

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



ANTİBİYOTİKLERİN *Staphylococcus hominis* KLİNİK İZOLATLARI
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Semih YALÇINÖZ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEMMUZ 2025

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**ANTİBİYOTİKLERİN *Staphylococcus hominis* KLİNİK İZOLATLARI
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Semih YALÇINÖZ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

TEMMUZ 2025

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİBİYOTİKLERİN *Staphylococcus hominis* KLİNİK İZOLATLARI
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Semih YALÇINÖZ
BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu tez 14/07/2025 tarihinde jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Emine TEFON ÖZTÜRK (Danışman)

Doç. Dr. Sümeyra GÜRKÖK

Doç. Dr. Aysun ÖZÇELİK

ÖZET

ANTİBİYOTİKLERİN *Staphylococcus hominis* KLİNİK İZOLATLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Semih YALÇINÖZ

Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Burcu Emine TEFON ÖZTÜRK

Temmuz 2025; 50 sayfa

Staphylococcus hominis Gram-pozitif, kok şeklinde, üzüm salkımına benzer kümeler oluşturan fırsatçı bir patojendir. Bu bakteri türü diğer stafilokoklarla birlikte insan mikrobiyotasında yer alır ve yaygın olarak baş, kol, koltuk altı ve bacaklarda bulunur. Ancak bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerde veya hastane ortamlarında fırsatçı patojen olarak bakteriyemi, endokardit, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olmaktadır ve bu semptomların insidansı giderek artmaktadır. Bakterinin aynı zamanda antibiyotiklere hızlıca direnç geliştirdiği ve bu nedenle enfeksiyonların tedavilerini zorlaştırdığı bilinmektedir.

Ampirik antibiyotik kullanımı, özellikle hastalığın etkeni net olarak tanımlanmadan geniş spektrumlu antibakteriyel ajanların uygulanması, fırsatçı patojenler arasında yer alan *S. hominis* gibi koagülaz-negatif stafilokokların direnç geliştirmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Özellikle kateter ilişkili enfeksiyonlar veya implant yüzeyi kolonizasyonlarında, ampirik tedavilerin hedef dışı etkileri nedeniyle *S. hominis* gibi normal deri mikrobiyotası üyeleri biyofilm oluşturma yetenekleri nedeniyle de dirençli enfeksiyon etkenlerine dönüşebilmektedir. Bu nedenle bu bakterilerin tedavisinde antibiyotik direnç profilleri, biyofilm oluşturma kapasiteleri göz önünde bulundurulmalı ve hedefe yönelik tedavi uygulanmalıdır.

Bu tez kapsamında 41 adet klinik *S. hominis* izolatının hemolitik aktiviteleri kanlı agar yöntemiyle ve antibiyotik duyarlılık profilleri ise farklı antibiyotik gruplarına üye toplam 11 antibiyotik ile disk difüzyon yöntemi kullanılarak bakılmış ve aynı zamanda antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyonları belirlenmiştir. Buna göre 41 izolatın %46.3'ü beta, %53.7'si gama hemolitik aktivite göstermiştir. İzolatların tamamının antistafilokokal antibiyotiklerden klindamisine dirençli olduğu görülmüştür. Bunu 37 izolatla (%90.2) eritromisin, 34 izolatla (%82.9) metisilin ve 26 izolatla (%63.4) trimetoprim-sulfametoksazol direnci takip etmiştir. Kloramfenikol antibiyotiğine ise tüm izolatlar duyarlıdır. 41 izolatın 40'ı (%97.6) çoklu ilaç direncine sahipken kalan 1 tanesi sadece klindamisine direnç göstermiştir. İzolatların aynı zamanda biyofilm üretimleri ve siderofor aktiviteleri araştırılmıştır. Biyofilm üretimleri kristal viyole bağlanma testi ile kantitatif olarak tayin edilmiş ve 41 izolatın 31'i (%75.6) kontrol suşuna göre anlamlı olarak daha yüksek biyofilm üretimi göstermiştir. Sadece 1 izolat (%2.4) daha az; kalan 9 izolat (%22) ise benzer biyofilm üretimi göstermiştir. Ek olarak, Stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazolve vankomisin antibiyotiğinin minimum inhibitör konsantrasyonunun alt

değerlerinde (sub-MİK) biyofilm üretimleri araştırılmıştır. Eritromisin antibiyotiğinin ½ MİK değerinde çalışılan 5 izolatın 4 tanesinde biyofilm üretimi azalmıştır ($p<0.05$). Tetrasiklin antibiyotiğinin ½ MİK değerinde izolatların biyofilm üretimine bakıldığında bu izolatlar arasında ATF-2 ve ATF-29'da artış, ATF-33'te ise azalış görülmüştür ($p<0.05$). Vankomisin antibiyotiği ½ MİK değerinde çalışılan 31 izolatın 15 tanesinde (%48.4) biyofilm üretim artışı görülürken; 6 izolatta ise (%19.4) azalış gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Trimetoprim-sulfametaksazol antibiyotiğinin ½ MİK değerinde ise, ATF-1, ATF-2, ATF-6 ve ATF-39'da biyofilm üretimi artarken; ATF-31 ve ATF-33'te düşüş görülmüştür ($p<0.05$). Siderofor aktiviteleri incelendiğinde ise 41 izolat arasından hiçbiri kontrol suşundan yüksek ya da benzer siderofor aktivitesi göstermemiştir.

