karşı da oldukça dayanıklıdır. Etkenin 60 °C’de 30 dakikada, %2’lik fenolde 15 dakikada öldüğü bilinmektedir. Kültürlerde, +4 °C’de 2-3 ay, -20 °C’de 6 aya kadar canlı kalabilmektedir. Ayrıca yüksek tuz konsantrasyonlarına da dayanıklılık göstermekte, %10-15 NaCl içeren ortamlarda da canlılığını sürdürebilmektedir (Holt ve ark., 2000; Quinn ve ark., 2002; Peacock, 2006).

S. aureus'un hücre duvarı Protein A, peptidoglikan ve teikoik asit kompleksinden oluşmuştur (Lowy, 1998; Quinn ve ark., 2002; Akan, 2006; Peacock, 2006). Hücre duvarının önemli bir kısmını peptidoglikan tabakası oluşturmaktadır. Bunlar glikan zincirlerinin peptid bağlarıyla birbirine bağlanmıştır. Glikan zincirleri ise N-asetilmuramik asit (NAMA) ve N-asetilglukozamin (NAGA) alt ünitelerinden oluşmuştur. Hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık %50-60'ını oluşturan peptidoglikan tabakası, endotoksin benzeri bir aktivite ile endojen pirojenlerin salınımı, komplement aktivasyonu, monositlerden interlökin-1 üretimi ve polimorf nukleer lökositlerin agregasyonunu uyarıcı etki gösterir (Peacock, 2006). *S. aureus* suşlarında hücre duvarı yüzeyinde yüzey proteini olarak bulunan Stafilokokal protein A (SpA), peptidoglikan tabakasına kovalent olarak bağlanmıştır. İmmunglobulin alt gruplarının Fc parçasına bağlanma özelliği bulunan protein A, mitojenik, kemotaktik ve antifagositik özelliklere sahiptir. Hücre duvarının diğer bir komponenti ise, türe özgü, suda eriyebilen, fosfodiester bağları ile bağlanarak uzun zincirler oluşturan ve fosfat makromolekülleri olan teikoik asittir (Quinn ve ark., 2002; Peacock, 2006). Bu yapı, fagositoza karşı bakterinin direncini artırmakta, immunolojik anlamda ve teşhis yönünden önem taşımaktadır (Peacock, 2006).

S. aureus, iki önemli mekanizma ile enfeksiyona neden olmaktadır. Bunlardan birisi, etkenlerin konak hücre ve dokularına kolonizasyonu ve konak savunma mekanizmalarından kaçışını sağlayan ekstraselüler moleküllerin sentezini kapsayan invazyon ve sonrasında yangı, diğeri ise toksin üretimidir (Gordon ve Lowy, 2008; Liu, 2009). *S. aureus* bu mekanizmaların işlemlerini sağlayarak enfeksiyonların patogeneğinde genellikle kombine olarak rol alan mikrokapsül, yüzey proteinleri, hemolizinler, lökositinler, enterotoksinler, eksfoliyatif toksin ve toksik şok sendrom toksini-1 ve enzimler gibi çeşitli virulens faktörlerine sahiptir (Quinn ve ark., 2002; Peacock, 2006; Gordon ve Lowy, 2008; Liu, 2009).

Mikrokapsül: *S. aureus*, diğer bakterilerdekine benzer ışık mikroskobu ile görüntülenemeyen, ancak, antikorlarla işaretlendikten sonra elektron mikroskobu ile görülebilen, polisakkarit yapıda, hücre dışı ortamda ve komplementin yokluğunda fagositozu engelleyebildiği gösterilen bir mikrokapsüle sahiptir (Foster, 2003;

O’Riordan ve ark., 2004). *S. aureus*’ta 11 kapsüler polisakkarit serotipi identifiye edilmiş, infeksiyonların yaklaşık %75’inden serotip 5 ve 8’in sorumlu olduğu belirlenmiştir (O’Riordan ve ark., 2004; Winn ve ark., 2006). Mikrokapsülün ayrıca, bakterinin nötrofiller içerisinde canlılığını korumasını sağladığı da bildirilmiştir (Kampen ve Tollersrud, 2005).

Yüzey proteinleri: *S. aureus*, Protein A, elastin, kollajen ve fibronektin bağlayan proteinler ve fibrinojen gibi kimyasal yapıları ve hücre duvarı yerleşimleri birbirlerine benzeyen çok sayıda yüzey proteinine sahiptir. Bu mikrobiyal yüzey komponentlerinin, etkenin konak dokulara kolonizasyonu, endovaskular infeksiyonlar, kemik ve eklem infeksiyonları ile prostetik cihaz infeksiyonlarının başlatılmasında anahtar rol oynadığı bildirilmiştir (Foster ve Hook, 1998; Menzies, 2003).

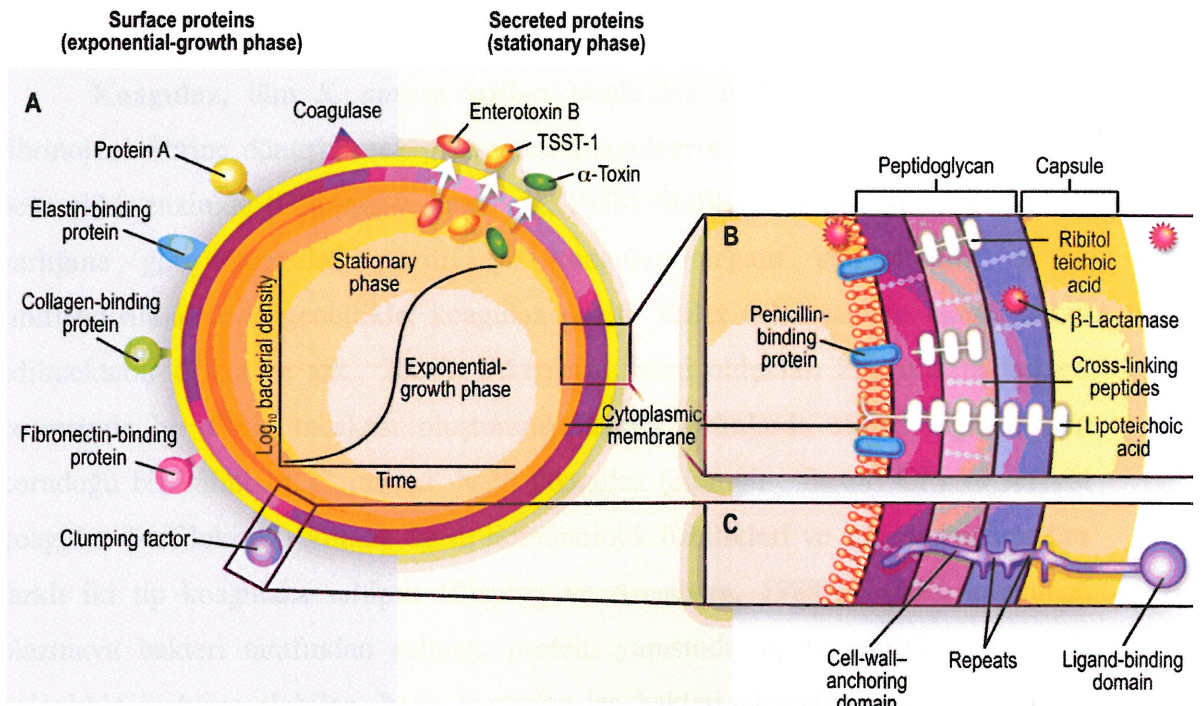
Hemoliziner: *S. aureus* suşlarında antijenik, biyokimyasal ve farklı canlı türlerinin eritrositlerine etkilerine göre değişiklik gösteren, alfa, beta, gama ve delta hemolizin olmak üzere dört tip hemolizin tanımlanmıştır (Wiseman, 1975; Akan, 2006; Peacock, 2006). İlk kez 1900 yılında Kraus ve Clairmont tarafından tanımlanan **alfa hemolizin**, özellikle, insan suşlarının ana hemolizini olarak bilinmektedir (Wiseman, 1975; Bisping ve Amtsberg, 1988). Daha çok lipid membranlar üzerine etkili ve antijenik özelliği bulunan alfa hemolizinin, tavşan eritrositleri üzerine olan etkisinin insan eritrositlerine oranla yüz kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Alfa toksinin tavşanlara intravenöz yolla verildiğinde letal etki, intradermal enjeksiyonu ile nekrozan etki oluşturduğu, insan makrofajları ve trombositleri üzerine litik etkisi olmasına rağmen, monositler üzerinde etkisiz olduğu belirtilmiştir (Wiseman, 1975; Bhakdi ve Tranum-Jensen, 1991) Ayrıca, deneme hayvanı modellerinde miyelin kılıflarında demiyelinizasyon oluşturması sonucunda nörotoksik etkisi gösterilmiştir (Winn ve ark., 2006). Eritrosit ve mononükleer hücre lizisi ve güçlü bir inflamatuvar yanıtı neden olan **beta hemolizin** (sifingomyelinaz C), Glenny ve Stevens tarafından 1935’de tanımlanmış, koyun eritrositleri üzerine oldukça aktif ve genellikle hayvan orijinli suşların oluşturduğu bir *S. aureus* hemolizini (Wiseman, 1975; Bisping ve Amtsberg, 1988). Beta hemolizin,

özellikle, invaziv *S. aureus* infeksiyonları için tipik olan doku hasarı ve apse oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (Wiseman, 1975). **Gama hemolizin**, tavşan ve daha az olarak da insan ve koyun eritrositleri üzerine aktif, antijenik özellikte ve *S. aureus* suşlarının yaklaşık %99'unun ürettiği bir hemolizin tipidir. Eritrositler üzerine etkisinin yanı sıra nötrofil ve makrofajları da etkilediği bildirilmiştir (Prévost ve ark., 1995). *S. aureus*'un sahip olduğu diğer hemolizin, insan ve hayvan eritrositleri üzerine litik etkisi bulunan, ayrıca, sferoplast ve protoplastlar üzerinde de etkili olduğu bildirilen, 1947'de Williams ve Harper tarafından identifiye edilmiş **delta hemolizindir** (Wiseman, 1975; Dinges ve ark., 2000). Delta toksinin, alfa toksine göre letal ve dermonekrotik etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir (Wiseman, 1975).

Panton-Valentine Lökositini (PVL): Sadece insan ve tavşan polimorf nükleer lökositleri ve makrofajları üzerinde litik etkiye sahip PVL, nekrotizan primer kutanöz infeksiyonlar, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, nekrotizan pnömoni ve tekrarlayan osteomyelitisler ile ilişkilendirilmesi nedeniyle *S. aureus* infeksiyonlarında önemli bir virulens faktörü olarak kabul edilmektedir (Couppié ve ark., 1994; Prévost ve ark., 2001).

Enterotoksinler: *S. aureus* enterotoksinleri, su ve tuzda çözülebilen, ısıya dayanıklı, bir kısmı uzun yıllardır stafilokokal gıda zehirlenmelerinden sorumlu tutulan, antijenik yapıda ekstraselüler proteinlerdir (Dinges ve ark., 2000; Akan 2006). Birer süperantijen olarak da kabul edilen enterotoksinler, nonspesifik T hücre proliferasyonunu uyarak etki gösterirler. İlk olarak A, B, C (C1, C2, C3), D ve E olmak üzere beş enterotoksin tipi tanımlanmış, daha sonra bunlara F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R ve U tipleri eklenmiş, son olarak ise S ve T tipleri identifiye edilmiştir (Ono ve ark., 2008; Ortega ve ark., 2010). Bunlar arasında, A ve D besin zehirlenmelerinde, B hastane infeksiyonlarında, C varyantları ise koyun ve inek mastitislerinde en sık karşılaşılan enterotoksinlerdir (Dinges ve ark., 2000).

Epidermolitik toksin (eksfoliatin): Bazı *S. aureus* suşlarında, T lenfositleri üzerinde mitojen etkiye sahip, eksfoliatif toksin A ve B olmak üzere serolojik ve fizyokimyasal özellikleri bakımından birbirinden farklı, dermatolojik etkili iki toksinin varlığı belirlenmiştir. Eksfoliatif toksinler, bebek ve küçük çocuklarda, intradermal doku bütünlüğünün bozulması, veziküler ve eksfoliatif deri lezyonları ile karakterize stafilokokal haşlanmış deri sendromundan sorumlu tutulmaktadır (Ladhani ve ark., 1999).



Şekil 1.1. *S. aureus*'un yapısı ve virulens faktörleri (Gordon ve Lowy, 2008)

Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1): TSST-1, stafilokokal patojenite adası 1 olarak isimlendirilen mobil genetik element içerisindeki bakteriyel kromozom üzerinde bulunan *tstH* geni tarafından kodlanan bir ekzotoksindir (Todd, 1988; Lindsay ve ark., 1998; Dinges ve ark., 2000). Isı ve proteolizise dirençli ve süperantijen olarak kabul edilen TSST-1, makrofaj ve T lenfositlerden nonspesifik sitokin salınımını uyarak etkisini gösterir. Toksinin düşük konsantrasyonlarının endotelial hücrelerden sızıntıya, yüksek konsantrasyonlarının ise hücreler üzerinde sitotoksik etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Dinges ve ark., 2000).

Enzimler: *S. aureus*, infeksiyonların patogeneğinde önemli rol oynayan katalaz, koagülaz, hiyalüronidaz (yayılma faktörü), fibrinolizin, , betalaktamaz ve lipaz gibi çok sayıda enzim üretir (Peacock, 2006; Gordon ve Lowy, 2008).

Tüm *S. aureus* suşları, bakteriyel metabolizma sırasında ya da fagositoz sonrası birikebilen toksik hidrojen peroksitin su ve oksijene ayrıştırılmasını sağlayan **katalaz** enzimine sahiptir. Bu enzimin, fagosit edilmiş bakteriyi oksijen radikallerinin letal etkisinden koruyarak, konak savunma mekanizmalarının etkinliğini azalttığı bilinmektedir (Peacock, 2006).

Koagulaz, tüm *S. aureus* suşları tarafından üretilen, plazmada bulunan fibrinojeni fibrine dönüştürerek plazmanın koagülasyonuna neden olan protrombin benzeri bir enzimdir (Bisping ve Amstberg, 1988). Stafilokoklar, koagulaz enziminin varlığına göre koagulaz pozitif ve koagulaz negatif stafilokoklar olarak sınıflandırılmakta ve genellikle, koagulaz pozitif türler daha patojen olarak kabul edilmektedir (Plata ve ark., 2009). Etkenlerin sahip oldukları koagülazın, bakteri çevresinde bir fibrin tabakası oluşturarak, konak dokularda etkeni fagositozdan koruduğu bildirilmiştir. *S. aureus*, bağlı koagulaz (clumping factor: CF) ve serbest koagulaz (stafilokinaz) olmak üzere immunolojik özellikleri ve etki mekanizmaları farklı iki tip koagülaza sahiptir (Bisping ve Amstberg, 1988). Serbest koagulaz, plazmaya bakteri tarafından salınan, protein yapısında ve proteolitik enzimlerle kolaylıkla inaktifte olabilen, bağlı koagulaz ise bakteri yüzeyinde bulunup ortama salınmayan koagülazdır (Peacock, 2006).

Hiyaluronidaz, bağ dokunun mukoid koruma maddesi olan hiyaluronik asidi hidrolize ederek, etkenlerin dokulara yerleşmesi ve yayılmasını kolaylaştıran ve bu nedenle de uzun yıllardır “yayılma faktörü” olarak da bilinen, *S. aureus* suşlarının % 90’ından fazlasında bulunan, etkenlerin virulensine katkı sağlayan bir enzimdir (Hynes ve Walton, 2000; Akan, 2006).

S. aureus'da bulunan rezistanslık plasmidleri (R-plasmidi) tarafından kodlanan **β -laktamaz (penisilinaz)** enzimi, penisilin, sefalosporin, ampisilin, kloksasilin gibi antibiyotiklerin yapısında bulunan β -laktam halkasındaki C-N bağıını hidrolize ederek, antibiyotiklerin etkisini inaktive eden bir *S. aureus* enzimidir (Fuda ve ark., 2005).

S. aureus suşlarının lipidleri hidrolize ederek etki eden ve etkenlerin yağlı deride yerleşmesini sağlayarak, yüzeysel deri ve deri altı infeksiyonlara neden olan diğer bir enzimi ise **lipaz**dır (Akan, 2006).

S. aureus, insan ve hayvanların deri, üst solunum sistemi, alt ürogenital sistem ve sindirim sistemi mukozalarında kommensal olarak bulunabilen bir etkindir (Kluytmans ve ark., 1997; Peacock, 2006). İnsanlarda bu bakteri ile karşılaşma, doğumdan hemen sonra gerçekleşmektedir. Yaşamın ilk dönemlerinde göbek çevresi, perianal bölge, deri ve bazen de gastrointestinal sistemde kolonize olan *S. aureus*'un, ileriki dönemde en önemli kolonizasyon alanı burun mukozasıdır. Bu nedenle, *S. aureus*'un insanlarda en sık karşılaşılan ve infeksiyonların bulaştırılmasında temel teşkil eden kolonizasyon alanı burun ön mukozası olarak kabul edilmektedir (Kluytmans ve ark., 1997; Kenner ve ark., 2003; Peacock, 2006; Casey ve ark., 2007; Ramana ve ark., 2009). Toplumdaki bireylerin yaklaşık %20'sinin en az bir *S. aureus* suşunu burunlarında devamlı olarak (persiste taşıyıcı), yaklaşık %60'ının ise aralıklı olarak (intermitent taşıyıcı) taşıdıkları bildirilmiştir. Devamlı taşıyıcılığın, çocuklarda yetişkinlere göre daha yaygın olduğu ve taşıyıcılık tipinin 10 ile 20'li yaşlar arasında değişerek aralıklı taşıyıcılığa dönüştüğü belirtilmiştir (Kluytmans ve ark., 1997). *S. aureus*'un nazal taşıyıcılık oranını etkileyen faktörler arasında; bakterinin hücre duvarındaki lipoteikoik asit (Aly ve ark., 1980), hücre duvarı yüzey proteinleri (Foster ve Hook, 1998), üst solunum sisteminde viral infeksiyonların varlığı (Fainstein ve ark., 1980), nazal anomaliler (Jacobs ve ark., 1961), nazal flora (Light ve ark., 1968), yaş (Armstrong-Esther ve Smith, 1976), genetik (Hoeksma ve Winkler, 1963), immunolojik durum (Ehrenkranz, 1966), bayanlarda hormonal durum (Winkler ve ark., 1990), sigara kullanımı (Choi ve ark., 2006) ve hospitalizasyonun (Paul ve ark., 1982) etkili

olabileceği gösterilmiştir. Etkenin burun mukozası dışında kolonize olduğu alanlar arasında, aksilla, nazofarinks, vajina, rektum, perineal bölge ve eller yer almaktadır (Peacock, 2006; Liu, 2009).

S. aureus, hem nozokomiyal hem de toplum kaynaklı infeksiyonlarda en sık karşılaşılan bakteridir (Tiemersma ve ark., 2004; Anon, 2005; Casey ve ark., 2007). *S. aureus* infeksiyonları genellikle endojen kaynaklı olup, florada bulunan bir suş aracılığı ile, konak savunmasının azaldığı ya da bozulduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bazen infeksiyonlar direkt ve indirekt bulaşma şeklinde ekzojen kaynaklı da olabilmektedir (Akan, 2006). Etkenin insanlar arasında bulaşmasında en etkili ortam hastane ortamı olarak bilinmektedir. Özellikle hastanede çalışan ve etkeni aralıklı ya da devamlı olarak burun ve nazofarinkslerinde bulunduran sağlık personeli, hastane ve toplumdaki duyarlı bireylere infeksiyonun bulaştırılmasında en etkili canlı faktör olarak kabul edilmektedir. Hastane ortamında, hastadan hastaya sağlık personelinin elleri ile bulaşma, hastane infeksiyonlarının yayılımı açısından önem kazanmaktadır. Ayrıca, hem toplumda hem de hastane ortamında etkenin bulaştırılmasında, taşıyıcı konumundaki bireylerle direkt temas ve aerojen yol da etkili olmaktadır (Kluytmans ve ark., 1997; Anon, 2005; Casey ve ark., 2007).

S. aureus memeli hayvanlar ve kanatlıların deri ve mukoz membranlarında da yaygın olarak bulunmakta (Quinn ve ark., 2002; Akan, 2006), insanlardakine benzer şekilde konakçının yüzeysel doku bütünlüğünün bozulduğu veya konakçının direncinin baskılandığı durumlarda hızla çoğalarak lokal veya sistemik infeksiyonlara neden olmaktadır (Bannerman, 2003; Akan, 2006). Buna bağlı olarak, etkenin hayvanlar arasındaki bulaşma şekli endojen veya ekzojen kaynaklı olabilmekte, infekte hayvanlar ya da bunların çeşitli ekskret ve sekretleriyle direkt ya da indirekt temas, aerosol yol, manipulasyonlar sırasında kullanılan kontamine materyaller, hayvan bakıcılarının kontamine elleri ve yetersiz hijyen başlıca kontaminasyon kaynakları olarak kabul edilmektedir (Bisping ve Amtsberg, 1988; Quinn ve ark., 2002).

S. aureus infeksiyonlarının patogeneğinde suşların sahip olduğu virulens faktörleri tek ya da kombine halde önemli rol oynamaktadır. Vücudun doğal savunma mekanizmalarından olan mukoz membranlar ve deri, normal koşullarda lokal doku invazyonuna karşı oldukça etkili bir mekanik bariyer oluşturmaktadır. Ancak herhangi bir nedenle bu bariyerin bozulması, *S. aureus*'un alttaki derin dokulara girerek, çeşitli yangısal reaksiyonların başlamasına neden olabilmektedir (Gordon ve Lowy, 2008). Etkenlerin dokulara invazyonu ve ilerlemesinde en etkili faktörler, bakterinin sahip olduğu ve onu fagositozdan koruyan kapsüller polisakkarit ve protein A gibi yapısal elementlerdir (O'Riordan ve ark., 2004; Gordon ve Lowy, 2008). Deri bütünlüğünün bozulmasını takiben, infeksiyon bölgesine nötrofillerin gelmesiyle yangısal reaksiyonlar başlar. İnfeksiyonun ilk aşamalarında, bakteri tarafından salgılanan enzim ve toksinler, doku ve kan hücrelerinde hasar oluştururken, lezyonların şiddetlenmesinde ve devamlılığında koagülaz enzimi önem taşır (Archer, 1998; Akan, 2006; Gordon ve Lowy, 2008; Liu, 2009).