Sonuç olarak, sıklıkla göz ardı edilseler de özellikle fırsatçı patojenler hem antimikrobiyal direnç yayılımında gen kaynağı olabilmeleri hem de bakterilerin virülans özelliklerini gösteren çoklu antibiyotik dirençlerine sahip olmaları, biyofilm üretebilmeleri ve hemoliz yapabilme özellikleriyle enfeksiyon hastalıkların oldukça önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu çalışma, klinik *S. hominis* izolatlarının, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yukarıda bahsedilen nedenlerle göz ardı edilmemesi gereken ve literatürde hakkında az çalışma yapılmış bir patojen olduğunun altını çizmektedir. İzolatların neredeyse tamamının çoklu ilaç direncine sahip olması ve hepsinin biyofilm üretebilmesi özellikle bu bakterilerin tedavisinde ampirik yaklaşımların başarısız olabilme riskini açıkça göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Antibiyotik direnci, Biyofilm, Sub-MİK, *Staphylococcus hominis*, Virülans

JÜRİ: Dr. Öğr. Üyesi Burcu Emine TEFON ÖZTÜRK

Doç. Dr. Sümeyra GÜRKÖK

Doç. Dr. Aysun ÖZÇELİK

ABSTRACT

INVESTIGATION THE EFFECTS OF ANTIBIOTICS ON *Staphylococcus hominis* CLINICAL ISOLATES

Semih YALÇINÖZ

MSc Thesis in Biology

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Burcu Emine TEFON ÖZTÜRK

July 2025; 50 pages

Staphylococcus hominis is a Gram-positive, cocci-shaped, opportunistic pathogen that forms grape-like clusters. This bacterial species is present in the human microbiota along with other staphylococci and is commonly found on the head, arms, armpits and legs. However, as an opportunistic pathogen in immunocompromised individuals or in hospital settings, it causes bacteremia, endocarditis, skin and soft tissue infections and the incidence of these symptoms is increasing. The bacterium is also known to rapidly develop resistance to antibiotics, making infections difficult to treat.

Empirical use of antibiotics, especially the administration of broad-spectrum antibacterial agents without a clear identification of the causative agent of the disease, is an important risk factor for the development of resistance to coagulase-negative staphylococci such as *S. hominis*, which are among the opportunistic pathogens. Especially in catheter-associated infections or implant surface colonization, members of the normal skin microbiota such as *S. hominis* may turn into resistant infectious pathogens due to their ability to form biofilms as a result of the off-target effects of empirical treatments. Therefore, antibiotic resistance profiles and biofilm formation capacities should be taken into consideration in the treatment of these bacteria and targeted therapy should be applied.

In this thesis, hemolytic activities of 41 clinical *S. hominis* isolates were determined by blood agar method and antibiotic susceptibility profiles were determined by disk diffusion and minimum inhibitory concentrations with a total of 11 antibiotics belonging to different antibiotic groups. After these profiles were determined, biofilm production and siderophore activities of the isolates were investigated and *S. aureus* ATCC 29213 strain was used as a positive control. Of the 41 isolates, 46.3% showed beta, 53.7% gamma hemolytic activity. All isolates were resistant to clindamycin, one of the antistaphylococcal antibiotics. This was followed by erythromycin resistance in 37 isolates (90.2%), methicillin resistance in 34 isolates (82.9%) and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in 26 isolates (63.4%). All were sensitive to chloramphenicol antibiotic. Out of 41 isolates, 40 (97.6%) were multidrug resistant, while the remaining 1 isolate showed resistance only to clindamycin. Biofilm production and siderophore activity of the isolates were also investigated. Biofilm production was quantitatively determined by crystal violet binding assay and 31 out of 41 isolates (75.6%) showed significantly higher biofilm production than the control strain. Only 1 isolate (2.4%) showed lower biofilm production; the remaining 9 isolates (22%) showed similar biofilm production

In addition, biofilm production was investigated at lower values of the minimum inhibitory concentration (sub-MIC) of erythromycin, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole and vancomycin antibiotics used in the treatment of staphylococcal infection diseases. Biofilm production decreased in 4 of 5 isolates studied at ½ MIC of erythromycin antibiotic ($p<0.05$). At ½ MIC of tetracycline antibiotic, biofilm production increased in ATF-2 and ATF-29 and decreased in ATF-33 ($p<0.05$). At ½ MIC of vancomycin antibiotic, 15 of 31 isolates (48.4%) showed an increase in biofilm production, while 6 isolates (19.4%) showed a decrease ($p<0.05$). At ½ MIC of trimethoprim-sulfamethoxazole antibiotic, biofilm production increased in ATF-1, ATF-2, ATF-6 and ATF-39, while it decreased in ATF-31 and ATF-33 ($p<0.05$). When siderophore activities were analyzed, none of the 41 isolates showed siderophore production equal to or higher than that of the control strain.