S. aureus, sahip olduğu virulens faktörleri ile insanların tüm vücut doku, organ ve sistem infeksiyonlarından izole edilebilmektedir. *S. aureus*'lar insanlarda impetigo, follikülitis, fronkül, karbonkül, erisipel, selülitis, apse gibi lokalize deri infeksiyonlarının yanı sıra, hematogen osteomyelitis ve septik arthrititis gibi derin lokalize infeksiyonlara da neden olmaktadır. Ayrıca, mortalite oranı %50'lere ulaşan endokarditislerden, sepsis, pnömoni ve nozokomiyal infeksiyonlardan da sıklıkla izole edilmektedir. *S. aureus*, sahip olduğu ve süperantijen etkisi gösteren toksinleri ile de toksik şok sendromu, haşlanmış deri sendromu ve besin zehirlenmelerine neden olmaktadır (Todd, 1988; Archer, 1998; Harris ve ark., 2002; Shirtliff ve Mader, 2002; Peacock, 2006).

S. aureus, sıcakkanlı hayvanların tümünde, hayvan türüne göre değişen özellikte çok sayıda infeksiyona neden olmaktadır. İnek, koyun ve keçilerde mastitis, koyunlarda kuzu piyemisi ve dermatitis, keçilerde dermatitis, domuzlarda memede botriyomikoz, atlarda botriyomikoz ve mastitis, köpek ve kedilerde irinli infeksiyonlar ve osteomyelitis bu infeksiyonlar arasında yer alır (Quinn ve ark., 2002; Rich, 2005; Akan, 2006). Ayrıca, kanatlı türlerinde arthritis, tenosinovitis,

taban yastığı nekrozu, civcivlerde septisemik infeksiyonlardan sıkça izole edilmektedir (Quinn ve ark., 2002).

1.2. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), hafif cilt infeksiyonlarından, ciddi yara infeksiyonlarına ve bakteriyemiye kadar değişen genişlikte klinik tabloya neden olabilen, Stafilokokların patojen, humanoz ve zoonoz karaktere sahip bir tipidir (Seguin ve ark., 1999; Gosbell, 2002; Cohen ve Kurzrock, 2004; Wulf ve ark., 2006; Gould, 2007; Morgan, 2008). Dünyada en sık görülen infeksiyonlardan biri olan, özellikle de hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan MRSA'lar, antimikrobiyallere karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları nedeniyle son yıllarda önemi giderek artan bir konuma sahiptir (Chambers, 2001; Berger-Bachi ve Rohrer, 2002; Gosbell, 2002; Cunha, 2005; David ve Daum, 2010).

Antibiyotiklere ilişkin ilk araştırmalar 1800'lü yılların sonlarına kadar uzanmaktadır. Alexander Fleming'in 1928 yılında penisilinleri keşfi ile bu alanda önemli bir dönüm noktasına ulaşılmış ve ilk kez 1941 yılında penisilinler klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Penisilin G'nin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, stafilokokal infeksiyonlara bağlı mortalite oranı hızla azalma göstermiştir (Chambers, 2001; Enright ve ark., 2002). Ancak penisilin G'nin klinik kullanıma girmesini takip eden dört yıl içerisinde penisilin dirençli *S. aureus* suşlarının varlığı açıklanmıştır (Lowy, 1998; Chambers, 2001; Peacock, 2006). Bu nedenle penisilinaz üreten *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde eritromisin, tetrasiklin ve gentamisin gibi yeni antibiyotikler kullanılmaya başlanmış; fakat 1951 yılında çoğul dirençli *S. aureus* suşlarının varlığı ortaya konmuştur (Lowy, 1998; Chambers, 2001). Yine penisilin dirençli *S. aureus*'ların sağaltımında kullanılmak üzere 1960 yılında penisilinaza dirençli metisilin geliştirilmiş, ancak klinik kullanımından bir yıl sonra, İngiltere'de Jevons (1961) tarafından ilk MRSA suşu bildirilmiştir. Takip eden yıllar içerisinde, 1965'de Avustralya'nın Sidney kentinde ilk MRSA vakası (Givney ve ark., 1998) ve 1968'de Amerika Birleşik Devletleri'nin Boston eyaletinde MRSA'ya bağlı ilk hastane salgını bildirilmiştir (Barrett ve ark., 1968). Japonya'da 1980'lerin

sonunda akademik hastanelerde sınırlı olduğu bildirilen MRSA, 1990'larda halk hastanelerinde de yaygın hale geçmiştir (Kayaba ve ark., 1997). MRSA'nın ilk bildirildiği yıldan günümüze kadar olan süreçte, izolatlar tüm dünyada yaygın hale gelmiş, önceleri penisiline karşı oluşan direnç, daha sonra çoğul direnç halinde gelişmiştir (Chambers, 2001; Tenover ve ark., 2001; Enright ve ark., 2002; Stefani ve Varaldo, 2003; Shorr, 2007; Hawkey, 2008; David ve Daum, 2010).

Metisilin (2,6-dimetoksifenilpenisilin), stafilokokal beta laktamaz enziminin hidrolizine dirençli penisilin grubu antibiyotikler içerisinde ilk elde edilen ve ilk klinik kullanıma giren antibiyotik olarak bilinmektedir (Jevons, 1961; Enright ve ark., 2002). *S. aureus*'da metisilin direnci, penisilinaz üretiminden farklı bir mekanizma ile gerçekleşmektedir. Buradaki temel mekanizma, bakteri tarafından β -laktam grubu antibiyotiklere karşı düşük afiniteye sahip yeni bir penisilin bağlayan protein (PBP) olan PBP2a sentezine dayanmaktadır (Mulligan ve ark., 1993; Chambers, 1997; Pinho ve ark., 2001; Berger-Bachi ve Rohrer, 2002; Hiramatsu ve ark., 2002). PBP'ler, peptidoglikan öncüllerini, yapılmakta olan hücre duvarına taşımak ve bağlamakla görevlidirler. Bu proteinlerin bir kısmı iki fonksiyonlu olup hem transglikosidaz, hem de transpeptidaz aktivitesine sahiptir (de Jonge ve Tomasz, 1993; Ghuysen, 1994; Hiramatsu ve ark., 2002). *S. aureus*, sadece PBP2 olmak üzere bir adet iki fonksiyonlu ve PBP1, 3 ve 4 olmak üzere de üç adet tek fonksiyonlu PBP'ye sahiptir (Berger-Bachi ve Rohrer, 2002; Guignard ve ark., 2005). Transpeptidasyon, prekürsörün D-ala-D-ala terminalinde gerçekleşmektedir. Duyarlı stafilokok izolatlarında β -laktamlar, duvar prekürsörleri ile yarışarak enzimin aktif bölgesine bağlanıp, bu transpeptidasyon basamağını inhibe ederler. Ancak, doğal prekürsörden farklı olarak, bu bağlanmanın geriye dönüşlü olmaması nedeni ile PBP aktivitesi kalıcı olarak bloke edilir ve bakteriyel ölüm gerçekleşir. Bakteri duvarındaki peptidoglikanın çapraz bağlanmasını sağlayan diğer PBP'ler β -laktamlar varlığında inaktive olurken, PBP2a β -laktamlara karşı düşük affiniteye sahip olduğundan, inaktive olmuş PBP'lerin yerine geçer ve varlığında hücre duvarı peptidoglikan sentezi tamamlanır (Hartman ve Tomasz, 1984; de Jonge ve Tomasz, 1993; de Lencastre ve ark., 1994; Pinho ve ark., 2001; Martins ve Maria de Lourdes, 2007; Gordon ve Lowy, 2008). PBP2a ve regülör proteinleri, kromozomal DNA

üzerinde “*mec*” olarak adlandırılan bölgede yer alan ve 21–67 kb’lık Stafilokokal kromozom kaseti (*SCC*) içerisinde taşınan *mecA* geni tarafından sentezlenmektedir. Bu nedenle, MRSA’ları, metisiline duyarlı *S. aureus*’lardan (MSSA; methicillin sensitive *S. aureus*) ayıran en önemli özellik, metisiline direnci sağlayan PBP2a’ya sahip olmalarıdır (Pinho ve ark., 2001; Hiramatsu ve ark., 2002; Martins ve Maria de Lourdes, 2007; Gordon ve Lowy, 2008). PBP’lerde oluşan değişikliklerle meydana gelen metisilin direnci, β -laktamlara karşı genel direncin ifadesi olarak kabul edilmekte, bu nedenle MRSA ile oluşan infeksiyonların tedavisinde β -laktam antibiyotikler önerilmemektedir (Witte, 1999; Pinho ve ark., 2001; Lowy, 2003).

mecA geninin varlığına bağlı olarak gelişen bu direnç, fenotipik olarak homojen ve heterojen direnç olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilmektedir (Jacoby ve Archer, 1991; Chambers, 1997).

Homojen Direnç: Koloniyi oluşturan tüm bakterilerin *mecA* genine sahip olması ve hepsinde bu genin fonksiyonel olması durumudur. Direnç, yüksek düzeydedir, ancak, bu tür direnç nadiren görülmektedir. Oluşan yüksek direncin, ortam pH’sı, tuz konsantrasyonu, ısı, inkübasyon süresi gibi çevresel faktörlerle ilişkisi bulunmamaktadır (Jacoby ve Archer, 1991; Chambers, 1997; Hiramatsu ve ark., 2001).

Heterojen Direnç: Koloniyi oluşturan tüm bakterilerin *mecA* genini taşımalarına karşın, yüksek direncin sadece 10^6 - 10^8 bakteriden birinde belirlenebilmesi olarak tanımlanmaktadır. İzolasyon uygulamaları sırasında en sık karşılaşılan direnç şeklidir. Suşlarda dirençten sorumlu geni taşımalarına rağmen heterojen direncin görülme nedeninin, *mecA* geninin fonksiyonunu kontrol ettiği düşünülen *femA* ve *femX* gibi kontrol genlerinden bir veya birkaçının *mecA* geninin ekspresyonunu inhibe etmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Heterojen direnç, besiyerinin içerdiği NaCl konsantrasyonu, pH, inkübasyon sıcaklığı ve süresi gibi ortam faktörlerinden etkilenmektedir (de Lencastre ve ark., 1991; Jacoby ve Archer, 1991; Chambers, 1997; Hiramatsu ve ark., 2001).

McDougal ve Thornsberry (1986), *S. aureus*'larda metisiline direnç gelişiminde bir diğer mekanizma olarak aşırı β -laktamaz üretimini göstermişlerdir. Antistafilokokal penisilinler aslında stafilokokların salgıladıkları penisilinazın hidrolitik etkisine dirençlidir, fakat bazı suşların aşırı penisilinaz salgılayarak metisilin ve oksasilini yavaşça, fakat anlamlı ölçüde parçaladığı gösterilmiştir. Heterojen metisilin direncine sahip suşlarda, aşırı β -laktamaz üretimine bağlı olarak ortaya çıkan bu dirence **borderline (sınırdaki) direnç**, metisiline sınırdaki direnç gösteren bu suşlara da **BORSA (borderline resistant *S. aureus*)** ismi verilmiştir (Montanari ve ark., 1990; Chambers, 1997).

Son yıllarda, β -laktamaz üretmeyip, *mecA* geni taşımadığı halde metisiline düşük düzeyde dirençli olduğu belirlenen *S. aureus* suşları tanımlanmıştır. Normal PBP'lere sahip olduğu halde bu proteinlerden PBP3'ün β -laktam ajanları bağlama kapasitesindeki modifikasyonlar nedeniyle bu suşlar, **MODSA (modified resistant *S. aureus*)** olarak isimlendirilmiştir (Bignardi ve ark., 1996; Chambers, 1997).

MRSA suşlarının öncelikli yerleşim alanı insanlarda burun mukozası, hayvanlarda deri ve burun mukozası olarak bilinmektedir (Kluytmans ve ark., 1997; Leonard, 2006; Casey ve ark., 2007; Ramana ve ark., 2009). Bu nedenle, burunda MRSA taşıyıcılığı infeksiyonların epidemiyoloji ve patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır (Mulligan ve ark., 1993; Kluytmans ve ark., 1997; Slama ve ark., 2011). İnsanlarda MRSA infeksiyonları, kaynaklandığı popülasyon, epidemiyolojik farklılıklar ve neden olduğu klinik belirtilere göre, hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) infeksiyonları ve toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) infeksiyonları olmak üzere iki farklı şekilde ortaya çıkmaktadır (Chambers, 1997; Fey ve ark., 2003; Liu, 2009).

MRSA infeksiyonlarının ilk bildirildiği 1960'lı yıllardan günümüze kadar olan süreçte, etkenin özellikle yoğun bakım ünitelerinde artan bir probleme dönüşmesi, onun en önemli nozokomiyal patojenler arasında yer almasına neden olmuştur (Grundmann ve ark., 2006; Kleven ve ark., 2006). Bin dokuz yüz seksenlerden itibaren MRSA prevalansında hızlı bir artış saptanmış, birçok epidemik

suş ile hastane salgınları rapor edilmeye başlanmıştır (Boyce ve Causey, 1982; Kuehnert ve ark., 2005; Grundmann ve ark., 2006). MRSA infeksiyonlarının prevalansı, ülkeler, hastaneler ve hatta hastanelerin farklı üniteleri arasında değişiklikler göstermektedir (Deurenberg ve Stobberingh, 2008). Prevalans, Almanya ve İskandinav ülkeleri hastanelerinde %1'den az iken, Fransa, İspanya ve İtalya'daki hastanelerde %30'dan fazla, Japonya'daki hastanelerde ise %60'dan fazla olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *S. aureus*'ların %52'sinde, diğer ünitelerden izole edilen suşların ise %42'sinde metisilin direnci tespit edilmiştir. Avrupa'da 26 ülkeden 495 merkezin katıldığı bir çalışmada, Kuzey Avrupa ülkelerinde direnç oranının %1'in altında, Güney ve Batı Avrupa ülkelerinde ise %45'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (Diekema ve ark., 2001; Bell ve Turnidge, 2002; Tiemersma ve ark., 2004; Jarvis ve ark., 2007; Deurenberg ve Stobberingh, 2008). Türkiye'de MRSA infeksiyon prevalansının, merkezler arasında kullanılan sürveyans yöntemlerine göre değişmekle birlikte %30 ile %80 arasında olduğu belirtilmiştir. Sadece yoğun bakım ünitelerinden izole edilen suşlar değerlendirildiğinde bu oran, %100'e ulaşmaktadır (Kapuğası ve ark., 1997; Özgüneş ve ark., 2002; Çıtak ve Karaçocuk, 2004; Kurutepe ve ark., 2007).

HK-MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojisinde en önemli ortam hastane ortamı olarak kabul edilmektedir. Hastanın MRSA ile kolonize/infekte olmasında bir takım risk faktörleri rol oynamaktadır. Bunlar arasında hastanede yatış süresinin uzaması (>14 gün), uzun süreli antibiyotik tedavisi alma, immunupresyon, yoğun bakım veya yanık ünitesinde bulunma, invaziv veya cerrahi işlemler ve damar içi ilaç kullanımı sayılabilir (Asensio ve ark., 1996; Coello ve ark., 1997; Graffunder ve ark., 2002; Haley ve ark., 2007; Lu ve ark., 2008). Ayrıca, insulin kullanan diyabetik hastalar, impetigo, selülit, deri ve yumuşak doku infeksiyonu olan hastalar, kronik hemodiyaliz hastaları, çeşitli dermatolojik bozuklukları olan hastalar, cerrahi hastaları, IL-2 tedavisi gören hastalar ve HIV pozitif hastalar genel popülasyona göre HK-MRSA infeksiyonları açısından daha yüksek taşıyıcılık oranlarına sahiptir (Coello ve ark., 1997; Kluytmans ve ark., 1997; Mathews ve ark., 2005; Casey ve ark., 2007).

HK-MRSA suşlarının ana kaynağı infekte ya da kolonize hastalar ve sağlık personelidir. Hastane ve hastane ortamından aldığı suşlarla nazal MRSA kolonizasyonu saptanan hastane ve sağlık personeli, HK-MRSA'nın personel ve hastalar arasında bulaştırılmasında önemli role sahiptir (Albrich ve Harbarth, 2008). Özellikle, hastaların enfeksiyona daha yatkın olduğu cerrahi birimleri, yoğun bakım üniteleri ve yenidoğan ünitelerinde bu bulaşma daha fazla görülmektedir (Asensio ve ark., 1996; Coello ve ark., 1997; Graffunder ve ark., 2002; Haley ve ark., 2007; Lu ve ark., 2008). Suşların hastane içerisinde yayılmasında, personelin kontamine elleri ve giysileri ile hastalara müdahale sırasında elleriyle kontamine ettiği ekipmanın etkili olduğu bildirilmiştir. Nazal taşıyıcılıkta burun boşluğunun ön kısmında kolonize olan etkenler, öksürük, aksırık gibi yollarla dışarı atılır ve havada asılı kalan partiküllerin soluk havası ile alınması ya da deri ile teması sonrasında duyarlı bireylere bulaşırlar. Özellikle, mukus içerisinde uzun süre canlılığını koruyan etkenler, hasta ve personelin temas halinde oldukları yatak, yatak çarşafı, kapı kolları, masa, sandalye, zemin gibi çevre elemanlarının yoğun kontaminasyonuna neden olur (Kluytmans ve ark., 1997; Oie ve ark., 2002; Klakus ve ark., 2008). Türkiye'de hastane personeline (doktorlar, hemşireler ve yardımcı sağlık personeline) yapılan çalışmalarda MRSA'nın nazal taşıyıcılık oranının %5,6 ile %21 arasında değiştiği bildirilmiştir (Gül ve ark., 2004; Kurutepe ve ark., 2005; Bozkurt ve ark., 2007; Oğuzkaya ve ark., 2008b).

HK-MRSA enfeksiyonları arasında ciddi seyirli ve ölümcül pnömoni ve bakteriyemi önemli yer tutmaktadır. Ayrıca etken, apse, fronkül, folikülit, impetigo gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, venöz katater ilişkili deri enfeksiyonları, septik arthrit, akut osteomyelitis gibi kemik ve eklem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, prostetik cihaz enfeksiyonları, akut endokarditis, meningitis, beyin apseleri ve toksik şok sendroma da neden olabilmektedir. HK-MRSA enfeksiyonları için geçerli olan risk faktörlerinin enfeksiyonların şiddeti ve prognozunu etkileyebildiği bildirilmiştir (Naimi ve ark., 2001; Cunha, 2005; Park ve ark., 2011).

İlk bildirildiği yıllardan, 1990'ların ortalarına kadar olan süreçte sadece nozokomiyal bir patojen olarak düşünülen MRSA'ya bakış açısı, 1990'ların sonlarında toplum içerisinde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan infeksiyonlarda da rastlanması nedeniyle önemli oranda değişmiştir (Rubin ve ark., 1999; Salgado ve ark., 2003; Rankin ve ark., 2005; Boyle-Vavra ve Daum, 2007; David ve Daum, 2010). MRSA'nın toplumda saptandığı hastalarda yapılan detaylı incelemelerle hemen her zaman MRSA kazanımı için predispozan risk faktörleri saptanabilmiştir (Shopsin ve ark., 2000; Salgado ve ark., 2003; Beam ve Buckley, 2006). Ancak son yıllarda MRSA infeksiyonu için geleneksel risk faktörleri taşıyan ya da taşımayan hastalarda TK-MRSA infeksiyonları saptanmaya başlanmıştır. Bu durum, MRSA epidemiyolojisinin yeniden gözden geçirilmesine neden olmuştur (Corey, 2008; David ve Daum, 2010). Başlangıçta, uzun süre bakım evlerinde yaşayan, damar içi ilaç bağımlılığı veya kronik hastalığı bulunan, immunsuprese durumda olan ya da sağlık merkezleriyle yakın temasta bulunan, yani MRSA infeksiyonları için risk faktörünün bulunduğu bireylerde görülmüştür (Shopsin ve ark., 2000; Salgado ve ark., 2003; Beam ve Buckley, 2006). Ancak daha sonraları, infeksiyonların, toplum içerisinde bir risk faktörü taşımayan sağlıklı bireylerde de artan oranda ortaya çıkması, bu infeksiyonların HK-MRSA infeksiyonlarından farklı olduğunu düşündürmüştür (Gorak ve ark., 1999; Hussain ve ark., 2001). Bu infeksiyon etkeni MRSA'ların, genetik orijin, epidemiyoloji, klinik semptomlar ve antibakteriyel direnç yönünden HK-MRSA'lardan farklı özelliklere sahip olduğu belirlenerek, bu etkenler tarafından oluşturulan infeksiyonlar TK-MRSA infeksiyonları olarak isimlendirilmiştir. Diğer bir deyişle TK-MRSA'lar, nozokomiyal infeksiyonlar için predispozan faktör taşıyan ya da taşımayan bireyler arasında, toplumda kazanılmış suşları ifade etmektedir (Salgado ve ark., 2003). Haziran 1997 ve Şubat 1999 arasında Minnesota ve Kuzey Dakota'da dört çocuğun MRSA infeksiyonu nedeni ile ölümü, ulusal ve uluslararası sağlık örgütlerini alarma geçirmiştir. Ölen çocukların MRSA infeksiyonu için sağlık ilişkili risk grubunda bulunmadığı ve infeksiyon nedeni suşların β -laktam grubu dışındaki antibiyotiklere duyarlı oldukları bildirilmiş, izole edilen MRSA, MW2 olarak isimlendirilerek TK-MRSA'nın prototipi olarak kabul edilmiştir (CDC, 1999).

Aşırı kalabalık ortamda yaşama, ailedeki birey sayısı, sosyoekonomik durum, beslenme, kişisel hijyen gibi çok sayıda faktör TK-MRSA taşıyıcılığını etkilemektedir. Kreş ortamı gibi yakın fiziksel temasın olduğu topluluklardaki çocuklar, kişisel hijyenin yetersiz, ortak eşya kullanımının yaygın olduğu askeri personel, hapisanede kalan mahkumlar ve homoseksüel bireyler arasında bulaşmanın daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Shahin ve ark., 1999; Campbell ve ark., 2004; Ellis ve ark., 2004; Beam ve Buckley, 2006). Benzer şekilde, sporcular arasında da yakın temasın fazla olması, cilt yaralanmalarının yüksek oranda görülmesi ve sabun, havlu gibi ortak eşya kullanımı özellikle atlet, güreşçi ve futbolcular arasında taşıyıcılığın daha fazla olduğunu göstermiştir (Nguyen ve ark., 2005; Beam ve Buckley, 2006).