In conclusion, although they are often overlooked, opportunistic pathogens play an important role in infectious diseases because they can be a gene source for the spread of antimicrobial resistance, have multiple antibiotic resistance, produce biofilms and cause hemolysis, which indicate the virulence characteristics of bacteria. This study underlines that clinical *S. hominis* isolates, especially in nosocomial infections, are a pathogen that should not be ignored for the above-mentioned reasons and has been understudied in the literature. The fact that almost all isolates have multidrug resistance and all of them can produce biofilms clearly shows the risk of failure of empirical approaches in the treatment of these bacteria.

KEYWORDS: Antibiotic resistance, Biofilm, Sub-MIC, *Staphylococcus hominis*, Virulence

COMMITTEE: Asst. Prof. Dr. Burcu Emine TEFON ÖZTÜRK

Assoc. Prof. Dr. Sümeyra GÜRKÖK

Assoc. Prof. Dr. Aysun ÖZÇELİK

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde emeğini ve bilgi birikimini esirgemedен benimle paylaşan, pozitif enerjisiyle bana destek olan saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Burcu Emine TEFON ÖZTÜRK'e (Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü),

Lisans ve yüksek lisans sürecimde bana her açıdan destek olan, her koşulda engin bilgilerini benimle paylaşan, bu alana yönelmeme vesile olan ve ilgimi artıran kıymetli hocalarım Prof. Dr. Arzu ÇÖLERİ CİHAN'a (Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı) ve Doç. Dr. Başar KARACA'ya (Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı),

Tez çalışmasında bana yardımcı olan değerli laboratuvar arkadaşlarım Berfin EROĞLU ve Eda DELİK'e, hoş ve eğlenceli sohbeti ile bana arkadaşlık eden değerli dostum Mert Can VARDAR'a,

Tez çalışmasına büyük katkıları olan Prof. Dr. Meral Dilara ÖĞÜNÇ'e (Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü) ve Doğukan KARACA'ya,

Tanıştığım günden bu yana sevgisini ve desteğini esirgemeyen, her durumda arkamda duran sevgili eşim Ayşe Hilal YALÇINÖZ'e

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim, her durumda bana yardımcı olan sevgili annem ve babama,

Yüksek lisans sürecimde beni Yurtiçi Yüksek Lisans Burs programıyla destekleyen Türk Eğitim Vakfı'na

Sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ	v
AKADEMİK BEYAN	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK TARAMASI.....	4
2.1. <i>Staphylococcus</i> Cinsi	4
2.2. Stafilocokların Koagülaz Negatif ve Pozitif olarak Ayırımı	5
2.3. <i>S. hominis</i> ve KoNS'ların Klinik Önemi	6
2.4. <i>S. hominis</i> ve Antibiyotik Direnci.....	9
2.5. <i>S. hominis</i> Biyofilmi ve Patojenitesi	11
2.6. Stafilocoklar'da Demir Alım Mekanizmaları ve Patojenitedeki Rolü.....	12
2.6.1. Hemoliz ve hem demirinin edinimi.....	12
2.6.2. Siderofor aracılı demir edinimi	13
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	15
3.1. Kullanılan Bakteri İzolatları ve Büyüme Koşulları	15
3.2. Bakterilerin Hemoliz Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	15
3.3. Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin Belirlenmesi	15
3.4. Antibiyotiklerin MİK Değerinin Belirlenmesi.....	16
3.5. İzolatların biyofilm oluşturma kapasitelerinin belirlenmesi	17
3.6. Bakterilerin Siderofor Aktivitelerinin Belirlenmesi	17
3.6.1. İzolatların Overlaid-CAS (O-CAS) yöntemiyle siderofor aktivitesinin belirlenmesi.....	18
3.6.2. İzolatların sıvı-CAS yöntemiyle siderofor aktivitesinin belirlenmesi	18
3.7. İstatistiksel analizler	18
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	19
4.1. Hemoliz aktivitesi	19
4.2. İzolatların Antibiyotik Direnç Profilleri ve MİK değerleri.....	19

4.3. Biyofilm Üretimi.....	25
4.4. İzolatların Siderofor Aktivitesi	34
5. SONUÇLAR.....	37
6. KAYNAKLAR.....	39
7. EKLER	50
ÖZGEÇMİŞ	



AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Antibiyotiklerin *Staphylococcus hominis* Klinik İzolatları Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

14/07/2025

Semih YALÇINÖZ

İmzası

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	: yüzde
<	: küçüktür
>	: büyüktür
±	: artı eksi
×	: çarpım işareti
≤	: küçük eşittir
≥	: büyük eşittir
µg	: mikrogram
µL	: mikrolitre
µm	: mikrometre
°C	: santigrat derece
mg	: miligram
mL	: mililitre
mm	: milimetre
mM	: milimolar
nm	: nanometre
OD ₅₉₅	: 595 nm’de optik yoğunluk
α	: alfa
β	: beta
γ	: gamma
δ	: delta
.	: Ondalık ayırıcı (nokta)

Kısaltmalar

AÜ	: Akdeniz Üniversitesi
----	------------------------

AZT	: Azitromisin
C	: Kloramfenikol
CAS	: Krom Azurol Sulfonat
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CIP	: Siprofloksasin
CLR	: Klaritromisin
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CN	: Gentamisin
DA	: Klindamisin
dH ₂ O	: Distile su
EPS	: Ekstraselüler polimerik madde
ERT	: Eritromisin
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FeCl ₃ ·6H ₂ O	: Demir (III) klorür heksahidrat
FOX	: Sefoksitin
HCl	: Hidroklorik asit
HDTMA	: Hekzadesiltrimetilamonyum
K	: Kanamisin
CFU/mL	: mililitredeki koloni oluşturan birim
KoNS	: Koagülaz negatif stafilokok
KoPS	: Koagülaz pozitif stafilokok
MİK	: minimum inhibitör konsantrasyonu
MLS _B	: makrolid linkozamid ve streptogramin B
NaCl	: Sodyum klorür
PBP	: penisilin bağlanma proteini
PSM	: Fenolde çözünür modülün

rpm	: dakikada tur sayısı (revolution per minute)
SCC <i>mec</i>	: Stafilokokal Kaset Kromozom <i>mec</i>
TET	: Tetrasiklin
TMP-SMX	: Trimetoprim-sulfametoksazol
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Taramalı elektron mikroskopunda 20000x büyütmede <i>S. aureus</i> bakterisi (CDC, PHIL ID#: 11156).....	4
Şekil 2.2. 16S rRNA'ya göre stafilokokların filogenetik ağacı (Albrecht vd. 2012).....	5
Şekil 2.3. <i>S. hominis</i> ışık mikroskobu 1000x büyütme Gram boyama görüntüsü.....	7
Şekil 2.4. Antibiyotik direnç mekanizmaları ve ilgili antibiyotikler (www.cdc.gov)	10
Şekil 2.5. Bakterinin siderofor aracılı demir alım mekanizması (Xie vd. 2024).....	14
Şekil 4.1. İzolatların <i>S. aureus</i> 'a göre biyofilm üretimlerinin yüzdelik dağılımı.....	27
Şekil 4.2. İzolatların biyofilm üretimlerinin OD ₅₉₅ değerleri	29
Şekil 4.3. İzolatların eritromisin MİK/2 varlığında biyofilm üretimlerinin OD ₅₉₅ değerleri.....	30
Şekil 4.4. İzolatların tetrasiklin MİK/2 varlığında biyofilm üretimlerinin OD ₅₉₅ değerleri	31
Şekil 4.5. İzolatların trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) MİK/2 varlığında biyofilm üretimlerinin OD ₅₉₅ değerleri	32
Şekil 4.6. İzolatların vankomisin MİK/2 varlığında biyofilm üretimlerinin OD ₅₉₅ değerleri.....	33
Şekil 4.7. İzolatların O-CAS metodu 0. saat plaka görselleri.....	35
Şekil 4.8. İzolatların O-CAS metodu 24. saat plaka görselleri.....	35
Şekil 4.9. İzolatların siderofor aktivitesinin yüzdelik gösterimi.....	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. <i>S. hominis</i> 'in neden olduğu enfeksiyonlar	8
Çizelge 3.1. Disk difüzyon testinde kullanılan antibiyotikler.....	16
Çizelge 3.2. MİK çalışmasında kullanılan antibiyotikler	17
Çizelge 4.1. Hemoliz aktivitesine göre izolatlar ve yüzdeleri	19
Çizelge 4.2. Disk difüzyon ve MİK sonuçlarının CLSI'ya göre yorumlanması	22
Çizelge 4.3. Disk difüzyonda duyarlı bulunan antibiyotiklerin MİK değerleri (µg/mL)24	
Çizelge 4.4. Antibiyotiklere göre dirençli izolat sayısı ve yüzdeleri.....	25



1. GİRİŞ

Stafilokoklar, *Staphylococcaceae* ailesine ait, hareketsiz, spor oluşturmeyen ve katalaz pozitif özellik gösteren Gram-pozitif koklardır. Bu cinsin üyeleri, ekstraselüler enzim olan koagülaz üretme yeteneklerine göre iki ana gruba ayrılmaktadır. Koagülaz enzimi üreten türler, koagülaz pozitif stafilokoklar (KoPS) olarak sınıflandırılır ve bu gruptaki en önemli tür *Staphylococcus aureus*'tur. Koagülaz üretmeyen türler ise koagülaz negatif stafilokoklar (KoNS) olarak adlandırılır. Bu sınıflandırma, stafilokokların klinik öneminin belirlenmesinde ve tanısal yaklaşımların yönlendirilmesinde temel bir kriter olarak kabul edilmektedir (Rupp ve Archer 1994; de Silva 2002). Stafilokok türleri fırsatçı patojen olarak hastane ortamlarında çeşitli enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Szemraj vd. 2025). Bu enfeksiyonların tedavisi içinse antibiyotikler kullanılmaktadır.

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan bakteriye özgül terapötik maddelerdir. Bu maddeler mikroorganizmalar tarafından doğal olarak üretilebilir, yarı sentetik olarak bu doğal ürünlerden geliştirilebilir veya tamamen sentetik olarak laboratuvarda tasarlanabilir (Clardy vd. 2009; Newman ve Cragg 2020). Bu ajanlar, bakterileri ya doğrudan öldürerek, bakterisidal olarak ya da çoğalmalarını ve yayılmalarını engelleyerek, bakteriyostatik olarak etki gösterirler (Walsh 2003; Fortman ve Mukhopadhyay 2016). Antibiyotiklerin temel çalışma prensibi, bakteri hücrelerinin hayatta kalması ve çoğalması için kritik olan, ancak konak hücrelerinde bulunmayan veya farklı olan özgül hedeflere müdahale etmektir; bu hedefler arasında bakteri hücre duvarı sentezi, protein sentezi (ribozomlar), nükleik asit (DNA/RNA) replikasyonu ve onarımı veya çeşitli metabolik yollar bulunur (Kohanski vd. 2010; Lewis, 2013).

Antibiyotik direnci, bakterilerin ve diğer mikroorganizmaların, onları öldürmek veya çoğalmalarını engellemek için tasarlanmış antimikrobiyal ilaçlara karşı hayatta kalma ve çoğalma yeteneği geliştirmesidir; bu durum, enfeksiyonların tedavisini zorlaştıran ve küresel bir halk sağlığı tehdidi oluşturan doğal bir evrimsel süreçtir (CDC 2019; WHO 2023). Bakteriler antibiyotiklere karşı direnci temel olarak iki şekilde kazanır. Doğal direnç bakterilerin genetik materyallerinde rastgele mutasyonlar meydana gelmesiyle içsel olarak kazanılırken kazanılmış direnç ise, diğer bakterilerden plazmidler, transpozonlar veya kromozomal kasetler gibi hareketli genetik elemanlar aracılığıyla yatay gen transferi yoluyla direnç genlerini edinmeleriyle kazanılır (Aleksun ve Levy 2007; Davies ve Davies 2010). Bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları farklılık gösterir. Bu mekanizmaların en yaygınlarından biri, antibiyotiğin hedef aldığı bakteriyel yapının değişime uğramasıdır. Örneğin, beta-laktam antibiyotiklerinin bağlandığı penisilin bağlanma proteinlerinde (PBP'ler) değişiklikler meydana gelebilir. Benzer şekilde, ribozomun yapısı değişerek eritromisin gibi ilaçların bağlanması engellenebilir. Bir diğer direnç mekanizması ise antibiyotiği kimyasal olarak parçalayan veya etkisiz hale getiren enzimlerin üretilmesidir. Beta-laktamaz enzimleri veya kloramfenikol asetiltransferaz bu tür enzimlere örnek verilebilir. Ayrıca, bazı bakteriler azalmış dış membran geçirgenliği ile ilacın hücre içine girişini engelleyebilir. Son olarak, efluks pompalarının etkinliğinin artmasıyla ilaç aktif olarak hücre dışına atılabilir (Neu 1992; Poole 2005; Foster 2017). İki ve daha fazla antibiyotiğe farklı mekanizmalar ile direnç gösteren bakterileri tanımlarken çoklu antibiyotik direncinden söz edilmektedir. Bu çoklu antibiyotik veya çoklu ilaç direnci hareketli genetik elemanlar ile taşınabilmekte ve direnç yayılabilmektedir (Catalano vd. 2022). Bir antibiyotiğin

belirli bir bakteriye karşı etkinliğini ölçmek için laboratuvarlarda disk difüzyon testi ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) gibi testler kullanılır. Bu testlerin sonuçlarının yorumlanmasında Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) gibi kuruluşların belirlediği kılavuzlar esas alınır (CLSI, 2024). Antibiyotiklerin yaygın ve bazen yanlış kullanımı, dirençli suşların seçilmesine ve yayılmasına neden olarak bu küresel krizi hızlandırmakta, bu da yeni antibiyotiklerin ve alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin yanı sıra mevcut antibiyotiklerin akılcı kullanımını zorunlu kılmaktadır (Laxminarayan vd. 2013; FDA 2022).