TK- MRSA'nın nozokomiyal transmisyonu ve nozokomiyal salgınlara da yol açması, TK-MRSA epidemiyolojisini oldukça ilgi çekici bir hale getirmiştir. Bu salgınlara yeni doğanlar ya da postpartum kadınlar arasında meydana geldiği, yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde hospitalize edilen yeni doğanların, henüz gelişimi tamamlanmamış immunolojik durumları nedeni ile ciddi infeksiyonlar için yüksek risk altında olabilecekleri bildirilmiştir (Saiman ve ark., 2003; Regev-Yochay ve ark., 2005).

TK-MRSA hafif deri infeksiyonlarından ölümcül pnömoni ve sepsise kadar uzanan birçok infeksiyona yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, TK-MRSA'nın çoğunlukla deri ve yumuşak dokuya lokalize olduğu, tedaviye yanıt vermekle birlikte, bu türlerin hızlı yayılması ve hayati önem taşıyan organ ve sistemleri yaygın bir şekilde etkileyebilmesi ile HK-MRSA infeksiyonlarından daha ciddi bir klinik tabloya neden olabileceği bildirilmiştir (Zetola ve ark., 2005). TK-MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku infeksiyonları arasında fronkül, apse, folikülit, impetigo ve selülit yer almaktadır (Gosbell, 2002; Zetola ve ark., 2005; Noguchi ve ark., 2006). Ayrıca, TK-MRSA ile ilişkili osteomyelitis, artiritis, bursitis, sinüzit, orbital selülit, lenfadenitis, konjunktivitis, endokarditis, idrar yolu infeksiyonu ve akut gastroenteritisler de bildirilmiştir (Gosbell, 2002; Zetola ve ark., 2005). Son yıllarda, PVL genleri taşıyan TK-MRSA suşlarına bağlı ciddi nekrotizan pnömoni, sepsis,

haşlanmış deri sendromu ve toksik şok sendromu da bildirilmiş (Takizawa ve ark., 2005; Zetola ve ark., 2005; Noguchi ve ark., 2006), PVL geni pozitif TK-MRSA'ya bağlı invaziv infeksiyonlarda ölüm oranının %35'e ulaştığı belirtilmiştir (Boyle-Vavra ve Daum, 2007). Uygun antibiyotik kombinasyonlarının yapılamaması, tedavide gecikme ve bireylerde viral infeksiyon varlığı TK-MRSA infeksiyonlarının prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (Gosbell, 2002; Zetola ve ark., 2005).

HK-MRSA ve TK-MRSA arasındaki en önemli epidemiyolojik farklılık; TK-MRSA'nın sıklıkla immün sağlıklı bireylerde MRSA ilişkili risk faktörleri olmaksızın ortaya çıkıp, daha çok çocuk ve genç bireylerde, HK-MRSA'nın ise genellikle risk grubunda yer alan hasta ve yaşlı bireylerde infeksiyon etkeni olmasıdır (Naimi ve ark., 2001; Gosbell, 2002; Cohen ve Kurzrock, 2004). HK-MRSA suşlarında çoklu antibiyotik direnci daha yaygın olmasına rağmen, TK-MRSA suşlarının genellikle β -laktam grubu antibiyotikler dışındakilere duyarlı oldukları bildirilmiştir (Fuda ve ark., 2005). HK-MRSA ile TK-MRSA arasındaki diğer önemli bir farklılık suşların genetik özellikleri ile ilişkilidir. HK-MRSA'da bir veya daha fazla antibiyotiğe direnç genlerini kodlayan Stafilokokal kromozom kasetleri I, II ve III olmak üzere üç tiptir ve büyüktür. TK-MRSA suşlarında ise, diğerlerinden çok daha küçük tip IV ve daha az olarak da tip V bulunur (Fey ve ark., 2003; Vandenesch ve ark., 2003; Jansen ve ark., 2006; Liu, 2009). Ayrıca, TK-MRSA suşlarının birçoğunda patojenite ile ilişkili olarak PVL geni varlığı bildirilmiştir (Takizawa ve ark., 2005; Boyle-Vavra ve Daum, 2007; Lo ve Wang, 2011).

Hayvan populasyonlarındaki MRSA'ların hayvanlar ve insanlar için infeksiyon kaynağı olarak tanımlanması, etkenlerin, son yıllarda veteriner hekimliği alanını da ilgilendiren, zoonotik bir patojen olarak önem kazanmasına neden olmuştur (Manian, 2003; Leonard, 2006; Weese ve ark., 2006; Leonard ve Markey, 2008; van Duinkerken ve ark., 2010). Özellikle evcil hayvanların, temas halinde oldukları hayvan sahipleri, veteriner hekimler, çiftlik çalışanları, mezbaha çalışanları ve hayvansal kaynaklı gıda üretimi ile uğraşanlar için birer kolonizasyon kaynağı görevi görerek, insanlardaki MRSA infeksiyonları açısından potansiyel rezervuar

olabilecekleri düşünülmekte ve son yıllarda hayvansal kaynaklı izolatların araştırılmasına ağırlık verilmektedir (Lee, 2003; Manian, 2003; Weese ve ark., 2006; van Loo ve ark., 2007; van Duijkeren ve ark., 2010). MRSA ile kolonize insan ya da hayvanlarla bir arada bulunma, hospitalizasyon, cerrahi operasyonlar, deri lezyonlu hayvanlar, tekrarlanan ve uzun süreli aminoglikozid kullanımı, immunsupresyon, yoğun bakım üniteleri ve kronik infeksiyonların varlığı gibi nedenler hayvanlar için MRSA kolonizasyonu ya da infeksiyonları açısından risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (Anderson ve Weese, 2006; Morgan, 2008).

MRSA'nın mastitisli ineklerden ilk izolasyonunun bildirildiği 1972 yılından (Devriese ve ark., 1972) günümüze kadar olan süreçte, at, köpek, kedi, inek, koyun, tavuk, domuz, tavşan, psittasin kuşlar gibi çiftlik hayvanları ve evcil hayvanların yanı sıra, kaplumbağa, yarasa, denizaslani, fil, kemiriciler ve yabani hayvanlarda da MRSA kolonizasyonu ve buna bağlı MRSA infeksiyonu bildirilmiştir (Lee, 2003; Manian, 2003; van Duijkeren ve ark., 2004; Baptiste ve ark., 2005; Leonard, 2006; Bufete ve ark., 2007; Leonard ve Markey, 2008; van Duijkeren ve ark., 2008; Walther ve ark., 2008). MRSA'nın sığırlardaki ilk bildirimi, 1972 yılında Belçika'da mastitisli ineklerden yapılmıştır (Devriese ve ark., 1972). Bu ineklerdeki infeksiyon kaynağının, sağım yapanların ıslak ellerinde kolonize olan suşlar olabileceği ve bulaşmanın horizontal olarak gerçekleşmiş olabileceği düşünülmüştür (Morgan, 2008). İneklerde ilk izolasyonu takiben ortaya çıkan vakalarda MRSA'nın mastitis patojeni olarak düşük prevalansa sahip olduğu ve infeksiyonların sporadik vakalar halinde görüldüğü belirlenmiştir (Kwon ve ark., 2005). Atlarda ilk MRSA salgını ise, 1993'te A.B.D.'nin Michigan eyaletindeki bir veteriner eğitim hastanesinde operasyon sonrası infekte olan 11 atta görülmüş (Seguin ve ark., 1999), bunu Japonya (Anzai ve ark., 1996), Avusturya (Weese ve ark., 2006), İngiltere (Baptiste ve ark., 2005) ve İrlanda'daki (O'Mahony ve ark., 2005) salgınlar izlemiştir. Atlarda yapılan çalışmalarda, özellikle bir yaş altındaki atların endemik olarak MRSA taşıyıcısı olabildiği, hem at çiftliklerinde hem de klinikte tedavi gören atlarda önemli oranda MRSA tespit edildiği ve karşılıklı olarak atlar ve insanlar arasında bulaşmanın şekillendiği bildirilmiştir (van Duijkeren ve ark., 2010). Baptiste ve ark. (2005), bir at hastanesindeki 67 atta %12 oranında nazal MRSA taşıyıcılığı, %3

oranında ise deride MRSA taşıyıcılığı bildirmiştir. İnsanlarla yakın temasta olan kedi ve köpek gibi pet hayvanlarından da yüksek oranda MRSA izolasyonu bildirilmiştir (Rich ve Roberts, 2004; O'Mahony ve ark., 2005; Rich, 2005; Leonard, 2006). Baptiste ve ark. (2005), köpeklerin MRSA için rezervuar olabileceğini ve bu durumun köpek sahipleri ve veteriner hekimler için risk oluşturabileceğini vurgulamıştır. İrlanda'da klinik olarak hasta köpeklerde MRSA izolasyon oranı %13 olarak bildirilmiştir (Abbott ve ark., 2006). Benzer şekilde, Almanya'da izolasyon oranları, klinik olarak hasta köpeklerde %7.5, kedilerde ise %10 olarak belirlenmiştir (Walther ve ark., 2008). İngiltere'de ev hayvanlarına yönelik yapılan kapsamlı bir çalışmada, örneklenen hayvanlardan elde edilen 561 MRSA izolatının 388'inin köpek, 156'sının kedi, 7'sinin tavşan, 6'sının at ve 2'sinin kanatlı hayvanlardan izole edildiği bildirilmiştir (Rich ve ark., 2005). Son yıllarda, domuz yetiştiriciliği yapılan ülkelerdeki domuz çiftliklerinde MRSA'ya yaygın olarak rastlanması, yetiştiriciliğin yapıldığı ülkeleri alarma geçirmiştir. Danimarka (van Duijkeren ve ark., 2008), Belçika (Dewaele ve ark., 2008), Almanya (Witte ve ark., 2007), Singapur (Sergio ve ark., 2007) ve A.B.D.'de (Smith ve ark., 2008) yapılan çalışmalarda, MRSA'nın domuzlardaki prevalansının %100'e ulaşabildiği vurgulanmış ve domuzların, domuz çiftliklerinde çalışan işçiler için önemli bir risk kaynağı olduğu belirtilmiştir (Lewis ve ark., 2008; van den Broek ve ark., 2008).

MRSA infeksiyonları, hayvanlarda da insanlardakine benzer klinik bulgularla ortaya çıkmaktadır. Etkenin, atlarda deri ve yumuşak doku infeksiyonları, bakteriyemi, septik arthritis, tenosinovitis, omfaloflebitis, sinuzitis, implant ilişkili infeksiyonlar, metritis, omfalitis, kateter ilişkili infeksiyonlar, pnömoni ve mastitislere neden olduğu bildirilmiştir (Baptiste ve ark., 2005; Weese ve ark., 2005; Anderson ve ark., 2009). Pet hayvanlarında deri ve yumuşak doku infeksiyonları, yara infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları, piyoderma, otitis ve üriner sistem infeksiyonlarından patojen olarak izolasyonu gerçekleştirilmiştir (Tomlin ve ark., 1999; Baptiste ve ark., 2005; Vitale ve ark., 2006; Griffeth ve ark., 2008). Domuzlarda ise, eksüdatif dermatitis, üriner sistem infeksiyonları ve mastitis-metritis-agalaksiya sendromuna neden olduğu gösterilmiştir (van Duijkeren ve ark., 2007).

MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda, MRSA'nın sadece zoonoz değil humanoz özellik de gösterdiği vurgulanmaktadır (Seguin ve ark., 1999; Rich ve ark., 2005; Morgan, 2008; Faires ve ark., 2009). Evcil hayvanlardan ilk izole edilen MRSA suşlarının, epidemik MRSA'yı (EMRSA) içeren insan nozokomiyal suşları ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu epidemik HK-MRSA klonlarının köpeklerden elde edilmesi, bu suşların direkt olarak insanlardan hayvanlara geçtiği ve MRSA'ların humanoz karakter taşıdığı görüşünü güçlendirmiştir (Seguin ve ark., 1999; van Duijkeren ve ark., 2004). Baptiste ve ark., (2005), üç insan ve üç köpekten izole edilen MRSA suşlarının benzerlik gösterdiğini ve bu suşların daha önce insanlardaki bir epidemiden izole edilen EMRSA-15 suşu ile identik olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, Morgan (2008), genellikle pet hayvanlarından izole edilen MRSA suşlarının, çiftlik hayvanlarından izole edilen suşlardan farklılık gösterdiğini, bunun nedeninin etkenlerin humanoz karakterine bağlı olabileceğini belirtmiştir.

MRSA'nın etçi çiftlik hayvanlarından izolasyonu, araştırmaların hayvansal orijinli gıdalar yönünde de yapılmasına neden olmuş ve çiğ etlerdeki MRSA prevalansının %0.4 ile %12 arasında değiştiği bildirilmiştir (de Boer ve ark., 2009; Lin ve ark., 2009; Lozano ve ark., 2009; Pu ve ark., 2009). MRSA'nın, mezbahalarda genellikle endemilere neden olarak, mezbaha çalışanları için önemli bir infeksiyon riski oluşturduğu belirtilmiştir (Andreoletti ve ark., 2009). Bununla birlikte, özellikle nazal MRSA kolonizasyonu ya da MRSA infeksiyonu bulunan mezbaha çalışanlarının elleri aracılığı ile mezbaha ortamında etleri kontamine edebileceği de düşünülmektedir (Weese, 2010). Ayrıca, enterotoksin genlerine sahip MRSA suşlarının insanlarda gıda zehirlenmelerine neden olarak TK-MRSA infeksiyonları için risk oluşturduğu da bildirilmiştir (Jones ve ark., 2002). Hollanda'da ise hastanedeki bir MRSA salgınında, MRSA ile kontamine bir gıda sorumlu tutulmuştur (Kluytmans ve ark., 1995).

MRSA'nın insan ve hayvanlardan izolasyon ve identifikasyonunda önerilen net bir protokol bulunmamaktadır. Genellikle, MRSA'nın varlığını saptamak amacıyla örnekleme yapılacağı zaman, örneğin alınacağı insan ya da hayvanların,

etkeni en çok bulundurabilecek kolonizasyon alanlarının seçilmesi önerilmektedir (Moore ve Lindsay, 2002; Anon, 2005). Bu alanlar genellikle burun boşluğu ön mukozası, burun yüzeyi ve bazen de perineum olmakta ve bu kısımlardan örnekler steril sıvıplar aracılığı ile sağlanmaktadır (Moore ve Lindsay, 2002; Anon, 2005; Baptiste ve ark., 2005). İzolasyon amacıyla sağlanabilecek diğer materyaller irin, apse içeriği, balgam, trakeal sıvıplar, kan, süt ve idrardır (Moore ve Lindsay, 2002). Burundan alınan örneklerin MRSA taşıyıcılığını tek başına % 80 oranında belirleyebildiği bildirilmiştir (Andreoletti ve ark., 2009). Bufete-Sergio ve ark. (2007), MRSA infeksiyonlarının olası nedenlerini araştırmada ve hayvan hastanesi ya da araştırma kuruluşlarında salgın olup olmadığına karar vermede, hayvan sürülerinden alınan nazal sıvıplar, hayvan barınma odaları, hayvanlarla ilgilenen veteriner hekimler ya da araştırma ekibinin de etkili olduğunu bildirmiştir.

MRSA kolonizasyonu ya da infeksiyonu açısından şüpheli insan ve hayvanlardan yapılacak örneklemeler, aseptik koşullarda, steril eldiven ve maske kullanılarak gerçekleştirilmeli ve kullanılan tüm malzeme ve ekipmanın steril olmasına dikkat edilmelidir. Alınan örnekler, soğuk zincirde, aseptik koşullarda ve en kısa sürede laboratuara ulaştırılmalıdır (Krause ve Cavaco, 2009). Alınan örneklerden izolasyon amacı ile %7 NaCl içeren Tryptone Soy Broth içerisinde 35 °C'de aerobik koşullarda 24 saatlik bir ön zenginleştirme önerilmektedir. Sonrasında, ön zenginleştirme sıvısından % 7 oranında koyun kanı içeren kanlı agar inokulasyon yapılarak, petriler 35 °C'de aerobik koşullarda 24 saat inkübe edilmektedir (Lee ve ark., 2004). *S. aureus*'un identifikasyonu koloni morfolojisi, hemoliz durumu, Gram boyanma özelliği, oksidaz, katalaz, lamda ve tüpte koagülaz ve DNaz aktiviteleri, asetonin oluşturmaları (VP testi), glikozun fermantasyonu ile mannitolün anaerobik fermantasyonu değerlendirilerek gerçekleştirilmektedir (Quinn ve ark., 1999; Holth ve ark., 2000). Son yıllarda, MRSA identifikasyonunda kullanılmak üzere geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan selektif ve diferansiyel katı besiyerlerinden de yararlanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılanlar oksasilinli/sefoksitinli Mannitol Salt Agar, Oxacillin Resistance Screening Agar, Brilliance MRSA Agar, CHROMagar MRSA ve MRSA *Select* gibi kromojenik besiyerleridir. Besiyerlerinin içeriğine bağlı olarak farklı renklerde koloni görünimleri elde edilmektedir (Becker

ve ark., 2002; Blanc ve ark., 2003; Louie ve ark., 2006; Graveland ve ark., 2009; Krause ve Cavaco, 2009). İdentifikasyon amacı ile API Stap-Ident ve Stap-Trac Systems gibi çeşitli ticari kitler de kullanılmaktadır (Baptiste ve ark., 2005; Andreoletti ve ark., 2009).

Etkenlerin identifikasyonundan sonra metisiline veya oksasiline olan dirençlerini fenotipik olarak belirlemek amacıyla agar dilüsyon, tüp dilüsyon veya mikrodilüsyon, Kirby-Bauer disk-difüzyon, E-test ve oksasilin tarama plak yöntemi gibi testler uygulanmaktadır (Murakami ve ark., 1990; Chambers, 1997; Skov ve ark., 2006; CLSI, 2007; Andrews, 2009). Metisilin direncinin belirlenmesinde oksasilin agar tarama testi yaygın olarak kullanılmaktadır. İzolatların her birinin yoğunluğu, McFarland No. 0,5'e göre ayarlandıktan sonra, NaCl (%4 w/v, 0,68 mol/L) ve 6 µg/ml oksasilin içeren Mueller Hinton agara inokulasyonu yapılmakta ve petriler 35°C'de aerobik koşullarda 24 saat inkübe edilmektedir. İnkübasyon sonunda ekim alanında üreyen tek bir koloni dahi olsa, bu izolat metisiline dirençli olarak kabul edilmektedir (Chambers, 1997; CLSI, 2007). Metisilin direncinin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden biri olan Kirby-Bauer disk difüzyon yönteminde, son yıllarda, daha stabil olması nedeniyle, aside dayanıklı antistafilokokal penisilinlerden oksasilin (CLSI, 2007) ve sefalosporinlerden ise β-laktamaza fazlaca dayanıklı olan sefamisin türevi sefoksitin (Cauwelier ve ark., 2004; Swenson ve Tenover, 2005; Broekema ve ark., 2009) yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok araştırmacı tarafından sefoksitin disk difüzyon testi sonuçlarının oksasilin disk difüzyon testi sonuçlarına göre *mecA*'nın varlığıyla daha uyumlu sonuçlar verdiği de bildirilmiştir (Cauwelier ve ark., 2004; Swenson ve Tenover, 2005; Broekema ve ark., 2009; Hung ve ark., 2011). Dirençli fenotipin ortaya çıkması ortam pH'sı, tuz içeriği ve ısisına bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenlerle, MRSA suşlarının *in vitro* yöntemlerle saptanması güç olmakta ve bu amaçla genotipik yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (Mulligan ve ark., 1993; Krause ve Cavaco, 2009).

S. aureus'un genotipik olarak metisiline direncini belirlemek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve DNA hibridizasyonuna dayalı teknikler kullanılmaktadır. Elde edilen izolatlarda *mecA* geni ve/veya PBP2a varlığının belirlenmesi en çok kullanılan ve önerilen yöntemler olarak dikkat çekmektedir (Baptiste ve ark., 2005; van Duijkeren ve ark., 2005; Casey ve ark., 2007; Krause ve Cavaco, 2009).

S. aureus infeksiyonlarının sağaltımında kullanılmak üzere 1960 yılında metisilinin ilk kullanımını takiben 1961 yılında *S. aureus* suşlarında metisilin direnci tanımlanmış (Jevons, 1961) ve 1970'li yılların sonu ile 1980'li yılların başlarından itibaren de MRSA suşlarında çoklu antibiyotik direnci ortaya çıkmaya başlamıştır. Günümüzde direnç sorununun giderek yaygınlaşması ile birlikte MRSA tüm dünyada hastane infeksiyonu salgınlarına yol açan çok ciddi bir sorun haline gelmiştir (Chambers, 2001; Enright ve ark., 2002; Shorr, 2007; Hawkey, 2008; David ve Daum, 2010). MRSA, tüm penisilinlere, sefalosporinlere, beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına ve karbapenemlere antibiyotik duyarlılık testlerinde duyarlı bulunsa da, *in vivo* uygulamada dirençli olan, hatta sıklıkla makrolid, aminoglikozit ve tetrasiklin direnci de göstermesi nedeniyle tedavi seçeneklerini son derece kısıtlayan bir *S. aureus* suşudur (Witte, 1999; Fuda ve ark., 2005). Bu nedenle, MRSA infeksiyonlarının sağaltımında uygun antibiyotik seçimi büyük önem taşımakta, özellikle bakterisid etkili antibiyotiklerin tercih edilmesi önerilmektedir (Gosbell, 2002; Casey ve ark., 2007).

İnfeksiyon belirtisi olan hastalarda zaman kaybedilmeden antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Deri kolonizasyonu olan bireylerde, triklosan veya klorheksidin içeren antiseptik losyonların kullanımı önerilmektedir (Anon, 2005). Nazal MRSA taşıyıcılığında ise en etkili tedavi mupirosin uygulaması olarak bilinmektedir (Gosbell, 2002; Anon, 2005). Mupirosinin 5-7 gün süreyle günde üç kez kullanımının eradikasyonda etkili olduğu bildirilmiştir. Kolonizasyonu elimine etmede topikal antiseptik olan povidon iyot, gümüş sulfadiazin veya mupirosin yardımcı olmaktadır (Anon, 2005).

MRSA infeksiyonlarında suşların birçok antibiyotiğe dirençli olması nedeni ile 1958 yılında kullanıma sunulan fakat yan etkileri nedeni ile uzun süre pek tercih edilmeyen ilk glikopeptit antibiyotik olan vankomisin ve daha sonra geliştirilen bir diğer glikopeptit antibiyotik teikoplanin, günümüzde kullanılmaktadır. Fakat, ilk olarak 1996'da Japonya'da (Hiramatsu ve ark., 1997), 1997'de ise A.B.D.'de vankomisine duyarlılık azalması bildirilmiştir (CDC, 1997). Bu nedenle, vankomisinin, rifampisin, novobiosin, aminoglikozidler veya fusidik asit gibi antibiyotikler ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Tek başına vankomisin kullanılarak yeterli sonucun alınmadığı hastalarda rifampisinle kombine tedavisi başarılı bulunmuş, vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonlarının ise birçok MRSA suşuna karşı sinerjistik etkisinin olduğu bildirilmiştir (Casey ve ark., 2007).

HK-MRSA'ların aksine, TK-MRSA suşlarının β -laktam grubu dışındaki birçok antibiyotiğe duyarlı olma eğiliminden dolayı, farklı antibiyotikler ile tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Ancak, bu seçeneklerin çoğu klinik olarak çok çalışılmamış ve etkinlikleri çok iyi bilinmemektedir. Bu antibiyotikler arasında, üzerinde en çok çalışılanlar klindamisin, tetrasiklinler ve trimetoprim/sulfametoksazoldür. TK-MRSA infeksiyonlarının sağaltımında vankomisin de, tek başına ya da linezolid, kinupristin/dalfopristin ve daptomisin ile kombine halde kullanılabilir (Rybak ve LaPlante, 2005).

Hayvanların yaralanma, deri bütünlüğünün bozulması, lokal ya da sistemik infeksiyon durumlarında, antimikrobiyal tedaviye yanıt alınamadığında diğer nedenlerle birlikte MRSA infeksiyonu da düşünülmeli ve MRSA izolasyonuna yönelik incelemeler de yapılmalıdır (Leonard ve Markey, 2008; Cohn ve Middleton, 2010).

Sağaltım uygulamalarında etkenin son zamanlarda çoklu antibiyotik direnci göz önüne alınarak insanlardakine benzer uygulamalar yapılması önerilmektedir. Hayvanlarda nazal taşıyıcılığın eliminasyonunda, topikal uygulamalar çoğu zaman tedavide yetersiz kaldığından, sistematik tedavi önerilmektedir. Tedavi öncesinde antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak uygun antibiyotiğin seçimi tedavinin

etkinliğini artırmak açısından önemlidir (Leonard ve Markey, 2008; Cohn ve Middleton, 2010). Yapılan çalışmalarda, hayvanlardan izole edilen MRSA suşlarında genellikle değişen oranlarda klindamisin, gentamisin, siprofloksasin ve eritromisin direnci, yüksek oranda da mupirosin direnci bildirilmiştir (Baptiste ve ark., 2005; Weese, 2010). Bufete-Sergio ve ark., (2007) ise, domuzlardan izole edilen MRSA suşlarının tedavi amacıyla verilen ilaçlardan klindamisin ve siprofloksasine dirençli, eritromisin ve gentamisin'e karşı ise duyarlı olduğunu bildirmiştir. Ayrıca linezolidler pahalı olmasına rağmen, etkinliğinin yüksek olması nedeniyle MRSA infeksiyonlarının sağaltımında önerilmektedir (Cohn ve Middleton, 2010).

HK-MRSA infeksiyonlarında bulaşma genellikle kişiden kişiye olmakta ve sağlık personeli infeksiyonun yayılmasında anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle, HK-MRSA infeksiyonlarından korunmada, öncelikle sağlık personelinin eğitimi önemli bir yer tutmaktadır (Mulligan ve ark., 1993; Gosbell, 2002; Anon., 2005; Casey ve ark., 2007; Andreoletti ve ark., 2009). Korunmanın temelinde kişisel temizlik ve hijyene dikkat edilmesinin oldukça önemli olduğu bildirilmiştir. Bu amaçla yapılabilecek en basit ve en etkin yöntem ellerin yıkanmasıdır. Sağlık personeli, hastayla temas öncesi ve sonrasında ellerini alkollü dezenfektanlar ile temizlemeli ve antiseptik solüsyonlar ile yıkamalıdır (Mulligan ve ark., 1993; Gosbell, 2002; Anon, 2005; Casey ve ark., 2007; Andreoletti ve ark., 2009). Hastayla yakın temas gerektiren pansuman ve yara bakımı gibi manipulasyonlarda görev alan sağlık personeli hastaya müdahale sırasında tek kullanımlık eldiven, maske ve koruyucu gözlük kullanılmalıdır. Sağlık personellerinden sık sık burun ve nazofaringeal sıvı örnekleri alınarak, personelin taşıyıcılık durumu araştırılmalı, taşıyıcılık belirlenen personel ayrılarak sağaltıma alınmalı, özellikle yoğun bakım üniteleri ve ameliyathanelerden uzaklaştırılmalıdır. Yoğun bakım üniteleri ve ameliyathanelerde kullanılan tüm ekipman ve cerrahi aletler sterilize edilmelidir. Ayrıca, hastane içerisinde görevli personelin burun deliklerine basitrasin ve klorheksidinin topikal uygulamasının taşıyıcılardan yayılmayı engellediği bildirilmiştir (Mulligan ve ark., 1993; Anon, 2005; Andreoletti ve ark., 2009).

Yeni doğan ünitelerinde, MRSA'nın ilk yerleşim alanı bebeklerde göbek bölgesidir. Bu nedenle, yeni doğan ünitesindeki bebeklerin göbek bölgesi bakımlarının antiseptik solüsyonlarla yapılmasının MRSA kolonizasyonunu önlemede yardımcı olacağı vurgulanmıştır (Ladhani ve ark., 1999). Ayrıca, yeni doğanların derisine sürülen heksaklorofen benzeri antiseptiklerin de bulaşmayı azaltabileceği belirtilmiştir (Anon, 2005; Andreoletti ve ark., 2009).

MRSA infeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen infeksiyonlardır. Bu ünitelere yatış öncesi MRSA ile kolonize olan hastalar, ünite içerisinde salgın oluşmasında önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Bu nedenle hastalar arasında ve hastane içerisinde yayılımı önlemede bu hastaların izolasyonu önemlidir (Mulligan ve ark., 1993; Gosbell, 2002; Anon, 2005). Hastalara standart izolasyon önlemleri uygulanır. İzolasyon ünitesinin devamlı bakım olanaklarına sahip olması, her odada tuvalet ve havalandırma sisteminin bulunması, odaların kapılarının kapalı tutulması önerilir. Yatak, çarşaf ve giysi gibi hastaya ait eşyalar derinlemesine temizliği yapıldıktan ve kurutulduktan sonra kullanılmalıdır. Arka arkaya üç negatif kültür sonucu alınıncaya kadar izolasyon işlemi sürdürülmeli, hasta taburcu oluncaya kadar ya da dört hafta süreyle tarama kültürleri haftada bir kez tekrarlanmalıdır (Bolyard ve ark., 1998; Gosbell, 2002; Anon, 2005).

TK-MRSA infeksiyonlarında kontrol genellikle tekrarlayan taşıyıcılara yöneliktir. Korunmanın temelinde kişisel hijyen, el ve cilt temizliği önemli yer tutar. Bazı salgınlar yakın zamanda ve sık antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunduğundan, uzun süreli ve nonspesifik antibiyotik kullanımı engellenmelidir. Her türlü akıntılı yara ve lezyonun uygun bakımı geciktirilmeden yapılmalıdır. Ayrıca MRSA ile kolonize çocuk veya erişkinlerin kreş, spor karşılaşmaları, günlük iş aktivitesi gibi faaliyetlerden uzak tutulmaları önerilmektedir (Anon, 2005; Rybak ve LaPlante, 2005).

MRSA'nın hayvanlar arasında yayılmasını engellemede ise ilk adım, etkenin hayvan topluluklarına girişini engellemek olmalıdır. Bu amaçla, MRSA taşıyıcılığı ya da infeksiyonundan şüphelenilen hayvanlar mikrobiyolojik muayene sonuçları

çıkana kadar izole edilmeli, uygulama yapılan alana kontrolsüz insan girişi engellenmelidir (Andreoletti ve ark., 2009). Hayvanlarda MRSA infeksiyon bulgusu doğrulandığında, bu hayvanların insanlar için potansiyel rezervuar olabilecekleri düşünülerek, her türlü müdahale koruyucu önlemler altında yapılmalıdır. Hayvanlara yapılan uygulamalar sırasında kesinlikle eldiven, maske ve gözlük kullanılmalı, kişideki mevcut yara ve çeşitli deri lezyonlarının üzeri kapatılmalı, asepsiye özen gösterilmeli, eller alkollü dezenfektanlar ile temizlenmeli ve uygulama sonrasında da kesinlikle yıkanmalıdır (Leonard ve Markey, 2008; Andreoletti ve ark., 2009).

MRSA teşhisinin konduğu çiftlik, işletme ya da evler de temizlenip, dezenfekte edilmeli ve hayvanlar, ayrı bir bölüme alınarak diğer hayvanlar ve insanlarla yakın teması kesilmelidir (Leonard, 2006). Etkenlerin indirekt olarak bulaşmasını engellemek için ise, elle temasın olabileceği kapı, pencere, masa gibi tüm yüzey ve stetoskop gibi tüm malzeme ve ekipmanlar dezenfekte, uygulama odaları ise sterilize edilmelidir (Leonard, 2006; Leonard ve Markey, 2008; Andreoletti ve ark., 2009).

Hayvanlarda deri bütünlüğünün bozulmasına neden olan çizik, yara, kesik ya da kene infestasyonlarına bağlı gelişen durumlarda yara temizliği ve sağaltımına özen gösterilmeli, ayrıca kene mücadelesine önem verilmelidir. Mastitis sorunlarında da işletme veteriner hekiminin özel olarak düzenlenen koruma ve kontrol programlarını oluşturması, MRSA'nın hayvanlar arasında süt aracılığı ile yayılmasını önlemede yardımcı olmaktadır (Leonard, 2006; Andreoletti ve ark., 2009).

Sunulan bu çalışma ile, Afyonkarahisar'da sığırlar ve bu hayvanlarla yakın temas halinde olan insanlarda, MRSA suşlarının önemli kolonizasyon alanı olarak bilinen burun mukozasından MRSA'nın izolasyonu ve nazal taşıyıcılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Nazal Sıvap Örnekleri

Çalışma, Temmuz 2010 - Mart 2011 tarihleri arasında Afyonkarahisar merkez, ilçe ve beldelerinde yetiştirici elinde bulunan 1 ay ile 10 yaş arası 250 baş sığır (175 dişi, 75 erkek) ve bu hayvanlarla yakın temasta olan 2-90 yaş arası 150 gönüllü insan (85 kadın, 65 erkek) üzerinde yürütüldü. Son bir ay içerisinde antibiyotik uygulanmamış hayvanlar ile, son üç ay içerisinde antibiyotik kullanmamış, herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmamış, hastanede yatmamış ve kronik bir hastalığı bulunmayan insanlar çalışmaya dahil edildi. Eş zamanlı olarak, sığırların ve insanların sağ ve sol burun boşluklarından ayrı ayrı olmak üzere, aseptik koşullarda steril sıvaplar yardımıyla alınan nazal sıvap örnekleri, Stuart Transport Medium içerisinde soğuk zincirde Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. İnsan ve hayvanlara ait örnek sayıları ve örnekleme yapılan haneler Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

2.2. Standart Suşlar

Tüm uygulamalarda pozitif kontrol suşu olarak MRSA ATCC 33591, negatif kontrol suşu olarak ise MSSA ATCC 25923 kullanıldı.

Tablo 2.1. İnsan ve sığırlara ait örnek sayıları ve örnekleme yapılan haneler

Hane no	İnsan			Hayvan		
	N	Cinsiyet		n	Cinsiyet	
		K	E		D	E
1	7	4	3	23	15	8
2	5	3	2	15	9	6
3	4	2	2	9	9	-
4	3	2	1	17	11	6
5	4	2	2	7	7	-
6	2	1	1	18	12	6
7	5	2	3	8	4	4
8	4	1	3	16	14	2
9	2	1	1	1	1	-
10	8	4	4	36	27	9
11	4	2	2	11	1	10
12	3	2	1	5	4	1
13	5	3	2	15	4	11
14	7	4	3	5	5	-
15	6	3	3	5	5	-
16	1	-	1	4	4	-
17	5	2	3	6	6	-
18	4	2	2	5	5	-
19	2	2	-	6	4	2
20	2	2	-	1	1	-
21	4	3	1	4	4	-
22	2	1	1	5	4	1
23	4	2	2	5	5	-
24	4	2	2	2	2	-
25	6	3	3	2	2	-
26	2	1	1	1	1	-
27	4	4	-	2	2	-
28	5	3	2	2	1	1
29	3	2	1	2	-	2
30	2	1	1	1	1	-
31	4	1	3	4	-	4
32	2	1	1	2	2	-
33	13	10	3	2	-	2
34	4	2	2	1	1	-
35	8	5	3	2	2	-
Toplam	150	85	65	250	175	75

* K: Kadın E: Erkek D: Dişi

2.3. Besiyerleri

%7 NaCl içeren Tryptone Soya Broth (Oxoid, CM0129)

Besiyeri	30 g
NaCl	65 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 30 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlanarak, pH'sı $7,3\pm0,2$ 'ye ayarlandı. Hazırlanan besiyerinden tüplere 5'er ml eklenerek $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk sterilize edildi.

Columbia Blood Agar (Oxoid, CM0331)

Besiyeri	39 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 39 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlanarak, pH'sı $7,3\pm0,2$ 'ye ayarlandı ve $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk sterilize edildi. Besiyeri sıcaklığı $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye düştüğünde içerisine %7 oranında steril koyun kanı ilave edilerek steril petrilere döküldü.

Tryptone Soya Agar (Oxoid, CM0131)

Besiyeri	40 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 40 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlandı. Besiyeri pH'sı $7,3\pm0,2$ 'ye ayarlanarak, $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk sterilize edildi.

Mannitol Salt Agar (Oxoid, CM0085)

Besiyeri	111 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 111 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlanarak, pH'sı $7,5\pm0,2$ 'ye ayarlandı ve $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk sterilize edildi.

DNase Agar (Oxoid, CM0321)

Besiyeri	39 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 39 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlanarak, pH'sı $7,3\pm0,2$ 'ye ayarlandı ve 121 °C'de 15 dk sterilize edildi.

O/F Basal Medium (Merck, 1.10282)

Besiyeri	11 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 11 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlanarak, pH'sı $7,1\pm0,2$ 'ye ayarlandı ve tüplere 5'er ml dağıtılarak 121 °C'de 15 dk sterilize edildi. Sterilizasyon sonrası besiyeri sıcaklığı 50 °C'ye düştüğünde, test edilecek şekere göre glukoz ve mannitolün %10'luk eriyiklerinden steril filtreler aracılığı ile 0.5 ml tüplere eklendi.

MR-VP Broth (BBL, 8164982)

Besiyeri	17 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 17 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlanarak, pH'sı $6,9\pm0,2$ 'ye ayarlandı ve tüplere 5'er ml olarak dağıtıldı. Tüpler 121 °C'de 15 dk sterilize edildi.

Mueller-Hinton Agar (Oxoid, CM0337)

Besiyeri	38 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 38 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlanarak, pH'sı $7,3\pm0,1$ 'e ayarlandı ve 121 °C'de 15 dk sterilize edildi.

Mueller-Hinton Agar (%4 NaCl ve Oksasilin içeren)

Besiyeri	38 g
NaCl	40 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 38 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlanarak, pH'sı $7,3 \pm 0,1$ 'e ayarlandı ve $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk sterilize edildi. Besiyeri ısısı $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye düştüğünde içerisine 6 $\mu\text{g/ml}$ oranında oksasilin, steril filtreden süzülerek ilave edildi.

Gliserinli Tryptone Soya Broth

Besiyeri	30 g
Distile su	1000 ml

Temel besiyeri 30 g / 1000 ml olacak şekilde hazırlandı. İçerisine %15 oranında gliserin (Merck, 4094) ilave edilerek, besiyerinin pH'sı $7,3 \pm 0,2$ 'ye ayarlandı. Hazırlanan besiyerinden ependorf tüpler içerisine 1'er ml dağıtılarak, tüpler $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk sterilize edildi.

2.4. Ayıraç ve Çözeltiler

VP testinin değerlendirilmesi amacıyla Voges Proskauer ayırıcı, identifikasyonun çeşitli basamakları için %0,9'luk FTS çözeltisi, katalaz testinin değerlendirilmesi amacıyla %3'lük ve %30'luk H_2O_2 çözeltileri, DNaz aktivitesinin belirlenmesi amacıyla 1N HCl çözeltisi kullanıldı.

2.5. Örneklerden *S. aureus* İzolasyonu

Nazal sıvı örnekleri ön zenginleştirme amacıyla %7 NaCl içeren Tryptone Soya Broth (Oxoid, CM0129) içerisine aktararak 35 °C'de aerobik koşullarda 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında sıvıların % 7 oranında koyun kanı içeren Columbia blood agar (Oxoid, CM0331) ekimi yapılarak, petriler 35 °C'de aerobik koşullarda 24 saat inkübe edildi (Lee ve ark., 2004).

2.6. Örneklerden *S. aureus* İdentifikasyonu

İzolasyon süresi sonrasında, agarda üreyen kolonilerin makroskobik ve mikroskobik değerlendirilmesi ve *S. aureus* identifikasyonu standart biyokimyasal testler kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla, üreyen kolonilerin koloni morfolojisi, hemoliz durumu, Gram boyanma özelliği, oksidaz, katalaz, lamda ve tüpte koagülaz ve DNaz aktiviteleri, aseton oluşturmaları (VP testi), glikozun fermentasyonu ile mannitolün anaerobik fermentasyonu değerlendirildi. Yuvarlak, kenarları düzgün, üzeri pürüzsüz, parlak, - S (smooth) tipli, sarımsı-krem ya da beyaz renkli, hemolitik özellikte, Gram pozitif kok şeklinde, oksidaz negatif, katalaz, koagülaz ve DNaz aktivitelerine sahip, aseton oluşumu pozitif, glikozu ve mannitolü fermente edebilen etkenler *S. aureus* olarak tanımlanıldı (Quinn ve ark., 1999; Holth ve ark., 2000) Uygulan tüm testler için pozitif (MRSA ATCC 33591) ve negatif (MSSA ATCC 25923) kontrol suşları kullanıldı.

2.7. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

S. aureus olarak tanımlanılan izolatların metisiline direncini belirlemek için, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2007) tarafından önerilen şekilde uygulanan oksasiline tarama plakları ve Kirby-Bauer disk difüzyon testleri kullanıldı. Her iki test için de pozitif (MRSA ATCC 33591) ve negatif (MSSA ATCC 25923) kontrol suşları kullanıldı.

2.7.1. Oksasilin Agar Tarama Testi

İzolatların her birinin yoğunluğu, McFarland No. 0,5'e göre ayarlandıktan sonra, izolatlar steril sıvıplar yardımıyla NaCl (%4 w/v, 0,68 mol/L) ve 6 µg/ml oksasilin (Sigma, O1002) içeren Mueller Hinton agara (Oxoid, CM0337) inokule edilerek, petriler 35 °C'de aerobik koşullarda 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda ekim alanında üremiş tek bir koloni dahi olsa, izolat metisiline dirençli olarak kabul edildi (Chambers, 1997; CLSI, 2007).

2.7.2. Kirby-Bauer Disk Difüzyon Testi

İzolatların test edilen antibiyotiklere dirençlilikleri Kirby-Bauer disk difüzyon testi kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla; sefoksitin (30µg), kloramfenikol (30µg), siprofloksasin (5µg), klindamisin (2µg), eritromisin (15µg), fusidik asit (10µg), gentamisin (10µg), kanamisin (30µg), mupirosin (5µg), neomisin (30µg), oksasilin (1µg), penisilin G (10U), rifampisin (5µg), teikoplanin (30µg), tetrasiklin (30µg), trimetoprim/sulfametoksazol (25µg) ve vankomisin (30µg) antibiyotik diskleri (Oxoid) kullanıldı.

Taze bakteri kültürleri, yoğunluğu McFarland No. 0,5'e göre ayarlandıktan sonra steril sıvıplar yardımıyla Mueller Hinton agara inokule edildi. Kullanılan antibiyotik diskleri agar yüzeyine yerleştirildikten sonra, petriler 37 °C'de aerobik koşullarda 18 saat inkübe edilirken, oksasilin (1µg) ve sefoksitin (30µg) disklerinin yerleştirildiği petriler ise, 35 °C'de aerobik koşullarda 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında değerlendirme, zon çapları ölçülüp CLSI kriterleriyle karşılaştırılarak yapıldı (CLSI, 2007).

2.8. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

2.8.1. DNA Ekstraksiyonu

Pozitif (MRSA ATCC 33591) ve negatif (MSSA ATCC 25923) kontrol suşları ile tüm izolatlardan DNA ekstraksiyonu, Genomik DNA purifikasyon kiti (Fermentas, Vilnius, Lithuania) ve kaynatma yöntemi olmak üzere iki farklı metot kullanılarak gerçekleştirildi.

2.8.1.1. Genomik DNA Purifikasyon Kiti ile Ekstraksiyon

Tryptone soya agarda üretilen kontrol suşları ve izolatlara ait birer koloni Tryptone soya broth (TSB) içerisine aktararak, 37 °C’de 18 saat inkube edildi. İnkubasyon sonrasında, TSB’den 1 ml alınarak, DNase-RNase free ependorflara aktarıldı. Ependorf tüpler 4000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi. Süpernatant uzaklaştırılarak, pelet 200 µl steril distile su ile süspanse edildi. Üzerine 400 µl liziz solusyonu eklenerek karıştırıldı ve 65 °C’de 5 dakika inkube edildi. Üzerine 600 µl kloroform eklenerek 10.000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi. DNA içeren üstteki akuöz faz yeni DNase-RNase free ependorflara aktararak, üzerine dilüe edilmiş presipitasyon solusyonundan 800 µl eklendi. İki dakika karıştırıldıktan sonra, 10.000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi ve süpernatantın tamamı uzaklaştırıldı. Pelet DNA 100 µl NaCl solusyonu içinde iyice çözdürüldükten sonra, üzerine 300 µl soğuk etanol eklenerek -20 °C’de 10 dakika bekletildi. Süre sonrasında ependorf tüpler 10.000 rpm’de 4 dakika santrifüj edilerek, süpernatant uzaklaştırıldı. Pelet, %70’lik soğuk etanol ile bir kez yıkandı. Pelet üzerine 100 µl steril distile su eklendi ve bakteriyel DNA’lar, PZR karışımı için kullanılmak üzere -20 °C’de saklandı.