Bu tez kapsamında çalışılan tür olan *S. hominis*, koagülaz-negatif üzüm salkımına benzer kümeler oluşturan fırsatçı patojen bir bakteridir ve diğer stafilokoklarla birlikte insan mikrobiyotasında yer alır. Bakteri insan cildinde yaygın olarak baş, kol, koltuk altı ve bacaklarda bulunur, genellikle zararsız bir türdür (Kloos ve Scheleifer 1975; Jiang vd. 2012). Ancak bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerde veya hastane ortamlarında fırsatçı patojen olarak bakteriyemi, endokardit, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlara neden olmaktadır ve bu semptomların insidansı giderek artmaktadır (Rupp ve Archer 1994; Chaves vd. 2005; Vasconcellos vd. 2022; Szemraj vd. 2025).

1998 yılında *S. hominis* subsp. *novobiosepticus* (SHN) alt türü, insan kan kültürlerinden, yaradan, memede apselerden ve kateter uçlarından izole edilmiş olup novobiosin direnci ve çoklu antibiyotik direnci özellikleriyle tanımlanmıştır (Kloos vd. 1998). 2017 yılında Delhi State Kanseri Enstitüsü tarafından yürütülen bir çalışmada da SHN alt türü, kanser hastalarında sepsise neden olmuş ve çoklu ilaç direnç profili teyit edilmiştir. Bu durum, SHN'nin klinik bağlamda yalnızca nadir değil, aynı zamanda ciddi enfeksiyonlarda da görülebilen bir etken olduğunu işaret etmektedir (Ahmed vd. 2017). Özellikle stafilokoklarda, metisilin direncinden sorumlu *mecA* genini taşıyan ve SCC*mec* olarak adlandırılan stafilokokal kromozom kaseti gibi büyük mobil genetik elemanlar, çoklu ilaç direncini yaymada önemli bir rol oynamaktadır (Miragaia 2018; Partridge vd. 2018). Metisilin direnci, bakterilerin beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direncini gösteren bir fenotip olup, bu direnç fenotipinin belirlenmesi için sefoksitin veya oksasiline disk difüzyon testi tek başına yeterlidir. Sefoksitin veya oksasiline antibiyotikleri stafilokoklarda bulunan ve modifiye bir penisilin-bağlanma-proteini sentezleyen *mecA* direnç genini indüklemektedir. Diğer beta-laktam grubu antibiyotikler bu geni indükleyemeyebildikleri için yanlış negatif sonuç vermektedir. Bu bağlamda, en son 2025 yılında yayımlanan bir çalışmada, 62 klinik *S. hominis* suşunun %74'ünün metisilin dirençli olduğu ve %80'inin ise çoklu ilaç direncine sahip olduğu gösterilmiştir (Szemraj vd. 2025). Bu sonuçlar, *S. hominis*'te çoklu antibiyotik direncinin yaygın bir soruna dönüştüğüne işaret etmektedir. Bu tür aynı zamanda konak dokusunda ve tıbbi cihazların yüzeyinde biyofilm oluşturma yeteneğine de sahiptir. Son yıllarda, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sepsis, enfeksiyöz endokardit ve menenjit gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (Doichinova vd. 2014; Szczuka vd. 2015; Srinivasan vd. 2016). Literatürdeki bu verilere rağmen, klinikte sıklıkla göz ardı edilen *S. hominis* bakterisinin neden olduğu enfeksiyonlarla etkin bir şekilde mücadele edebilmek için, diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi etken türün virülansının daha iyi bilinmesi gerekmektedir. Bunu gerçekleştirmek için, bakteri izolatlarının antibiyotik direnç profillerinin, hemolitik aktivitelerinin ve biyofilm oluşturabilme yetenekleri gibi önemli virülans faktörlerinin belirlenmesi gerekmektedir.