2.8.1.2. Kaynatma Yöntemi ile Ekstraksiyon

Tryptone soya agarda üretilen kontrol suşları ve izolatların taze kolonileri, 500 µl steril distile su içeren ependorflar (DNase-RNase free) içerisinde süspanse edildi. Süspansiyon, 100 °C’lik su banyosunda 10 dakika bekletildikten sonra 10.000

rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Bakteriyel DNA içeren süpernatant, PZR karışımı için kullanılmak üzere -20 °C’de saklandı (Zhang ve ark., 2004).

2.8.2. PZR Amplifikasyon Koşulları

Çalışmada, *mecA* genine spesifik primerler (Choi ve ark., 2003) ile birlikte internal kontrol için *Staphylococcus* spesifik 16S rDNA primerlerinin (Strommenger ve ark., 2003) kullanıldığı multipleks PZR (mPZR) protokolü uygulandı. Kullanılan primerlere ait nükleotid sekansları Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Kullanılan primerlere ait oligonükleotid sekansları

Hedef genler		Oligonükleotid sekansları	Bant büyüklüğü (bp)
16S rDNA	Forward	CAGCTCGTGTCTGTGAGATGT	420
	Reverse	AATCATTTGTCCCACCTTCG	
<i>mecA</i>	Forward	CCTAGTAAAGCTCCGGAA	314
	Reverse	CTAGTCCATTCGGTCCA	

PZR karışımı, final hacmi 25 µl olacak şekilde aşağıdaki gibi hazırlandı:

Distile su	13,4 µl
10XPCR buffer	2,5 µl
MgCl ₂	3 µl
dNTP mix	0,5 µl
<i>mecA</i> -F	0,1 µl
<i>mecA</i> -R	0,1 µl
16S rDNA-F	0,1 µl
16S rDNA-R	0,1 µl
Taq DNA polimeraz (1U)	0,2 µl

İzolat sayısına göre hazırlanan PZR karışımı, DNase-RNase free mini PZR tüplerine eşit miktarda dağıtılarak, her birinin üzerine 5 µl hedef DNA ilave edildi.

Tamamlanan reaksiyon karışımı için aşağıdaki amplifikasyon koşulları uygulandı:

Ön denaturasyon	95 °C	5 dakika	
Denaturasyon	95 °C	2 dakika	} 30 siklus
Primer bağlanması	54 °C	1 dakika	
Sentez	72 °C	1 dakika	
Son uzama	72 °C	7 dakika	

Amplifikasyon ürünleri (16S rDNA 420 bp ve *mecA* 314 bp), ethidium bromide (5 µg/ml) boyanmış % 1,5'luk agaroz jelde elektroforeze tabi tutularak, UV-transilluminatörde görüntülendi.

2.9. İstatistiksel Analiz

İzole ve identifiye edilen *S. aureus* suşları ile MRSA suşlarının, örneklenen insan ve hayvan gruplarında cinsiyete dayalı (kadın-erkek, dişi-erkek) nazal taşıyıcılık oranları arasında farklılık bulunup bulunmadığı ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. İzolasyon ve İdentifikasyon Bulguları

Çalışmamızda, örneklenen 150 insandan 44 (%29,3) ve 250 baş sığırdan 8 (%3,2) olmak üzere toplam 52 (%13) *S. aureus* izolatu elde edildi. Kırkdört izolatu 33'ü kadınlardan (%75), 11'i (%25) erkeklerden sağlanırken, 8 izolatu 5'i (%62,5) dişi 3'ü (%37,5) ise erkek hayvanlardan izole edildi. Kadınlardaki nazal taşıyıcılık, erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), dişi ve erkek hayvanlar arasında taşıyıcılık açısından farklılık belirlenmedi ($p>0.05$).

3.2. mPZR ile 16S rDNA ve *mecA* Genlerinin Varlığının Belirlenmesi

Kaynatma yöntemi ve DNA purifikasyon kiti ile yapılan ekstraksiyonlar sonrasında, elde edilen isolatların sayısı ve orijini arasında hiçbir farklılık olmaması nedeni ile, kaynatma yöntemi basit, masrafsız ve kullanışlı bir yöntem olarak değerlendirildi. Nazal sıvı örneklerinden izole edilen 52 *S. aureus* izolatu 16S rDNA spesifik bantlar saptanırken, 16 izolatu (%30,8) *mecA* genine sahip olduğu belirlendi. Çalışmada, 16S rDNA spesifik bantlar 420 bp, *mecA* geni spesifik bantlar ise 314 bp uzunluğunda saptandı (Şekil 3.1).

Örneklenen 150 insandan 13'ünde (%8,7) MRSA taşıyıcılığı belirlendi. İzolat bazında ise, insanlardan sağlanan 44 *S. aureus* suşunda *mecA* geni varlığı %29,5 oranında tespit edildi. On üç izolatu 10'u (%79,5) kadınlardan, 3'ü (%23,1) ise erkeklerden sağlandı. Kadın ve erkekler arasında nazal MRSA taşıyıcılığı açısından önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Örnekleme yapıldığı haneler dikkate alındığında, 8 farklı hanede yaşayan bireylerde nazal MRSA taşıyıcılığı tespit edildi.

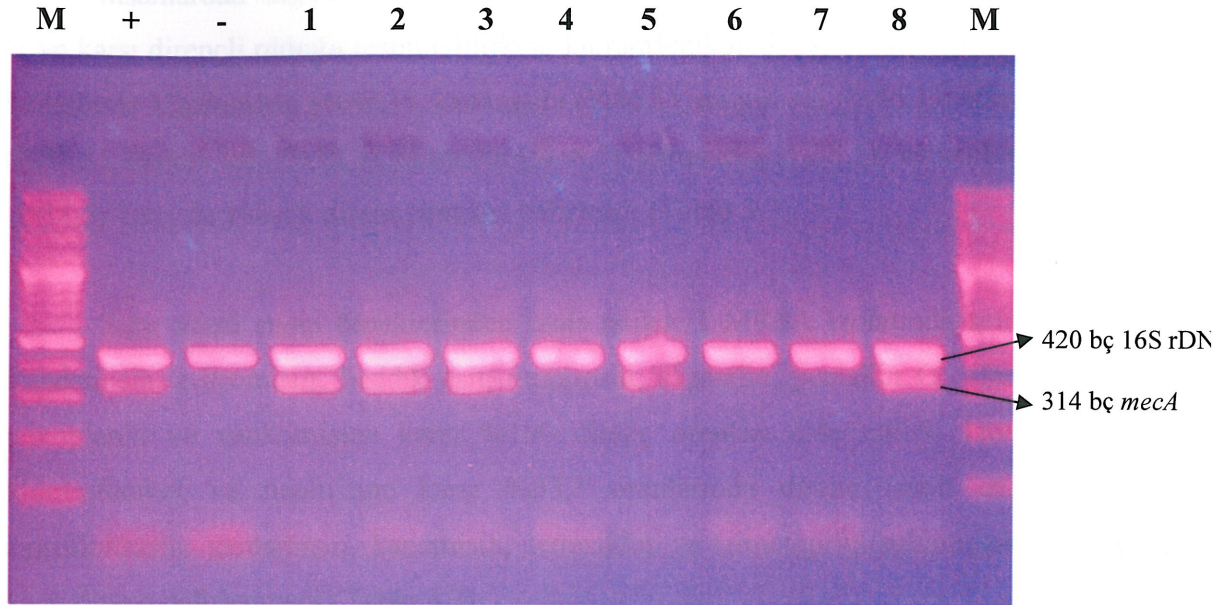
Örneklenen 250 baş sığırdan nazal MRSA oranı ise %1,2 olarak belirlendi. İzolat bazında değerlendirildiğinde, 8 *S. aureus* suşunun 3'ünde (%37,5) *mecA* geni saptandı. *mecA* genine sahip 3 izolatu 2'si (%66,7) dişi hayvanlardan, 1'i (%33,3) ise erkek hayvanlardan sağlandı. Dişi ve erkek hayvanlarda nazal taşıyıcılık

açısından anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). Örnekleme yapıldığı hanelerden ikisinde yetiştirilen sığırlarda nazal taşıyıcılık belirlenirken, bu hayvanlarla yakın temasta olan hane bireyleri ve hayvan sahiplerinde taşıyıcılık tespit edilmedi. *mecA* genine sahip izolatların örnekleme yapıldığı hane, insan ve sığırlara göre dağılımı Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. *mecA* genine sahip izolatların örnekleme yapıldığı hane, insan ve sığırlara göre dağılımı

İzolat no	Hane	İnsan		Sığır	
		K	E	D	E
1	2	+			
2	2		+		
3	2	+			
4	2	+			
5	2			+	
6	2				+
7	4	+			
8	11		+		
9	11	+			
10	21	+			
11	25	+			
12	30			+	
13	33	+			
14	33	+			
15	33	+			
16	34		+		
Toplam		10 (%76,9)	3 (%23,1)	2 (%66,7)	1 (%33,3)

* K: Kadın E: Erkek D: Dişi



Şekil 3.1. *S. aureus* izolatlarında 16S rDNA ve *mecA* mPZR bulguları. M: 100 bp DNA ladder (Fermentas, Vilnius, Lithuania); +: pozitif kontrol (MRSA ATCC 33591); -: negatif kontrol (MSSA ATCC 25923); 1-3: *mecA* pozitif insan izolatları; 4,6,7: *mecA* negatif test izolatları; 5,8: *mecA* pozitif sığır izolatları

3.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Oksasilin tarama plaklarında 12 (%75) izolat metisiline fenotipik olarak dirençli bulundu. Disk difüzyon testinde oksasiline duyarlı 44 izolatın 8'i MRSA olarak belirlenirken, sefoksitine dirençli 16 izolatın tamamı *mecA* geni yönünden pozitif olarak saptandı. Kullanılan üç fenotipik testin sonuçlarının PZR ile karşılaştırılması Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Fenotipik üç testin PZR ile karşılaştırılması

PZR <i>mecA</i>	İzolat sayısı	OTP		ODD		SDD	
		R	S	R	S	R	S
Pozitif	16	12 (%75) ^a	4 (%25)	8 (%50)	8 (%50)	16 (%100)	0
Negatif	36	0	36 (%100) ^b	0	36 (%100)	0	36 (%100)

*OTP: Oksasilin tarama plağı, ODD: oksasilin disk difüzyon, SDD: Sefoksitin disk difüzyon, R: dirençli, S: duyarlı, a: Sensitivite, b: Spesifite

İnsanlardan sağlanan 13 MRSA izolatının tümünün sefoksitin ve penisilin G'ye karşı dirençli olduğu tespit edilirken, kloramfenikole karşı direnç belirlenmedi. İzolatlarda klindamisin (%46,1), kanamisin (%46,1), mupirosin (%46,1), eritromisin (%38,5), fusidik asit (%38,5), oksasilin (%38,5), tetrasiklin (%38,5) ve vankomisine (%38,5) karşı da yüksek direnç oranları belirlendi (Tablo 3.3).

Sığır nazal sıvı örneklerinden izole edilen 3 MRSA izolatında sefoksitin, klindamisin, eritromisin, fusidik asit, mupirosin, oksasilin, penisilin G, rifampisin, teikoplanin ve vankomisine karşı %100 direnç oranları elde edildi. İzolatlarda kloramfenikol ve neomisine karşı %33,3 oranlarında direnç tespit edilirken, siprofloksasin, gentamisin, kanamisin, tetrasiklin ve trimetoprim/sulfametoksazole karşı direnç belirlenmedi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. MRSA izolatlarında antibiyotik dirençliliği

MRSA (n=16)				
Antibiyotik	İnsan (n=13)		Sığır (n=3)	
	Direnç		Direnç	
	n	%	n	%
Sefoksitin	13	100	3	100
Kloramfenikol	-	0	1	33,3
Siprofloksasin	2	15,4	-	0
Klindamisin	6	46,1	3	100
Eritromisin	5	38,5	3	100
Fusidik asit	5	38,5	3	100
Gentamisin	4	30,8	-	0
Kanamisin	6	46,1	-	0
Mupirosin	6	46,1	3	100
Neomisin	2	15,4	1	33,3
Oksasilin	5	38,5	3	100
Penisilin G	13	100	3	100
Rifampisin	3	23,1	3	100
Teikoplanin	4	30,8	3	100
Tetrasiklin	5	38,5	-	0
Trimetoprim/sulfametoksazol	1	7,7	-	0
Vankomisin	5	38,5	-	100

4. TARTIŞMA

S. aureus, insan ve hayvanların deri, üst solunum sistemi, alt ürogenital sistem ve sindirim sistemi mukozalarında kommensal olarak bulunabilen ve *Staphylococcus* cinsi içerisinde yer alan en önemli türdür (Quinn ve ark., 2002; Akan, 2006; Casey ve ark., 2007). İzolatların öncelikli yerleşim alanları insanlarda burun mukozası, hayvanlarda deri ve burun mukozası olarak bilinmektedir (Kluytmans ve ark., 1997; Quinn ve ark., 2002; Casey ve ark., 2007; Leonard ve Markey, 2008). Etken, normal flora etkeni olarak bulunmasının yanı sıra, insan ve hayvanlarda başlıca piyojenik karakterli infeksiyonlar olmak üzere deri ve yumuşak doku infeksiyonları, solunum sistemi infeksiyonları, üriner ve genital sistem infeksiyonları ve besin zehirlenmelerinden en sık izole edilen patojendir (Ladhani ve ark., 1999; Quinn ve ark., 2002; Akan 2006; Leonard ve Markey, 2008).

S. aureus'un insanlarda en sık karşılaşılan ve infeksiyonların bulaştırılmasında temel teşkil eden kolonizasyon alanı burun ön mukozası olarak kabul edilmektedir (Kluytmans ve ark., 1997; Eiff ve ark., 2001; Kenner ve ark., 2003; Peacock, 2006; Casey ve ark., 2007; Ramana ve ark., 2009). Toplumdaki bireylerin yaklaşık %20'sinin en az bir *S. aureus* suşunu burunlarında devamlı olarak (persiste taşıyıcı), yaklaşık %60'ının ise aralıklı olarak (intermitent taşıyıcı) taşıdıkları bildirilmiştir (Kluytmans ve ark., 1997).

Toplumda sağlıklı bireylerde nazal *S. aureus* taşıyıcılığına yönelik yapılan araştırmalar, genellikle, okul öncesi ve okul dönemi çocuklar, sporcular, belli meslek gruplarındakiler gibi taşıyıcılık açısından risk faktörleri bulunduran bireyleri kapsamakta ve bu topluluklarda taşıyıcılık oranının %20 ile %35 arasında değiştiği bildirilmektedir (Bischoff ve ark., 2004; William ve ark., 2004; Mainous ve ark., 2006; Oguzkaya-Artan ve ark., 2008a). Genel insan populasyonlarında ise bu oranın, %20 ile %55 arasında değiştiği bilinmektedir (Kluytmans ve ark., 1997). İtalya'da *S. aureus*'un toplumdaki nazal taşıyıcılığına yönelik yapılan bir sörveyde, örneklenen 398 kişide taşıyıcılık oranı %25,9 olarak bulunmuştur (Zanelli ve ark., 2002). Benzer şekilde, Norveç'te 137'sini erkek, 211'ini kadınların oluşturduğu ve tesadüfi

örnekleme yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, nazal *S. aureus* izolasyon oranı %27 olarak belirlenmiştir (Skråmm ve ark., 2011). Choi ve ark. (2006), Malezya'da 346 sağlıklı yetişkinde yaptıkları bir çalışmada, nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranını %23,4 olarak bildirmişlerdir. Türkiye'de de diğer ülkelere benzer şekilde, hastane dışı populasyonlarda yapılan araştırmalarda nazal *S. aureus* taşıyıcılığına yönelik benzer sonuçlar elde edilmiştir (Ciftci ve ark., 2007; Ünal, 2007; Gülbandılar, 2009). Afyonkarahisar'da 4-6 yaşlı sağlıklı çocuklarda nazal *S. aureus* taşıyıcılığının araştırıldığı bir çalışmada, taşıyıcılık oranı %28,4 olarak bildirilmiştir (Ciftci ve ark., 2007). Gülbandılar (2009), Kütahya'da yaptığı bir çalışmada, örneklediği 3048 kişinin %7,1'inde nazal taşıyıcılık belirlediğini bildirmiştir. Ünal (2007), sığırlarla yakın temasta olan hayvan bakıcılarında nazal *S. aureus* taşıyıcılığını %31 olarak bulmuştur. Sunulan çalışmada, çalışmaya dahil ettiğimiz sığırlarla yakın temasta olan, son üç ay içerisinde antibiyotik kullanmamış, herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmamış, hastanede yatmamış ve kronik bir hastalığı bulunmayan toplam 150 gönüllü kişide nazal *S. aureus* taşıyıcılığı %29,3 (n=44) olarak belirlendi. Elde ettiğimiz bu sonuç, bu konuda yapılmış diğer araştırmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, sunulan çalışmada, nazal taşıyıcılık oranları kadınlarda %75 (n=33), erkeklerde ise %25 (n=11) olarak belirlendi. Kadınlardaki taşıyıcılık oranları erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bunun nedeninin, kadınların aile içi bireyler ve çevredeki bireyler ile erkeklere göre daha yakın temasta olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

S. aureus, insanlardakine benzer şekilde hayvanlarda da nazal mukoza ve nazofarinkste bulunabilen ve üst solunum sistemine kolonize olabilen bir etkidir (Quinn ve ark., 2002). Ruminantlarda nazal *S. aureus* taşıyıcılığına yönelik yapılan çeşitli çalışmalarda, prevalansın çalışılan hayvan türüne göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Vautor ve ark., 2005; Ünal, 2007; Seker ve ark., 2009; Şeker ve Yardımcı, 2010). Toplam 368 koyunda *S. aureus*'un nazal taşıyıcılık oranının belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada pozitiflik oranı %29 olarak bildirilmiştir (Vautor ve ark., 2005). Seksen sağlıklı manda yavrusunda nazal floranın araştırıldığı bir çalışmada, *S. aureus*'un %33,8'lik izolasyon oranına sahip olduğu belirtilmiştir (Şeker ve Yardımcı, 2010). Seker ve ark., (2009), sağlıklı

görünümlü sığırlarda nazal taşıyıcılık oranını %24,3 olarak bulmuşlardır. Kırıkkale’de yapılan bir başka çalışmada ise, örneklenen ineklerdeki taşıyıcılık oranı %3 olarak bildirilmiştir (Ünal, 2007). Bu çalışmada, örneklenen toplam 250 baş sığırdan nazal *S. aureus* taşıyıcılığı %3,2 (n=8) olarak belirlendi. İzolatların 5’i (%62,5) dişi, 3’ü (%37,5) erkek hayvanlardan sağlandı. Taşıyıcılığın cinsiyetler arasında farklılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

Dünyada en sık görülen infeksiyonlardan biri olan, özellikle de hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan MRSA, hafif cilt infeksiyonlarından, ciddi yara infeksiyonlarına ve bakteriyemiye kadar değişen genişlikte klinik tabloya neden olabilen, Stafilokokların patojen, humanoz ve zoonoz karaktere sahip bir tipidir (Seguin ve ark., 1999; Gosbell, 2002; Cohen ve Kurzrock, 2004; Wulf ve ark., 2006; Gould, 2007; Morgan, 2008). İlk bildirildiği 1961 yılından (Jevons, 1961), 1990’ların ortalarına kadar olan süreçte sadece nozokomiyal bir patojen olarak düşünülen MRSA’ların, 1990’ların sonlarında toplum içerisinde MRSA infeksiyonu için risk taşımayan bireylerde de ciddi morbidite ve mortaliteyle seyreden infeksiyonlara neden olmaları, bu etkenlerin epidemiyolojisinin yeniden gözden geçirilmesini sağlamıştır (Rubin ve ark., 1999; Salgado ve ark., 2003; Rankin ve ark., 2005; Boyle-Vavra ve Daum, 2007; David ve Daum, 2010). Bunun sonucunda, genetik orijin, epidemiyoloji, klinik semptomlar ve antibakteriyel direnç yönünden HK-MRSA’lardan farklı özelliklere sahip yeni MRSA’lar, toplumda kazanılmışlığı ifade eden TK-MRSA’lar olarak isimlendirilmiştir (CDC, 1999; Salgado ve ark., 2003; Deurenberg ve Stobberingh, 2008; David ve Daum, 2010).

TK-MRSA’ların insanlarda en öncelikli kolonizasyon alanı burun ön mukozası olarak bilinmektedir (Kluytmans ve ark., 1997; Mulligan ve ark., 1993; Slama ve ark., 2011). Toplumdaki bireylerde nazal MRSA taşıyıcılığına yönelik yapılan çalışmalarda, prevalansın coğrafik bölgelere ve örneklenen populasyonlara göre farklılık gösterdiği bildirilmektedir (Kazzaz ve ark., 2000; Shopsin ve ark., 2000; Creech ve ark., 2005; Choi ve ark., 2006; Demirpek, 2006; Gülbandılar, 2009). Creech ve ark. (2005), MRSA kolonizasyonu için herhangi bir risk faktörü taşımayan 182 sağlıklı çocukta, MRSA nazal taşıyıcılık oranını %9,2 olarak bildirmiştir. New

York'ta farklı yaş gruplarının oluşturduğu 500 kişilik bir örnekleme popülasyonunda ise, sadece bir kişide nazal taşıyıcılık belirlenmiştir (Shopsin ve ark., 2000). Benzer şekilde, Malezya'da 346 sağlıklı yetişkinde yapılan bir çalışmada, sadece bir kişide nazal MRSA taşıyıcılığı bildirilmiştir (Choi ve ark., 2006). Türkiye'de hastane kaynaklı *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci ve risk faktörü taşıyan bireylerde MRSA'nın nazal taşıyıcılık oranlarına yönelik fazla sayıda araştırma olmasına rağmen (Kurutepe ve ark., 2005; Akoğlu, 2007; Oğuzkaya ve ark., 2008b; Özdemir ve Şahin, 2009), TK-MRSA'nın epidemiyolojine yönelik çalışmaların sayısı oldukça azdır (Kazzaz ve ark., 2000; Demirpek, 2006; Gülbandılar, 2009). Demirpek (2006), toplumdaki genç erişkin erkek bireylerde MRSA'nın nazal taşıyıcılık prevalansını %1,3 olarak bildirmiştir. Benzer şekilde, Gülbandılar'ın (2009) toplumda MRSA taşıyıcılığını belirlemeye yönelik yapmış olduğu bir çalışmada, MRSA prevalansı %5,5 olarak bildirilmiştir. Sağlıklı bireylerde taşıyıcılığın araştırıldığı bir başka çalışmada, %15,4 oranında MRSA taşıyıcılığı tespit edilmiştir (Kazzaz ve ark., 2000). Bu çalışmada, insanlardan izole edilen 44 *S. aureus* suşunda 16S rDNA ve *mecA* genlerinin varlığı mPZR kullanılarak araştırıldı. Tüm izolatlarda 16S rDNA spesifik bantlar saptandı. Örneklenen 150 insandan 13'ünde (%8,7) MRSA taşıyıcılığı belirlendi. İzolat bazında ise, insanlardan sağlanan 44 *S. aureus* suşunda *mecA* geni varlığı %29,5 oranında tespit edildi. On üç izolatın 10'u (%79,5) kadınlardan, 3'ü (%23,1) ise erkeklerden sağlandı. Kadın ve erkekler arasında nazal MRSA taşıyıcılığı açısından önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Elde ettiğimiz bu sonuç, Türkiye'de toplumda nazal MRSA prevalansını araştırmaya yönelik diğer çalışmaların sonuçlarından farklılık gösterdi. Prevalansı araştırmaya yönelik bu çalışmalarda metisiline direncin sadece fenotipik yöntemler kullanılarak belirlendiği görülmektedir. Bu nedenle, elde ettiğimiz farklı taşıyıcılık oranının, metisilin direncini belirlemeye yönelik kullanılan yöntemlerin farklılığından kaynaklanabileceği düşünüldü.

MRSA, son yıllarda veteriner hekimliği alanını da ilgilendiren zoonotik patojen olarak önem kazanmaya başlamıştır (Manian, 2003; Rich ve ark., 2005; Leonard, 2006; Weese ve ark., 2006; Köck ve ark., 2009; van Duijkeren ve ark., 2010). Hayvanlarla birlikte yaşayan, yakın temas içerisinde olan bireyler ve veteriner

hekimler için bu hayvanların, MRSA'nın potansiyel rezervuarı olabileceği düşünülmekte ve son yıllarda hayvansal kaynaklı izolatların da araştırılmasına ağırlık verilmektedir (Kwon ve ark., 2005; Juhász-Kaszanyitzky ve ark., 2007; Köck ve ark., 2009; van Duijkeren ve ark., 2010). Hayvanlarda nazal MRSA taşıyıcılığına yönelik yapılan çalışmalarda, genellikle, at, domuz ve pet hayvanlarının insanlar için potansiyel tehlike yaratabileceği bildirilmiştir (Manian, 2003; Rich ve ark., 2005; Weese ve ark., 2006; Köck ve ark., 2009; van Duijkeren ve ark., 2010). Sığırlarda ise yapılan çalışmaların genellikle mastitislerden izole edilen *S. aureus* suşları üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir (Kwon ve ark., 2005; Juhász-Kaszanyitzky ve ark., 2007). Bu nedenle, bu hayvanlarda nazal taşıyıcılığa yönelik araştırma sayısı yok denecek kadar azdır (Huber ve ark., 2010; Alzohairy, 2011; Weese ve ark., 2011). Alzohairy (2011), farklı çiftlik hayvanlarında nazal taşıyıcılığı araştırdığı çalışmasında, sığırlardaki nazal MRSA taşıyıcılık oranını %15,5 olarak bulmuştur. İnsanlarla yakın temasta olan çiftlik hayvanlarında yapılan bir başka çalışmada, 400 sığırdaki %0,3 ve 300 buzağıda %1 oranlarında nazal MRSA taşıyıcılığı bildirilmiştir (Huber ve ark., 2010). Weese ve ark. (2011), mezbahada kesilen sığırlara ait 491 nazal sıvap örneğinin hiçbirinde MRSA izole edilmediğini bildirmiştir. Bu çalışmada, örneklenen 250 sığırdaki MRSA nazal taşıyıcılık oranı %1,2 olarak belirlendi. İzolat bazında değerlendirildiğinde, 8 *S. aureus* suşunun 3'ünde (%37,5) *mecA* geni saptandı. *mecA* genine sahip 3 izolatın 2'si (%66,7) dişi hayvanlardan, 1'i (%33,3) ise erkek hayvanlardan sağlandı. Dişi ve erkek hayvanlarda nazal taşıyıcılık açısından anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca, örneklemin yapıldığı 35 farklı haneden sadece ikisinde yetiştirilen sığırlarda nazal taşıyıcılık belirlenirken, bu hayvanlarla yakın temasta olan hane bireyleri ve hayvan sahiplerinde taşıyıcılık tespit edilmedi. Elde edilen bu düşük taşıyıcılık oranı ve taşıyıcı sığırlarla aynı ortamda bulunan insanlarda nazal MRSA taşıyıcılığının belirlenmemesi nedeniyle, sığırların, yakın temas halindeki insanlar için diğer hayvanlara oranla daha az tehlikeli olabileceği ve örneklenen insanlar ve hayvanlar arasında bulaşma olmadığı düşünüldü.

MRSA suşlarında görülen çoklu antibiyotik direnci, günümüzde MRSA infeksiyonlarının sağaltımına yönelik uygulamaların başarı oranını olumsuz yönde etkileyen en önemli nedenler arasındadır. Çünkü metisilin direnci, β -laktam grubu antibiyotiklere karşı direncin genel ifadesi olarak kabul edilmektedir (Witte, 1999; Pinho ve ark., 2001; Lowy, 2003). Bununla birlikte, HK-MRSA suşlarında çoklu antibiyotik direnci daha yaygın olmasına rağmen, TK-MRSA suşlarının genellikle β -laktam grubu antibiyotikler dışındakilere duyarlı oldukları bildirilmiştir (Fuda ve ark., 2005).

TK-MRSA izolatlarında antibiyotik dirençliliğinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda, izolatların elde edildiği ülkelerde yoğun olarak kullanılan antibiyotiklere karşı farklı direnç oranları bildirilmiştir (Kurutepe ve ark., 2007; Kilic ve ark., 2008; Niniou ve ark., 2008). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, TK-MRSA izolatlarında en yüksek direnç oranlarının penisilin G (%100), kanamisin (%77,5), fusidik asit (70,8) ve tetrasikline (%69,7) karşı bulunduğu belirtilmiştir (Niniou ve ark., 2008). Türkiye'de Kilic ve ark. (2008), nazal sıvı örneklerinden izole ettikleri MRSA izolatlarının tümünde penisilin G'ye karşı direnç belirlediklerini, trimetoprim/sulfametoksazol, klindamisin, eritromisin, kloramfenikol, gentamisin ve vankomisine karşı ise direnç tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Kurutepe ve ark. (2007), TK-MRSA izolatlarında en yüksek direnç oranının penisilin G'ye (%87,5) karşı olduğunu ve bu oranı tetrasiklin (%27,6), eritromisin (%21,4), rifampisin (%18,1), siprofloksasin (%17,5) ve klindamisine (%12,1) karşı belirlenen direnç oranlarının izlediğini bildirmişlerdir. Çıtak ve Karaçocuk'un (2004), yapmış olduğu bir çalışmada, TK-MRSA izolatlarında fusidik aside % 43,5, kloramfenikole % 71,7, siprofloksasine % 87, tetrasikline % 87, eritromisine % 91,7, gentamisine ise % 90,5 oranlarında direnç belirlenmiştir. Bu çalışmada, MRSA izolatlarının çeşitli antibiyotiklere dirençlerinin belirlenmesinde kullanılan Kirby-Bauer disk difüzyon testi sonuçlarına göre; insanlardan izole edilen 13 MRSA izolatının tümünün sefoksitin ve penisilin G'ye karşı dirençli olduğu tespit edilirken, kloramfenikole karşı direnç belirlenmedi. İzolatlarda klindamisin (%46,1), kanamisin (%46,1), mupirosin (%46,1), eritromisin (%38,5), fusidik asit (%38,5), oksasilin (%38,5), tetrasiklin (%38,5) ve vankomisine (%38,5) karşı da yüksek

direnç oranları belirlendi. Sunulan çalışmada, benzer çalışmalardan farklı oranlar elde edilmesinin, izolatların bölgesel farklılığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Burada dikkati çeken, MRSA infeksiyonlarının sağaltımında önerilen mupirosin, fusidik asit ve vankomisin gibi antibiyotiklere karşı da direnç tespit edilmesiydi. Bu antibiyotiklere karşı belirlenen dirençte, bu etken maddeleri içeren antibiyotiklere kolay ulaşım ile antibiyotiklerin sık ve kontrolsüz kullanımının etkili olabileceği düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda, hayvanlardan izole edilen MRSA türlerinde de test edilen antibiyotiklere karşı farklı direnç oranları bildirilmiştir (Lee, 2003; Alzohairy, 2011). Farklı çiftlik hayvanlarına ait nazal sıvı örneklerinden izole edilen MRSA'ların antibiyotik dirençliliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, 90 MRSA izolatı arasında en yüksek direnç oranlarının penisilin G (%100), oksasilin (%100), eritromisin (%84,4), gentamisin (%80) ve sefalotine (%77,8) karşı olduğu belirlenmiştir (Alzohairy, 2011). Lee (2003), farklı hayvan türlerinden izole edilen 15 MRSA suşunun tamamında penisilin G direnci, tamamına yakınında ise eritromisin, gentamisin, kanamisin, klindamisin ve sefoksitine karşı direnç bildirmiştir. Bu çalışmada, sığır nazal sıvı örneklerinden izole edilen 3 MRSA izolatının tümünde sefoksitin, klindamisin, eritromisin, fusidik asit, mupirosin, oksasilin, penisilin G, rifampisin, teikoplanin ve vankomisine karşı direnç tespit edildi. İzolatlarda kloramfenikol ve neomisine karşı direnç oranları ise %33,3 olarak belirlenirken, siprofloksasin, gentamisin, kanamisin, tetrasiklin ve trimetoprim/sulfametoksazole karşı direnç belirlenmedi. Ancak, elde edilen yüksek direnç oranlarının, izolat sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Günümüzde, metisilin direncinin fenotipik olarak belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden biri olan Kirby-Bauer disk difüzyon yönteminde, oksasilin diskinin tek başına kullanımının yeterli olmadığı kabul edilmektedir (Cauwelier ve ark., 2004; Swenson ve Tenover, 2005; Broekema ve ark., 2009; Hung ve ark., 2011). Sefalosporinlerden β -laktamaza fazlaca dayanıklı olan sefamisin türevi sefoksitin disk difüzyon testi sonuçlarının, oksasilin disk difüzyon testi sonuçlarına göre *mecA*'nın varlığıyla daha uyumlu sonuçlar vermesi, metisiline direncin tespitinde

oksasilinle birlikte sefoksitin de kullanılmasını gerektirmektedir (Cauwelier ve ark., 2004; Broekema ve ark., 2009; Tiwari ve ark., 2009). Cauwelier ve ark. (2004), *mecA* genine sahip *S. aureus* izolatlarında oksasilin ve sefoksitin diskleri ile yapılan difüzyon yönteminde testlerin sensitivite ve spesifite oranlarını sırasıyla %83,5 ve %91,7 olarak, spesifitelerini ise %100 olarak belirlemişlerdir. Benzer şekilde Broekema ve ark.'nın (2009) sefoksitin ile oksasilinin sensitivite ve spesifitelerini karşılaştırdığı bir çalışmada, sefoksitin sensitivitesi %97,3, spesifitesi ise %100 olarak belirlenmiş ve sefoksitin kolay değerlendirilmesi ve yüksek spesifitesi nedeniyle daha üstün olduğu vurgulanmıştır. Tiwari ve ark. (2009), *mecA* geni taşıdığı bilinen *S. aureus* izolatlarında sensitivite ve spesifite oranlarını, oksasilin tarama plak (OTP) yönteminde %87,9 ve %94,9, oksasilin disk difüzyon (ODD) testinde %77,3 ve %84,6, sefoksitin disk difüzyon (SDD) testinde ise %98,5 ve %100 olarak bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada, OTP, ODD ve SDD yöntemi olmak üzere kullanılan üç fenotipik yöntemin sonuçları, PZR bulguları ile karşılaştırıldı. Her üç fenotipik yöntemin de spesifiteleri %100 olarak belirlenirken, OTP, ODD ve SDD yöntemlerinin sensitivite oranları sırasıyla %75, %50 ve %100 olarak tespit edildi. Bu sonuçlara göre, MRSA izolatlarının PZR ile desteklenecek rutin teşhisinde sefoksitin diskinin tek başına ve daha güvenle kullanılabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, Afyonkarahisar'da ilk kez gerçekleştirilen bu çalışmada, insan ve insanlarla yakın temas halindeki sığırlarda moleküler teknikler kullanılarak MRSA'nın nazal taşıyıcılık oranları ve izole edilen MRSA izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı dirençlilik oranları araştırıldı. Örneklemenin yapıldığı 150 insan ve 250 sığırdaki MRSA nazal taşıyıcılık oranları sırasıyla %8,7 ve %1,2 olarak belirlendi. İnsanlar ve hayvanlardan izole edilen MRSA izolatlarının örneklemenin yapıldığı aynı hanelerden sağlanmamış olması, insanlar ve hayvanlar arasında bulaşmanın olmadığını düşündürdü. Ayrıca izolatlarda, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı yüksek oranda dirençlilik belirlendi. Özellikle insanlarda MRSA infeksiyonlarının sağaltımında kullanımı önerilen mupirosin, fusidik asit ve vankomisin gibi antibiyotiklere karşı belirlenen direnç oranları dikkat çekiciydi. MRSA'nın insan ve hayvanlardaki nazal taşıyıcılık oranları düşük düzeylerde bulunmasına rağmen, özellikle TK-MRSA infeksiyonları açısından hayvanların

potansiyel bir rezervuar olabilecekleri göz ardı edilmemeli ve Türkiye’de insan ve hayvan populasyonlarındaki MRSA epidemiyolojisine yönelik veri eksikliği, yapılacak diğer araştırmalarla giderilmeye çalışılmalıdır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Afyonkarahisar'da ilk kez gerçekleştirilen bu çalışmada, insan ve insanlarla yakın temas halindeki sığırlarda moleküler teknikler kullanılarak MRSA'nın nazal taşıyıcılık oranları ve izole edilen MRSA izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı dirençlilik oranları araştırıldı. Örnekleme yapıldığı 150 insan ve 250 sığırdaki MRSA nazal taşıyıcılık oranları sırasıyla %8,7 ve %1,2 olarak belirlendi. İnsanlar ve hayvanlardan izole edilen MRSA izolatlarının örnekleme yapıldığı aynı hanelerden sağlanmamış olması, insanlar ve hayvanlar arasında bulaşmanın olmadığını düşündürdü.

Çalışmada, izolatlardan DNA ekstraksiyonları DNA purifikasyon kiti ve kaynatma yöntemi olmak üzere iki farklı yöntem kullanılarak gerçekleştirildi. Uygulanan iki farklı yöntem sonrasında izolat sayısı ve orijinleri açısından farklılık görülmedi. Bu nedenle, MRSA'nın rutin teşhisinde kaynatma yöntemi uygulanabilirliği kolay, ekonomik ve kullanışlı bir yöntem olarak değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen izolatlarda, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı yüksek dirençlilik oranları belirlendi. Özellikle insanlarda MRSA infeksiyonlarının sağaltımında kullanımı önerilen mupirosin, fusidik asit ve vankomisin gibi antibiyotiklere karşı belirlenen direnç oranları dikkat çekiciydi. Bu antibiyotiklere karşı belirlenen dirençte, bu etken maddeleri içeren antibiyotiklere kolay ulaşım ile antibiyotiklerin sık ve kontrolsüz kullanımının etkili olabileceği düşünüldü.

Sunulan çalışmada, MRSA'nın insan ve hayvanlardaki nazal taşıyıcılık oranları düşük düzeylerde bulunmasına rağmen, özellikle TK-MRSA infeksiyonları açısından hayvanların potansiyel bir rezervuar olabilecekleri göz ardı edilmemeli ve Türkiye'de insan ve hayvan popülasyonlarındaki MRSA epidemiyolojisine yönelik veri eksikliği, yapılacak diğer araştırmalarla giderilmeye çalışılmalıdır.

ÖZET

Afyonkarahisar'da İnsan ve Hayvanlarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) Nazal Taşıyıcılığının Araştırılması

Sunulan çalışmada, Afyonkarahisar'da ilk kez insan ve insanlarla yakın temas halindeki sığırlarda moleküler teknikler kullanılarak metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) nazal taşıyıcılık oranları ve izole edilen MRSA izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı dirençlilik oranları araştırıldı. Örneklenen 150 insan (85 kadın, 65 erkek) ve 250 sığırdan (175 dişi, 75 erkek) MRSA nazal taşıyıcılık oranları sırasıyla %8,7 (n=13) ve %1,2 (n=3) olarak belirlendi. İnsanlar ve hayvanlardan izole edilen MRSA suşları örneklemenin yapıldığı aynı hanelerden sağlanmadı. Bu nedenle, insanlar ve hayvanlar arasında bulaşmanın olmadığı düşünüldü. İnsanlardan sağlanan 13 MRSA izolatının tümü sefoksitin ve penisilin G'ye karşı dirençliydi. İzolatlarda klindamisin (%46,1), kanamisin (%46,1), mupirosin (%46,1), eritromisin (%38,5), fusidik asit (%38,5), oksasilin (%38,5), tetrasiklin (%38,5) ve vankomisine (%38,5) karşı da yüksek direnç oranları belirlendi. Sığır nazal sıvı örneklerinden izole edilen 3 MRSA izolatının tamamında sefoksitin, klindamisin, eritromisin, fusidik asit, mupirosin, oksasilin, penisilin G, rifampisin, teikoplanin ve vankomisine karşı direnç tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Antibimikrobiyel direnç, insan, nazal MRSA taşıyıcılığı, sığır

SUMMARY

Investigation of Nasal Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Humans and Animals in Afyonkarahisar

In the present study, nasal carriage rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in human and cattle close contact with humans and the resistance rates of MRSA isolates against to various antibiotics were investigated by using molecular techniques for the first time in Afyonkarahisar. The nasal carriage rates of MRSA in sampled 150 humans (85 women, 65 men) and 250 cattle (175 female, 75 male) were determined as 8.7% (n=13) and 1.2% (n=3), respectively. MRSA strains isolated from humans and animals were not supplied from sampled same household. Therefore, it was considered that transmission was not been between humans and animals. All of 13 MRSA isolates obtained from humans were resistant against to cefoxitin and penicillin G. High resistance rates were determined against to clindamycin (46.1%), kanamycin (46.1%), mupirocin (46.1%), erythromycin (38.5%), fusidic acid (38.5%), oxacillin (38.5%), tetracycline (38.5%) and vancomycin (38.5%) in isolates, too. The resistance against to cefoxitin, clindamycin, erythromycin, fusidic acid, mupirocin, oxacillin, penicillin G, rifampicin, teicoplanin and vancomycin were determined in all of 3 MRSA isolates isolated from cattle nasal swab samples.

Key Words: Antimicrobial resistance, cattle, human, nasal MRSA carriage

KAYNAKLAR

- ABBOTT, Y., LEONARD, F.C., MARKEY, B.K. (2006). The prevalence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and colonization in companion animals in Ireland. Proceedings of the 60th Annual Conference of the Association of Veterinary Teachers and Research Workers, Scarborough.
- AKAN, M. (2006). *Staphylococcus* İnfeksiyonları. AYDIN, N., PARACIKOĞLU, J. (Eds.) Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar). Ankara, İlke-Emek Yayınları. S: 5-13.
- AKOĞLU, H. (2007). Hacettepe Üniversitesi erişkin hastanesinde 2004-2005 yıllarında hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının (MRSA) moleküler tiplendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
- ALBRICH, W.C., HARBARTH, S. (2008). Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect. Dis.*, **8**: 289-301.
- ALTEMEIER, W.A., LEWIS, S., BRACKETT, K. (1981). The Versatile *Staphylococcus*. In: MACDONALD, A., SMITH, G. (Eds.). The Staphylococci. Proceedings of the Alexander Ogston Centennial Conference. Aberdeen University Press, 125-148.
- ALY, R., SHINEFIELD, H. R., LITZ, C., MAIBACH, H. I. (1980). Role of teichoic acid in the binding of *Staphylococcus aureus* to nasal epithelial cells. *J. Infect. Dis.*, **141**: 463-465.
- ALZOHAIERY, M.A. (2011). Colonization and antibiotic susceptibility pattern of methicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) among farm animals in Saudi Arabia. *J. Bacteriol. Res.*, **3**: 63-68.
- ANDERSON, M.E.C., WEESE, J.S. (2006). Review of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in horses. *Medicine II*, **52**: 300-304.
- ANDERSON, M., LEFEBVRE, S., RANKIN, S., ACETO, H., MORLEY, P., CARON, J., WELSH, R., HOLBROOK, T., MOORE, B., TAYLOR, D., WEESE, J. (2009). Retrospective multicentre study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 115 horses. *Equine Vet. J.*, **41**: 401-405.
- ANDREOLETTI, O., BUDKA, H., BUNCIC, S., COLIN, P., COLLINS, J.D., DE KOEIJER, A., GRIFFIN, J., HAVELAAR, A., HOPE, J., KLEIN, G., KRUSE, H., MAGNINO, S., ANTONIO, LOPEZ M., MCLAUCHLIN, J., NGUYEN-THE, C., NOECKLER, K., NOERRUNG, B., MARADONA, M.P., ROBERTS, T., VAGSHOLM, I., VANOPDENBOSCH E. (2009). Assessment of the Public Health significance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods. *EFSA J.*, **993**: 1- 73.
- ANDREWS, J. (2009). British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). Methods for antimicrobial susceptibility testing. *Version 8 January 2009*, 1- 81.
- ANON (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Guidance for nursing staff*, 1-20.
- ANZAI, T., KAMADA, M., KANEMARU, T., SUGITA, S., SHIMIZU, A., HIGUCHI, T. (1996). Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from mares with metritis and its zooeidemiology. *J. Equine Sci.*, **7**: 7-11.
- ARCHER, G.L. (1998). *Staphylococcus aureus*: a well-armed pathogen. *Clin. Infect. Dis.*, **26**: 1179-1181.