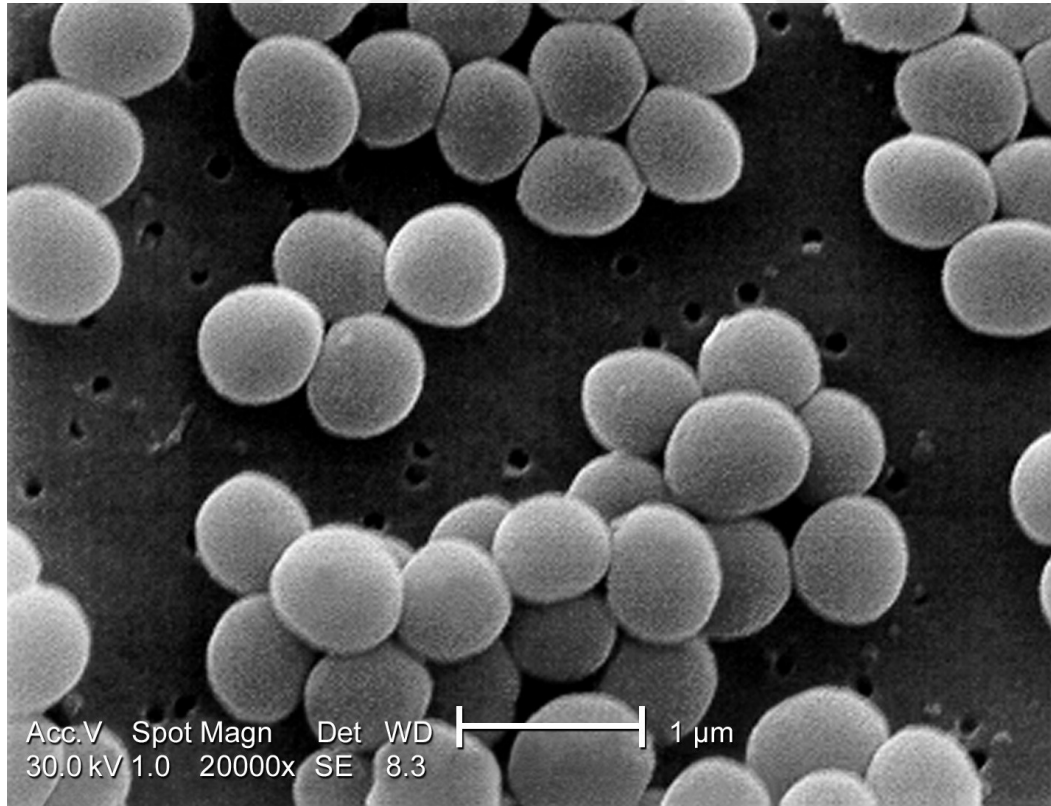
Bu tez çalışmasında, 41 adet *S. hominis* klinik izolatının antibiyotiklere duyarlılık profilleri değerlendirilmiş ve izolatların her bir antibiyotik için MİK değerleri belirlenmiştir. Çalışmada ayrıca bu izolatların sub-MİK antibiyotik varlığında ve antibiyotiksiz ortamda biyofilm üretimlerine ek olarak siderofor üretimleri de araştırılmıştır. Bu bütüncül yaklaşım sayesinde yapılan bu çalışmada *S. hominis*'in klinik önemini oluşturan ve artıran virülans faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. KAYNAK TARAMASI