- ARMSTRONG-ESTHER, C. A., SMITH, J.E. (1976). Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Ann. Hum. Biol.*, **3**: 221–227.
- ASENSIO, A., GUERRERO, A., QUEREDA, C., LIZAN, M., MARTINEZ-FERRER, M. (1996). Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, **17**: 20–28.
- BANNERMAN, T.L. (2003). *Staphylococcus, Micrococcus, and Other Catalase-Positive Cocci That Grow Aerobically* In *Manual of Clinical Microbiology*. Ed. MURRAY P.R., BARON E.J., JORGENSEN J.H., PFALLER M.A., YOLKEN R.H., 8rd ed, ASM Press, Washington, U.S.A. p: 384–404.
- BAPTISTE, K.E., WILLIAMS, K., WILLIAMS, N.J., WATTRET, A., CLEGG, P.D., DAWSON, S., CORKILL, J.E., O'NEILL, T., HART, C.A. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococci* in Companion Animals. *Emerg. Infect. Dis.*, **11**: 1942–1944.
- BARRETT, F.F., MCGEHEE, R.F., FINLAND, M. (1968). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital: bacteriologic and epidemiologic observations. *N. Engl. J. Med.*, **279**: 441–448.
- BEAM, J.W., BUCKLEY, B. (2006). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence and risk factors. *J. Athl. Train.*, **41**: 337–340.
- BECKER, A., FORSTER, D.H., KNIEHL, E. (2002). Oxacillin resistance screening agar base for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, **40**: 4400–4401.
- BELL, J.M., TURNIDGE, J.D. (2002). High prevalence of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitalized patients in Asia-Pacific and South Africa: results from SENTRY antimicrobial surveillance program, 1998–1999. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **46**: 879–881.
- BERGER-BACHI, B., ROHRER, S. (2002). Factor influencing methicillin resistance in staphylococci. *Arch. Microbiol.*, **178**: 165–171.
- BHAKDI, S., TRANUM-JENSEN, J. (1991). Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol. Rev.*, **55**: 733–751.
- BIGNARDI, G.E., WOODFORD, N., CHAPMAN, A., JOHNSON, A.P., SPELLER, D.C. (1996). Detection of the *mec-A* gene and phenotypic detection of resistance in *Staphylococcus aureus* isolates with borderline or low-level methicillin resistance. *J. Antimicrob. Chemother.*, **37**: 53–63.
- BISCHOFF, W.E., WALLIS, M.L., TUCKER, K.B., REBOUSSIN, B.A., SHERETZ, R.J. (2004). *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a student community: prevalence, clonal relationships and risk factors. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, **25**: 485–491.
- BISPING, W., AMTSBERG, G. (1988). Colour atlas for the diagnosis of bacterial pathogens in animals. Paul Parey Scientific Publishers, Hamburg, Germany.
- BLANC, D.S., WENGER, A., BILLE, J. (2003). Evaluation of a novel medium for screening specimens from hospitalized patients to detect methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, **41**: 3499–3502.
- BOLYARD, E.A., TABLAN, O.C., WILLIAMS, W.W., PEARSON, M.L., SHAPIRO, C.N., DEITCHMAN, S.D. (1998). Guideline for infection control in health care personnel, 1998, *Am. J. Infect. Control.*, **26**: 316–317.
- BOYCE, J.M., CAUSEY, W.A. (1982). Increasing occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States. *Infect. Control.*, **3**: 377–383.
- BOYLE-VAVRA, S., DAUM, R.S. (2007). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantone-Valentine leukocidin. *Lab. Invest.*, **87**: 3–9.

- BOZKURT, H., BAYRAM, Y., GÜDÜCÜOĞLU, H., BERKTAŞ, M. (2007). Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi personelinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ile metisiline direnç oranlarının araştırılması. *Van Tıp Derg.*, **14**: 52- 56.
- BROEKEMA, N.M., VAN, T.T., MONSON, T.A., MARSHALL, S.A., WARSHAUER, D.M. (2009). Comparison of cefoxitin and oxacillin disk diffusion methods for detection of *mecA*-mediated resistance in *Staphylococcus aureus* in a large-scale study. *J. Clin. Microbiol.*, **47**: 217-219.
- BUFETE, S.D.M., KOH, T.H., HSU, L.Y., OGDEN, B.E., GOH, A.L.H., CHOW, P.K.H. (2007). Investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs used for research. *J. Med. Microbiol.*, **56**: 1107- 1109.
- CAMPBELL, K.M., VAUGHN, A.F., RUSSELL, K.L., SMITH, B., JIMENEZ, D.L., BARROZO, C.P., MINARCIK, J.R., CRUM, N.F., RYAN, M.A. (2004). Risk factors for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in an outbreak of disease among military trains in San Diego, California, in 2002. *J. Clin. Microbiol.*, **42**: 4050-4053.
- CASEY, A.L., LAMBERT, P.A., ELLIOTT, T.S.J. (2007). Staphylococci. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **3**: 23-32.
- CAUWELIER, B., GORDTS, B., DESCHEEMAECER, P., van LANDUYT, H. (2004). Evaluation of disk diffusion method with cefoxitin (30 µg) for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **23**: 389-392.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (1997). *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility-United States. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **46**: 765-766.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (1999). Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **48**: 707-710.
- CHAMBERS, H.F. (1997). Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.*, **10**: 781-791.
- CHAMBERS, H.F. (2001). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg. Infect. Dis.*, **7**: 178-182.
- CHOI, C.S., YIN, C.S., BAKAR, A.A., SAKEWI, Z., NAING, N.N., JAMAL, F., OTHMAN, N. (2006) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among healthy adults. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, **39**: 458-464.
- CIFTCI, I.H., KOKEN, R., BUKULMEZ, A., OZDEMIR, M., SAFAK, B., CETINKAYA, Z. (2007). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in 4-6 age groups in healthy children in Afyonkarahisar, Turkey. *Acta Paediatr.*, **96**: 1043-1046.
- COELLO, R., GLYNN, J.R., GASPAR, C., PICAZO, J.J., FERERES, J. (1997). Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J. Hosp. Infect.*, **37**: 39-46.
- COHEN, P.R., KURZROCK, R. (2004). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: an emerging clinical problem. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **50**: 277- 80.
- COHN, L.A., MIDDLETON, J.R. (2010). A veterinary perspective on methicillin-resistant staphylococci. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*, **20**: 31-45.
- CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) 2007. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. CLSI M100-S17. Wayne, PA.
- COREY, G.R. (2008). Community-acquired MRSA: a virulent pathogen. *Nation. Found. Infect. Dis.*, **9**: 1-6.

- COUPPIE, P., CRIBIER, B., PRE'VOST, G., GROSSHANS, E., PIE'MONT, Y. (1994). Leucocidin from *Staphylococcus aureus* and cutaneous infections: an epidemiological study. *Arch. Dermatol.* **130**: 1208-1209.
- CREECH, C.B. II, KERNODLE, D.S., ALSENTZER, A., WILSON C., EDWARDS K.M. (2005). Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **24**: 617-621.
- CUNHA, B.A. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. *Clin. Microbiol. Infect.*, **11**: 33-42.
- ÇITAK, S., KARAÇOCUK, E. (2004). Hastane ve toplum kaynaklı metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. *C.Ü. Tıp Fak. Derg.*, **26**
- DAVID, M.Z., DAUM, R.S. (2010). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin. Microbiol. Rev.*, **23**: 616-687.
- de BOER, E., ZWARTKRUIS-NAHUIS, J.T., WIT, B., HUIJSDENS, X., de NEELING, A., BOSCH, T., VAN OOSTEROM, R.A., VILA, A., HEUVELINK, A.E. (2009). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int. J. Food. Microbiol.*, **134**: 52-56.
- de JONGE, B.L., TOMASZ, A. (1993). Abnormal peptidoglycan produced in a methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* grown in the presence of methicillin: functional role for penicillin-binding protein 2A in cell wall synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**: 342-346.
- de LENCASTRE, H., Sa FIGUEIREDO, A.M., URBAN, C., RAHAL, J., TOMASZ, A. (1991). Multiple mechanisms of methicillin resistance and improved methods for detection in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **35**: 632-639.
- de LENCASTRE, H., de JONGE, B.L., MATTHEWS, P.R., TOMASZ, A. (1994). Molecular aspects of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **33**: 7-24.
- DEMİRPEK, U. (2006). Toplumda genç erişkin yaş grubu erkek bireylerde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı prevalansının saptanması ve moleküler tip tayini. Uzmanlık tezi, İstanbul.
- DEURENBERG, R.H., STOBBERINGH, E.E. (2008). The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect. Genet. Evol.*, **8**: 747-763.
- DEVRIESE, L.A., VANDAMME, L.R., FAMEREE, L. (1972). Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. *Zbl. Vet. Med. B.*, **19**: 598-605.
- DEWAELE, I., DE MAN, I., STAEL, A., DELPUTTE, P., BUTAYE, P., VLAEMYNCK, G., HERMAN, L., HEYNDRIKX, M., RASSCHAERT, G. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Belgian pig farms. American Society for Microbiology (ASM) Conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens, Copenhagen.
- DIEKEMA, D.J., PFALLER, M.A., SCHMITZ, F.J., SMAYEVSKY, J., BELL, J., JONES, R.N., BEACH, M. (2001). Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected 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**: 114-132.
- DINGES, M., ORWIN, P.M., SCHLIEVERT, P.M. (2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol. Rev.*, **13**: 16-34.
- EHRENKRANZ, N.J. (1966). Nasal rejection of experimentally inoculated *S. aureus*: evidence for an immune reaction in man. *J. Immunol.*, **96**: 509-517.

- ELIFF, C.V., BECKER, K., MACHKA, K., STAMMER, H., PETERS, G. (2001). Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N. Engl. J. Med.*, **344**: 11-16.
- ELLIS, M.W., HOSPENTHAL, D.R., DOOLEY, D.P., GRAY, P.J., MURRAY, C.K. (2004). Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin. Infect. Dis.*, **39**: 971-979.
- ENRIGHT, M.C., ROBINSON, D.A., RANDLE, G., FEIL, E.J., GRUNDMANN, H., SPRATT, B.G. (2002). The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **99**: 7687-7692.
- FAINSTEIN, V., MUSER, D. M., CATE, T. R. (1980). Bacterial adherence to pharyngeal cells during viral infection. *J. Infect. Dis.* **141**: 172-176.
- FAIRES, M., TATER, K., WEESE, J.S. (2009). An investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in people and pets in the same household with an infected person or infected pet. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **235**: 540.
- FEY, P. D., SAID-SALIM, B., RUPP, M.E., HINRICHS, S.H., BOXRUD, D.J., DAVIS, C.C., KREISWIRTH, B.N., SCHLIEVERT, P.M. (2003). Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**: 196-203.
- FOSTER, T. (2003) *Staphylococcus*. Erişim adresi: [<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch012>] Erişim tarihi: 02.02.2011.
- FOSTER, T.J., HOOK, M. (1998). Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.*, **6**: 484-488.
- FUDA, C.C.S., FISHER, J.F., MOBASHERY, S. (2005). β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: the adaptive resistance of a plastic genome. *Cell. Mol. Life Sci.*, **62**: 2617-2633.
- GHUYSEN, J.M. (1994). Molecular structures of penicillin-binding proteins and betalactamases. *Trends Microbiol.*, **2**: 372-80.
- GIVNEY, R., VICKERY, A., HOLLIDAY, A., PEGLER, M., BENN, R. (1998). Evolution of an endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* population in an Australian hospital from 1967 to 1996. *J. Clin. Microbiol.*, **36**: 552-556.
- GOULD, I.M. (2007). MRSA bacteraemia. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **30** Suppl 1, 66-70.
- GORAK, E., YAMADA, S., BROWN, J. (1999). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin. Infect. Dis.*, **29**: 797-800.
- GORDON, R.J., LOWY, F.D. (2008). Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin. Infect. Dis.*, **46**: 350-359.
- GOSBELL, I.B. (2002) The significance of MRSA and VRE in chronic wounds. *Prim. Intent.*, **10**: 15-19.
- GÜL, M., ÇIRAGİL, P., ARAL, M. (2004). Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane personeline burun ve el *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. *ANKEM Derg.*, **18**: 36- 39.
- GÜLBANDILAR, A. (2009). Kütahya yöresindeki burun mukozasındaki *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. *Dumlupınar Üniv. Fen Bil. Derg.*, **18**: 1-6.

- GRAFFUNDER, E.M., VENEZIA, R.A. (2002). Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J. Antimicrob. Chemother.*, **49**: 999-1005.
- GRAVELAND, H., van DUIJKEREN, E., van NES, A., SCHOORMANS, A., BROEKHUIZEN-STINS, M., OOSTING-van SCHOTHORST, I., HEEDERIK, D., WAGENAAR, J.A. (2009). Evaluation of isolation procedures and chromogenic agar media for the detection of MRSA in nasal swabs from pigs and veal calves. *Vet. Microbiol.*, **139**: 121-125.
- GRIFFETH, G.C., MORRIS, D.O., ABRAHAM, J.L., SHOFR, F.S., RANKIN, S.C. (2008). Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* in dogs with healthy and inflamed skin. *Vet. Dermatol.*, **19**: 142-149.
- GRUNDMANN, H., AIRES-DE-SOUSA, M., BOYCE, J., TIEMERSMA, E. (2006). Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet.*, **368**: 874-885.
- GUIGNARD, B., ENTENZA, J.M., MOREILLON, P. (2005). Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **5**: 479-489.
- HALEY, C.C., MITTAL, D., LAVIOLETTE, A., JANNAPUREDDY, S., PARVEZ, N., HALEY, R.W. (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. *J. Clin. Microbiol.*, **45**: 3031-3038.
- HARRIS, L.G., FOSTER, S.J., RICHARDS, R.G. (2002). An introduction to *Staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *S. aureus* adhesins in relation to adhesion to biomaterials: review. *Eur. Cell. Mater.*, **4**: 39-60.
- HARTMAN, B.J., TOMASZ, A. (1984). Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.*, **158**: 513-6.
- HAWKEY, P.M. (2008). The growing burden of antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.*, **62**: 1-9.
- 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**: 135-146.
- HIRAMATSU, K., CUI, L., KURODA, M., ITO, T. (2001). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.*, **9**: 486-493.
- HIRAMATSU, K., KATAYAMA, Y., YUZAWA, H., ITO, T. (2002). Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Med. Microbiol.*, **292**: 67-74.
- HOEKSMAN, A., WINKLER, K.C. (1963). The normal flora in the nose in twins. *Acta Leiden.*, **32**: 123-133.
- HOLTH, J.G., KRIEG, N.R., SNEATH, P.H.A., STALEY, J.T., WILLIAMS, S.T. (2000). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- HUBER, H., KOLLER, S., GIEZENDANNER, N., STEPHAN, R., ZWEIFEL, C. (2010). Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans in contact with farm animals, in livestock, and in food of animal origin, Switzerland, 2009. *Euro Surveill.*, **15**: 1-4.
- HUNG, K.H., YAN, J.J., LU, Y.C., CHEN, H.M., WU, J.J. (2011). Evaluation of discrepancies between oxacillin and cefoxitin disk susceptibility for detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **30**: 1181-1184.

- HUSSAIN, F., BOYLE-VAVRA, S., DAUM, R. (2001). Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **20**: 763–767.
- HYNES, W.L., WALTON, S.L. (2000). Hyaluronidases of Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.*, **183**: 201–207.
- JACOBS, S. I., WILLIAMSON, G. M., WILLIS, A. T. (1961). Nasal abnormality and the carrier rate of *S. aureus*. *J. Clin. Pathol.*, **14**: 519–521.
- JACOBY, G.A., ARCHER, G.L. (1991). New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, *N. Eng. J. Med.*, **324**: 601–612.
- JANSEN, W.T., BEITSMA, M.M., KOEMAN, C.J., van WAMEL, W.J., VERHOEF, J., FLUIT, A.C. (2006). Novel mobile variants of staphylococcal cassette chromosome *mec* in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**: 2072–2078.
- JARVIS, W.R., SCHLOSSER J., CHINN, R.Y., TWEETEN S., JACKSON, M. (2007). National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at US health care facilities, 2006. *Am. J. Infect. Control.*, **35**: 631–637.
- JEVONS, M.P. (1961). Celbenin-resistant staphylococci. *BMJ.*, 124–125.
- JONES, T., KELLUM, M., PORTER, S., BELL, M., SCHAFFNER, W. (2002). An outbreak of community-acquired foodborne illness caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg. Infect. Dis.*, **8**: 82–84.
- JUHÁSZ-KASZANYITZKY, E., JÁNOSI, S., SOMOGYI, P., DÁN, A., VAN DER GRAAF-VAN BLOOIS, L., VAN DUIJKEREN, E., WAGENAAR, J. (2007). MRSA transmission between cows and humans. *Emerg. Infect. Dis.*, **13**: 630–632.
- KAMPEN, A. H., TOLLERSRUD, T., LUND, A. (2005). *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharide types 5 and 8 reduce killing by bovine neutrophils in vitro. *Infect. Immun.*, **73**: 1578–1583.
- KAPUAĞASI, A., AĞALAR, C., DİRİ, C., APAYDIN, N., TÜRKYILMAZ, R. (1997). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Stafilokok suşlarının antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Ankara Üniv. Tıp Fak. Mec.*, **50**: 105–108.
- KAYABA, H., KODAMA, K., TAMURA, H., FUJIWARA, Y. (1997). The spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural community: will it become a common microorganism colonizing among the general population? *Jpn. J. Surg.*, **27**: 217–219.
- KAZAZ, S., KALKAN, A., PEKMEZCİ, D.U., KILIÇ, S.S. (2000). Sağlıklı kişilerin burun ve boğazlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci. *İnfeksiyon Derg.*, **14**: 81–86.
- KENNER, J., O'CONNOR, T., PIANTANIDA, N., FISHBAIN, J., EBERLY, B., VISCOUNT, H., UYEHARA, C. and HOSPENTHAL, D. (2003). Rates of carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **24**: 439–444.
- KILIC, A., MERT GURKAN, SENSES, Z., BEDIR, O., AYDOGAN, H., BASUSTA OGLU, A.C., APPELBAUM, P.C. (2008). Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal isolates from Turkey. *Anton Leeuw.*, **94**: 615–619.
- KLAKUS, J., VAUGHAN, N.L., BOSWELL, T.C. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination of hospital curtains. *J. Hosp. Infect.*, **68**: 189–190.

- KLEVENS, R.M., EDWARDS, J.R., TENOVER, F.C., MCDONALD, L.C., HORAN, T., GAYNES, R. (2006). Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin. Infect. Dis.*, **42**: 389-391.
- KLUYTMANS, J., VAN LEEUWEN, W., GOESSENS, W., HOLLIS, R., MESSER, S., HERWALDT, L., BRUINING, H., HECK, M., ROST, J., VAN LEEUWEN, N. (1995). Food-initiated outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* analyzed by pheno- and genotyping. *J. Clin. Microbiol.*, **33**: 1121-1128.
- KLUYTMANS, J., BELKUM, A.V., VERBRUGH, H. (1997). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin. Microbiol. Rev.*, **10**: 505-520.
- LOCK, R., HARLIZIUS, J., BRESSAN, N., LAERBERG, R., WIELER, L.H., WITTE, W., DEURENBERG, R.H., VOSS, A., BECKER, K., FRIEDRICH, A.W. (2009). Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **28**: 1375-1382.
- CRAUSE, M., CAVACO, L. (2009). Laboratory protocols MRSA training course isolation of MRSA from dust samples. DTU National Food Institute, 2nd Ed. March 2009, 1-10.
- UEHNERT, M.J., HILL, H.A., KUPRONIS, B.A., TOKARS, J.I., SOLOMON, S.L., JERNIGAN, D.B. (2005). Methicillin-resistant-*Staphylococcus aureus* hospitalizations, United States. *Emerg. Infect. Dis.*, **11**: 868-872.
- URUTEPE, S., GAZİ, H., SÜRÜCÜOĞLU, S., AKTAŞ, E., ÖZBAKKALOĞLU, B. (2005). Klinik ve pre-klinik hastane personeline metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı oranları. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.*, **35**: 178- 182.
- URUTEPE, S., SÜRÜCÜOĞLU, S., GAZİ, H., TEKER, A., ÖZBAKKALOĞLU, B. (2007). Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *İnfeksiyon Derg.*, **21**: 187-191.
- WON, N.H., PARK, K.T., MOON, J.S., JUNG, W.K., KIM, S.H., KIM, J.M., HONG, S.K., KOO, H.C., JOO, Y.S., PARK, Y.H. (2005). Staphylococcal cassette chromosome MEC (SCCMEC) characterization and molecular analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and novel SCCMEC subtype IVG isolated from bovine milk in Korea. *J. Antimicrob. Chemother.*, **56**: 624-632.
- ADHANI, S., JOANNOU, C.L., LOCHRIE, D.P., EVANS, R.W., POSTON, S.M. (1999). Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded-skin syndrome. *Clin. Microbiol. Rev.*, **12**: 224-242.
- LEE, J.H. (2003). Methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Appl. Environ. Microbiol.*, **69**: 6489-6494.
- LEE, J.H., JEONG, J.M., PARK, Y.H., CHOI, S.S., KIM, Y.H., CHAE, J.S., MOON, J.S., PARK, H., KIM, S., EO, S.K. (2004). Evaluation of the Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) screen latex agglutination test for detection of MRSA of animal origin. *J. Clin. Microbiol.*, **42**: 2780-2782.
- LEONARD, F. (2006). MRSA in domestic animals-an update. *Ir. Vet. J.*, **59**: 90-94.
- LEONARD, F.C., MARKEY, B.K. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: A review. *Vet. J.*, **175**: 27-36.
- LEWIS, H.C., MØLBAK, K., REESE, C., AARESTRUP, F.M., SELCHAU, M., SØRUM, M., SKOV, R.L. (2008). Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cc398 infections in humans, Denmark. *Emerg. Infect. Dis.*, **14**: 1383-1389.

- LIGHT, I.J., SUTHERLAND, J.M., COCHRAN, M.L., SUTORIUS, J. (1968). Ecologic relation between *S. aureus* and *Pseudomonas* in a nursery population. Another example of bacterial interference. *N. Engl. J. Med.* **278**: 1243–1247.
- LIN, J., YEH, K.S., LIU, H.T., LIN, J.H. (2009). *Staphylococcus aureus* isolated from pork and chicken carcasses in Taiwan: Prevalence and antimicrobial susceptibility. *J. Food Prot.*, **72**: 608-611.
- LINDSAY, J. A., RUZIN A., ROSS H. F., KUREPINA, N., NOVICK, R. P. (1998). The gene for toxic shock toxin is carried by a family of mobile pathogenicity islands in *Staphylococcus aureus*. *Mol. Microbiol.*, **29**: 527–543.
- LIU, G.Y. (2009). Molecular pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infection. *Pediatr. Res.*, **65**: 71-77.
- LO, W., WANG, C. (2011). Panton-Valentine Leukocidin in the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Pediatr. Neonatol.*, **52**: 59-65.
- LOUIE, L., SOARES, D., MEANEY, H., VEARNCOMBE, M., SIMOR, A.E. (2006). Evaluation of a new chromogenic medium, MRSA *select*, for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, **44**: 4561-4563.
- LOWY, F.D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.*, **339**: 520-532.
- LOWY, F.D. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Invest.*, **111**: 1265-1273.
- LOZANO, C., LÓPEZ, M., GÓMEZ-SANZ, E., RUIZ-LARREA, F., TORRES, C., ZARAZAGA, M. (2009). Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in food samples of animal origin in Spain. *J. Antimicrob. Chemother.*, **64**: 1325-1326.
- LU, P.L., TSAI, J.C., CHIU, Y.W., CHANG, F.Y., CHEN, Y.W., HSIAO, C.F., SIU, L.K. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **23**: 1659-1665.
- MAINOUS, A.G., HUESTON, W.J., EVERETT, C.J., DIAZ, V.A. (2006). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in the United States, 2001-2002. *Ann. Fam. Med.*, **4**: 132-137.
- MANIAN, F.A. (2003). Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts. *Clin. Infect. Dis.*, **36**: 26- 28.
- MARTINS, A., MARIA de LOURDES, R.S.C. (2007). Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative Staphylococci: epidemiological and molecular aspects. *Microbiol. Immunol.*, **51**: 787-795.
- MATHEWS, W.C., CAPERNA, J.C., BARBER, R.E., TORRIANI, F.J., MILLER, L.G., MAY, S., MCCUTCHAN, J.A. (2005). Incidence of and risk factors for clinically significant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cohort of HIV-infected adults. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **40**: 155-160.
- MENZIES, B.E. (2003). The role of fibronectin binding proteins in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **16**: 225–229.
- McDOUGAL, L., THORNSBERRY, C. (1986). The role of β -lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase resistant penicillins and cephalosporins. *J. Clin. Microbiol.*, **23**: 832-839.

- MONTANARI, M.P., TONIN, E., BIAVASCO, F., VARALDO, P.E. (1990). Further characterization of borderline methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and analysis of penicillin-binding proteins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **34**: 911-913.
- MOORE, P.C.L., LINDSAY, J.A. (2002). Molecular characterisation of the dominant UK methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains, EMRSA- 15 and EMRSA- 16. *J. Med. Microbiol.*, **51**: 516- 521.
- MORGAN, M. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *J. Antimicrob. Chemother.*, **62**: 1181-1187.
- MULLIGAN, M.E., MURRAY, K.A., STANDIFORD, H.C., JOHN, J.F., KAUFFMAN, C.A., YU, V.L. (1993). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am. J. Med.*, **94**: 313-328.
- MURAKAMI, K., MINAMIDE, W., WADA, K., NAKAMURA, E., TECAOKA, H., WATANABE, S. (1990). Identification of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a clinical microbiology laboratory. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**: 1720-1724.
- NOGUCHI, N., NAKAMINAMI, H., NISHIJIMA, S., KUROKAWA, I., SO, H., SASATSU, M. (2006). Antimicrobial agent of susceptibilities and antiseptic resistance gene distribution among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from patients with impetigo and Staphylococcal scalded skin syndrome. *J. Clin. Microbiol.*, **44**: 2119-2125.
- NAIMI, T.S., LEDELL, K.H., BOXRUD, D.J., GROOM, A.V., STEWARD, C.D., JOHNSON, S.K., BESSER, J.M., O'BOYLE, C., DANILA, R.N., CHEEK, J.E., OSTERHOLM, M.T., MOORE, K.A., SMITH, K.E. (2001). Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. *Clin. Infect. Dis.*, **33**: 990-996.
- NGUYEN, D.M., MASCOLA, L., BANCROFT, E. (2005). Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team, *Emerg. Infect. Dis.*, **11**: 526-532.
- NIINIOU, I., VOURLI, S., LEBESSI, E., FOUSTOUKOU, M., VATOPOULOS, A., PASPARAKIS, D.G., KAFETZIS, D.A., TSOLIA, M.N. (2008). Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children in central Greece. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **27**: 831-837.
- OGUZKAYA, A.M., BAYKAN, Z., ARTAN, C. (2008a). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy preschool children. *Jpn. J. Infect. Dis.*, **61**: 70-72.
- OGUZKAYA, A.M., GÜLGÜN, M., BAYKAN, Z., TOK, D. (2008b). Hastane çalışanlarında *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. *İnfeksiyon Derg.*, **22**: 87- 90.
- OIE, S., HOSOKAWA, I., KAMIYA, A. (2002). Contamination of room door handles by methicillin-sensitive/methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Hosp. Infect.*, **51**: 140-143.
- O'MAHONY, R., ABBOTT, Y., LEONARD, F.C., MARKEY, B.K., QUINN, P.J., POLLOCK, P.J., FANNING, S., ROSSNEY, A.S. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personel in Ireland. *Vet. Microbiol.*, **109**: 285-296.
- ONO, H.K., OMOE, K., IMANISHI, K., IWAKABE, Y., HU, D-L., KATO, H., SAITO, N., NAKANE, A., UCHIYAMA, T., SHINAGAW, K. (2008). Identification and characterization of two novel Staphylococcal enterotoxins, types S and T. *Infect. Immun.*, **76**: 4999-5005.
- O'RIORDAN, K., LEE J.C. (2004). *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin. Microbiol. Rev.*, **17**: 218-234.

- RTEGA, E., ABRIQUEL, H., LUCAS, R., GÁLVEZ, A. (2010). Multiple roles of *Staphylococcus aureus* enterotoxins: pathogenicity, superantigenic activity, and correlation to antibiotic resistance. *Toxins*, **2**: 2117-2131.
- ZDEMİR, F.K., ŞAHİN, M. (2009). Kars ili hastane çalışanlarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve metisilin direncinin araştırılması. *F.Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg.*, **23**: 71-75.
- ZGÜNEŞ, N., ERGEN, P., CEYLAN, N., YAZICI, S., AKSOY, Y. (2002). Yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen stafilokok suşlarında metisilin direnci ve dirençli suşlarda glikopeptid duyarlılığı, *ANKEM Derg.*, **16**: 423-426.
- ARK, S.Y., SON, J.S., OH, I.H., CHOI, J.M., LEE, M.S. (2011). Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia on propensity scores. *Infect.*, **39**: 141-147.
- AUL, M.O., LAMIKANRA, A., ADERIBIGBE, A. (1982). Nasal carriers of coagulase-positive staphylococci in a Nigerian hospital community. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **76**: 319-323.
- EACOCK, S. (2006). *Staphylococcus aureus*. In: *Principles and Practice of Clinical Bacteriology*. Ed.: GILLESPIE, S.H., HAWKEY, P.M., JOHN WILEY&SONS Ltd., England, pp. 73-98.
- INHO, M.G., FILIPE, S.R., DE LENCASTRE, H., TOMASZ, A. (2001). Complementation of the essential peptidoglycan transpeptidase function of penicillin-binding protein 2 (PBP2) by the drug resistance protein PBP2A in *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.*, **183**: 6525-6531.
- LATA, K., ROSATO, A.E., WĘGRZYN, G. (2009). *Staphylococcus aureus* as an infectious agent: overview of biochemistry and molecular genetics of its pathogenicity. *Acta Biochim. Pol.*, **56**: 597-612.
- REVOST, G., MOUREY, L., COLIN, D.A., MENESTRINA, G. (2001). Staphylococcal pore-forming toxins. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **257**: 53-83.
- REVOST, G., COUPPIE, P., PREVOST, P., GAYET, S., PETIAU, P., CRIBIER, B., MONTEIL, H., PIE'MONT, Y. (1995). Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. *J. Med. Microbiol.*, **42**: 237-245.
- U, S., HAN, F., GE, B. (2009). Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from Louisiana retail meats. *Appl. Environ. Microbiol.*, **75**: 265-267.
- UINN, P.J., CARTER, M.E., MARKEY, B., CARTER, G.R. (1999). Clinical veterinary microbiology. Harcourt Publishers Limited, London.
- UINN, P.J., MARKEY, B.K., CARTER, M.E., DONNELLY, W.J., LEONARD, F.C. (Eds) (2002). Veterinary Microbiology and Microbial Disease. Iowa, Blackwell Publishing Professional, p: 43-48.
- AMANA, K.V., MOHANTY, S.K., WILSON, C.G. (2009). *Staphylococcus aureus* colonization of anterior nares of school going children. *Indian J. Pediatr.*, **76**: 813-816.
- ANKIN, S., ROBERTS, S., O'SHEA, K., MALONEY, D., LORENZO, M., BENSON, C.E. (2005). Pantone valentine leukocidin (PVL) toxin positive MRSA strain isolated from companion animals. *Vet. Microbiol.*, **108**: 145-148.
- EGEV-YOCHAY, G., RUBINSTEIN, E., BARZILAI, A., CARMELI, Y., KUINT, J., ETIENNE, J., BLECH, M., SMOLLEN, G., MAAYAN-METZGER, A., LEAVITT, A., RAHAV, G., KELLER, N. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatal intensive care unit. *Emerg. Infect. Dis.*, **11**: 453-456.
- ICH, M. (2005). Staphylococci in animals: prevalence, identification and antimicrobial susceptibility, with an emphasis on methicillin-resistant *S. aureus*. *Brit. J. Biomed. Sci.*, **62**: 98-105.

- CH, M., ROBERTS, L. (2004). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from companion animals. *Vet. Rec.*, **154**: 310.
- CH, M., ROBERTS, L., KEARNS, A.M. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from companion animals. *Vet. Microbiol.*, **105**: 313-314.
- JBIN, R.J., HARRINGTON, C.A., POON, A., DIETRICH, K., GRENE, J.A., MOIDUDDIN, A. (1999). The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg. Infect. Dis.*, **5**: 9-17.
- YBAK, M.J., LaPLANTE, K.L. (2005). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. *Pharmacother.*, **25**: 74-85.
- AIMAN, L., O'KEEFE, M., GRAHAM, P.L., WU, F., SAID-SALIM, B., KREISWIRTH, B., LaSALA, A., SCHLIEVERT, P.M., DELLA-LATTA, P. (2003). Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin. Infect. Dis.*, **37**: 1313-1319.
- ALGADO, C.D., FARR, B.M., CALFEE, D.P. (2003). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin. Infect. Dis.*, **36**: 131-139.
- EGUIN, J.C., WALKER, R.D., CARON, J.P., KLOOS, W.E., GEORGE, C.G., HOLLIS, R.J., JONES, R.N., PFALLER, M.A. (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission. *J. Clin. Microbiol.*, **37**: 1459-1463.
- AKER, E., KUYUCUOGLU, Y., KONAK, S. (2009). Bacterial examinations in the nasal cavity of apparently healthy and unhealthy Holstein cattle. *J. Anim. Vet. Adv.*, **8**: 2355-2359.
- ERGIO, D., KOH, T., HSU, L., OGDEN, B., GOH, A., CHOW, P. (2007). Investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs used for research. *J. Med. Microbiol.*, **56**: 1107-1109.
- IAHIN, R., JOHNSON, I.L., JAMIESON, F., MCGEER, A., TOLKIN, J., FORD-JONES, E.L. (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease. Toronto Child Care Center Study Group. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, **153**: 864-868.
- IRTLIFF, M.E., MADER, J.T. (2002). Acute septic arthritis. *Clin. Microbiol. Rev.*, **15**: 527-544.
- IOPSIN B, MATHEMA B, MARTINEZ J, HA E, CAMPO ML, FIERMAN A, KRASINSKI K, KORNBLUM J, ALCABES P, WADDINGTON M, RIEHMAN M, KREISWIRTH BN. (2000). Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. *J. Infect. Dis.*, **182**: 359-362.
- IORR, A.F. (2007). Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin. Infect. Dis.*, **45**: 171-176.
- IOV, R., SMYTH, R., LARSEN, A.R., BOLMSTRÔM, A., KARLSSON, A., MILLS, K., FRIMODT-MOLLER, N., KAHLMETER, G. (2006). Phenotypic detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by disk diffusion testing and E-test on mueller-hinton agar. *J. Clin. Microbiol.*, **44**: 4395-4399.
- IRÅMM, I., MOEN, E.A.F., BUKHOLM, G. (2011). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: frequency and molecular diversity in a randomly sampled Norwegian community population. *APMIS*, **119**: 522-528.
- AMA, K.B., GHARSA, H., KLIBI, N., JOUINI, A., LOZANO, C., GMEZ-SANZ, E., ZARAZAGA, M., BOUDABOUS, A., TORRES, C. (2011). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy humans with different levels of contact with animals in Tunisia: genetic lineages, methicillin resistance, and virulence factors. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **30**: 499-508.

- MITH, T.C., MALE, M.J., HARPER, A.L., MORITZ-KOROLEV, E., KROEGER, J.S., DIEKEMA, D.J., HERWALDT, L.A. (2008). Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swine in the midwestern United States. *International Conference on Emerging Infectious Diseases*, Atlanta.
- TEFANI, S., VARALDO, P.E. (2003). Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, **9**: 1179-1186.
- FROMMENDER, B., KETTLITZ, C., WERNER, G., WITTE, W. (2003). Multiplex PCR assay for simultaneous detection of nine clinically relevant antibiotic resistance genes in *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, **41**: 4089-4094.
- WENSON, J.M., TENOVER, F.C. (2005). Cefoxitin disk study group. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mecA* in *Staphylococcus* spp. *J. Clin. Microbiol.*, **43**: 3818-3823.
- ÖKER, E., YARDIMCI, H. (2010). The aerobic bacterial flora of the nasal cavity in healthy Anatolian water buffalo calves. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **57**: 65-67.
- AKIZAWA, Y., TANEIKE, I., NAKAGAWA, S., OISHE, T., NITIHARA, Y., IWAKURA, N., OZAKI, K., TAKANO, M., NAKAYAMA, T., YAMAMOTO, T. (2005). A Pantone- Valentine leukocidin (PVL)-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain, another such strain carrying a multiple-drug resistance plasmid, and other more-typical PVL-negative MRSA strains found in Japan. *J. Clin. Microbiol.*, **43**: 3356-3363.
- TENOVER, F.C., BIDDLE, J.W., LANCASTER, M.V. (2001). Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg. Infect. Dis.*, **7**: 327-332.
- EMERSMA, E.W., BRONZWAER, S.L., LYYTIKAINEN, O., DEGENER, J.E., SCHRIJNEMAKERS, P., BRUINSMA, N., MONEN, J., WITTE, W., GRUNDMAN, H. (2004). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg. Infect. Dis.*, **10**: 1627-1634.
- WARI, H.K., SAPKOTA, D., DAS, A.K., SEN, M.R. (2009). Assessment of different tests to detect methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Health*, **40**: 801-806.
- ODD, J.K. (1988). Toxic shock syndrome. *Clin. Microbiol. Rev.*, **1**: 432-446.
- OMLIN, J., PEAD, M., LLOYD, D., HOWELL, S., HARTMANN, F., JACKSON, H., MUIR, P. (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 11 dogs. *Vet. Rec.*, **144**: 60-64.
- ÖAL, N. (2007). İnsan ve hayvan kökenli *Staphylococcus aureus* izolatlarının fenotipik ve genotipik özellikleri üzerine çalışmalar. Doktora Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- van den BROEK, I.V.F., van CLEEF, B.A.G.L., HAENEN, A., BROENS, E.M., van der WOLF, P.J., van den BROEK, M.J.M., HUIJSDENS, X.W., KLUYTMANS, J.A.J.W., van de GIESSEN, A.W., TIEMERSMA E.W. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiol. Infect.*, 1-9.
- ANDENESCH, F., NAIMI, T., ENRIGHT, M.C., LINA, G., NIMMO, G.R., HEFFERNAN, H., LIASSINE, N., BES, M., GREENLAND, T., REVERDY, M.E., ETIENNE, J. (2003). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg. Infect. Dis.*, **9**: 978-984.
- DUJIKEREN, E., BOX, A.T.A., HECK, M.E.O.C., WANNET, W.J.B., FLUIT, A.C. (2004). Methicillin-resistant Staphylococci isolated from animals. *Vet. Microbiol.*, **103**: 91-97.
- DUJIKEREN, E., WOLFHAGEN, M.J.H.M., HECK, M.E.O.C., WANNET, W.J.B. (2005). Transmission of a pantone-valentine leukocidin-positive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain between humans and a dog. *J. Clin. Microbiol.*, **43**: 6209- 6211.

- an DUIJKEREN, E., JANSEN, M.D., FLEMMING, S.C., de NEELING, H., WAGENAAR, J.A., SCHOORMANS, A.H., van NES, A., FLUIT, A.C. (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs with exudative epidermitis. *Emerg. Infect. Dis.*, **13**: 1408-1410.
- an DUIJKEREN, E., IKAWATY, R., BROEKHUIZEN-STINS, M.J., JANSEN, M.D., SPALBURG, E.C., de NEELING, A.J., ALLAART, J.G., van NES, A., WAGENAAR, J.A., FLUIT, A.C. (2008). Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. *Vet. Microbiol.*, **126**: 383-389.
- an DUIJKEREN, E., MOLEMAN, M., van OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M.M.S., MULTEM, J., TROELSTRA, A., FLUIT, A.C., van WAMEL, W.J.B., HOUWERS, D.J., de NEELING, A.J., WAGENAAR, J.A. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. *Vet. Microbiol.*, **141**: 96-102.
- an LOO, I., HUIJSDENS, X., TIEMERSMA, E., de NEELING, A., SANDE-BRUINSMA, N., BEAUJEAN, D., VOSS, A., KLUYTMANS, J. (2007). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg. Infect. Dis.*, **13**: 1834-1839.
- AUTOR, E., ABADIE, G., GUIBERT, J.M., CHEVALIER, N., PÉPIN, M. (2005). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in dairy sheep. *Vet. Microbiol.*, **106**: 235-239.
- ITALE, C., GROSS, T., WEESE, J. (2006). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cat and owner. *Emerg. Infect. Dis.*, **12**: 1998-2000.
- ALThER, B., WIELER, L. H., FRIEDRICH, A. W., HANSSEN, A. M., KOHN, B., BRUNNBERG, L., LUBKE-BECKER, A. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from small and exotic animals at a university hospital during routine microbiological examinations. *Vet. Microbiol.*, **127**: 171-178.
- EESE, J.S. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR J.*, **51**: 233-244.
- EESE, J., ARCHAMBAULT, M., WILLEY, B., HEARN, P., KREISWIRTH, B., SAID-SALIM, B., MCGEER, A., LIKHOSHVAY, Y., PRESCOTT, J., LOW, D. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000-2002. *Emerg. Infect. Dis.*, **11**: 430-435.
- EESE, J.S., CALDWELL, F., WILLEY, B.M., KREISWIRTH, B.N., MCGEER, A., ROUSSEAU, J., LOW D.E. (2006). An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital. *Vet. Microbiol.*, **114**: 160-164.
- EESE, J.S., HANNON, S.J., BOOKER, C.W., GOW, S., AWERY, B.P., REID-SMITH, R.J. (2011). The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in feedlot cattle. *Zoonoses Public Health*, doi: 10.1111/j.1863-2378.2011.01428.x
- ILLIAM, J.L., RADU, S., AZIZ, S.A., RAHIM, R.A., CHEAH, Y.K., LIWAN, A., LIHAN, S. (2004). Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage by young Malaysian footballers during indoor training. *Br. J. Sports Med.*, **38**: 12-14.
- INKLER, J., BLOCK, C., LEIBOVICI, L., FAKTOR, J., PITLIK, S.D. (1990). Nasal carriage of *S. aureus*: correlation with hormonal status in women. *J. Infect. Dis.*, **162**: 1400-1402.
- INN, W., ALLEN, S., JANDA, W., KONEMAN, E., PROCOP, G.W., SCHRECKENBERGER, P.C., WOODS, G.L. (2006) Gram-Positive Cocci. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Darcy P. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore: 623-671.
- ITTE, W. (1999). Antibiotic resistance in gram-positive bacteria: epidemiological aspects. *J. Antimicrob. Chemother.*, **44**: 1-9.

- WITTE, W., STROMMENDER, B., STANEK, C., CUNY, C. (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, **13**: 255-258.
- WISEMAN, G.M. (1975). The hemolysins of *Staphylococcus aureus*. *Bacteriol. Rev.*, 317-344.
- WULF, M., van NES, A., EIKELENBOOM-BOSKAMP, A., de VRIES, J., MELCHERS, W., KLAASSEN, C., VOSS, A. (2006). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterinary doctors and students, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.*, **12**: 1939-1941.
- ZANELLI, G., SANSONI, A., ZANCHI, A., CRESTI, S., POLLINI, S., ROSSOLINI, G.M., CELLESI, C. (2002). *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the community: a survey from central Italy. *Epidemiol. Infect.*, **129**: 417-420.
- ZETOLA, N., FRANCIS, J.S., NUERMBERGER, E.L., BISHAI, W.R. (2005). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect. Dis.*, **5**: 275-286.
- ZHANG, K., SARLING, J., CHOW, B.L., ELSAYED, S., HUSSAIN, Z., CHURCH, D.L., GREGSON, D.B., LOUIE, T., CONLY, J.M. (2004). New quadriplex PCR assay for detection of methicillin resistance and simultaneous discrimination of *S. aureus* from coagulase-negative staphylococci. *J. Clin. Microbiol.* **42**: 4947-4955.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Mukaddes
Soyadı : GARİPÇİN
Doğum yeri ve tarihi : İstanbul, 01/06/1984
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi ve telefonu : Kocatepe Mahallesi 572. Sokak Tesbih
Apartmanı No: 20 / Daire: 2, AFYONKARAHİSAR
Cep: 0 554 565 71 98
E-mail: nurse_mikrobiyoloji@hotmail.com

II- Eğitimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu-Hemşirelik \ ISPARTA
Afyon Fatih Lisesi ve Ortaokulu\ AFYONKARAHİSAR
Namık Kemal İlkokulu \ AFYONKARAHİSAR

III- Ünvanı

Hemşire

IV- Mesleki Deneyimi

17.08.2006 - 01.07.2008 Afyon Park Hastanesi; Dahiliye, Genel Cerrahi, Ortopedi,
KBB, Üroloji, Beyin Cerrahisi servis hemşiresi

15.02.2011 - ... Erciyes Üniversitesi Kalp-Damar Ameliyathanesi