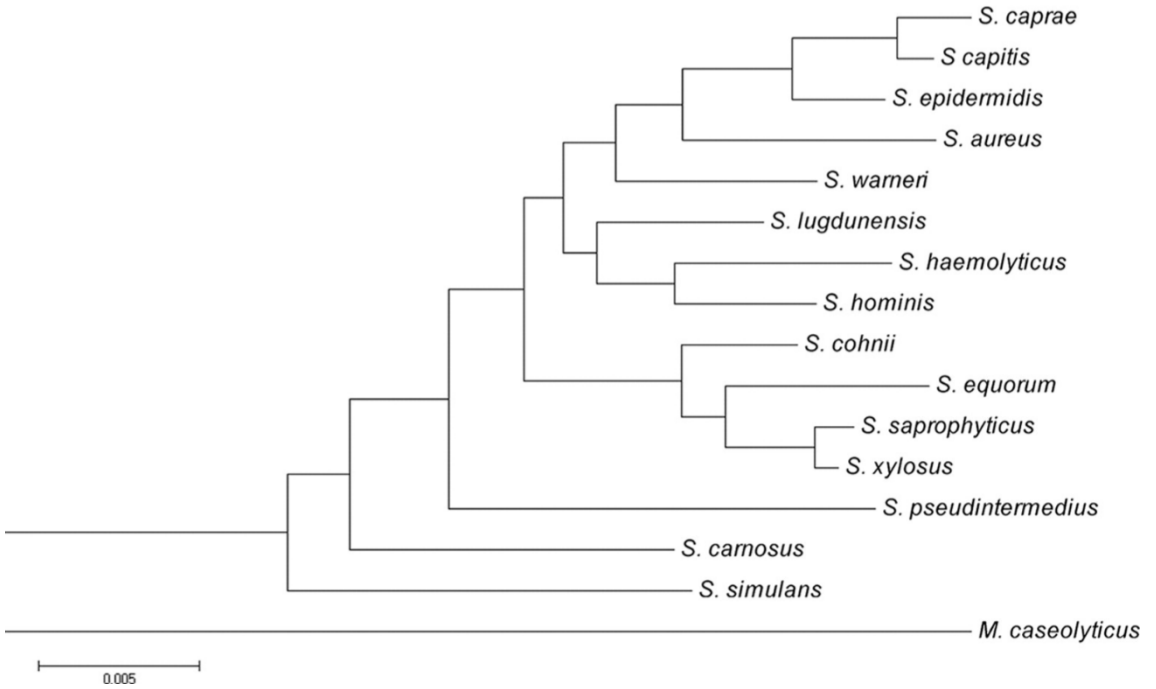
2.1. *Staphylococcus* Cinsi

Staphylococcus cinsi bakteriler, ilk olarak Sir Alexander Ogston tarafından 1880'lerde cerrahi apselerden izole edilip tanımlanmıştır (Foster 2017). İnsan mikrobiyotasında kommensal olarak kabul edilen bu Gram-pozitif koklar, özellikle deri yüzeyi ve burun boşluğu gibi bölgelerde yaygın olarak bulunmaktadır (Byrd vd. 2018). Bununla birlikte, başta *S. aureus* olmak üzere bazı türler, fırsatçı patojenler olarak ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu enfeksiyonlar, fronkül, karbünkül, çıban ve impetigo gibi nispeten hafif cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarından; bakteriyemi, endokardit, pnömoni, osteomyelit ve toksik şok sendromu gibi hayatı tehdit edebilen sistemik ve toksin aracılı klinik olgulara kadar geniş bir spektrumda gözlemlenmektedir (Lowy 1998; Tong vd. 2015). Stafilokokların patojeniteleri, konak dokularına tutunmayı sağlayan yüzey proteinleri (adezinler), doku yayılımını kolaylaştıran enzimler (örneğin, koagülaz, hiyaluronidaz, lipazlar) ve konak hücrelerine zarar veren veya bağışıklık sistemini manipüle eden çeşitli toksinlerin (hemolizinler, lökositinler, enterotoksinler, eksfoliyatif toksinler, toksik şok sendrom toksini -1, TSST-1) üretimine dayanmaktadır (Otto 2014; Tong vd. 2015). Ayrıca, *Staphylococcus* türlerinin biyofilm oluşturma kabiliyeti, özellikle kateterler, protezler gibi tıbbi cihaz yüzeylerinde kolonize olarak kronikleşen ve antibiyotiklere karşı doğal bir direnç bariyeri oluşturan enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır (Otto 2008). Bu bakteriler, çevresel stres koşullarına karşı da dikkate değer bir dayanıklılığa sahiptir. Örneğin, birçok *Staphylococcus* türü yüksek tuz



Şekil 2.1. Taramalı elektron mikroskopunda 20000x büyütmede *S. aureus* bakterisi (CDC, PHIL ID#: 11156)

konsantrasyonlarına (%7.5-10 NaCl) ve kısmen asidik ortamlara tolerans gösterebilmektedir, bu da onların farklı vücut bölgeleri ve gıdalar gibi çeşitli nişlerde hayatta kalmasına olanak tanımaktadır (Smith ve Jones 2020). Klinik açıdan en büyük endişelerden biri, antibiyotik direncindeki artıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları hastane enfeksiyonlarında (nozokomiyal) ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak küresel bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (Chambers ve DeLeo 2009; Lee vd. 2018). Antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi ve takibi, CLSI tarafından yayınlanan standart test yöntemleri ve yorumlama kriterleri ile yapılmakta olup, direnç prevalansı ve epidemiyolojik veriler CDC gibi ulusal ve uluslararası sağlık kuruluşları tarafından yakından izlenmektedir (CDC 2023; CLSI 2024). Şekil 2.1.'de *S. aureus* bakterisinin taramalı elektron mikroskop görüntüsü (CDC, PHIL ID#: 11156) verilmiştir. Şekil 2.2.'de ise stafilokok türlerinin 16S rRNA'ya göre filogenetik ağacı (Albrecht vd. 2012) verilmiştir.



Şekil 2.2. 16S rRNA'ya göre stafilokokların filogenetik ağacı (Albrecht vd. 2012)

2.2. Stafilokokların Koagülaz Negatif ve Pozitif olarak Ayırımı

Staphylococcus cinsi içerisinde yer alan türler, klinik mikrobiyolojide rutin olarak kullanılan temel bir teste göre iki ana gruba ayrılmaktadır: koagülaz enzimi üretenler ve üretmeyenler (Becker vd. 2014). Koagülaz, fibrin pıhtısı oluşturarak bakterinin konak savunma mekanizmalarından kaçmasına yardımcı olabilen bir virülans faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu testte pozitif sonuç veren stafilokoklar grubu içinde *S. aureus*,

klirik açıdan en önemli patojendir. Bu organizma, yüksek patojenite potansiyeli ile bilinmekte ve ciddi enfeksiyonlarla sıklıkla ilişkilendirilmektedir (Tong vd. 2015).

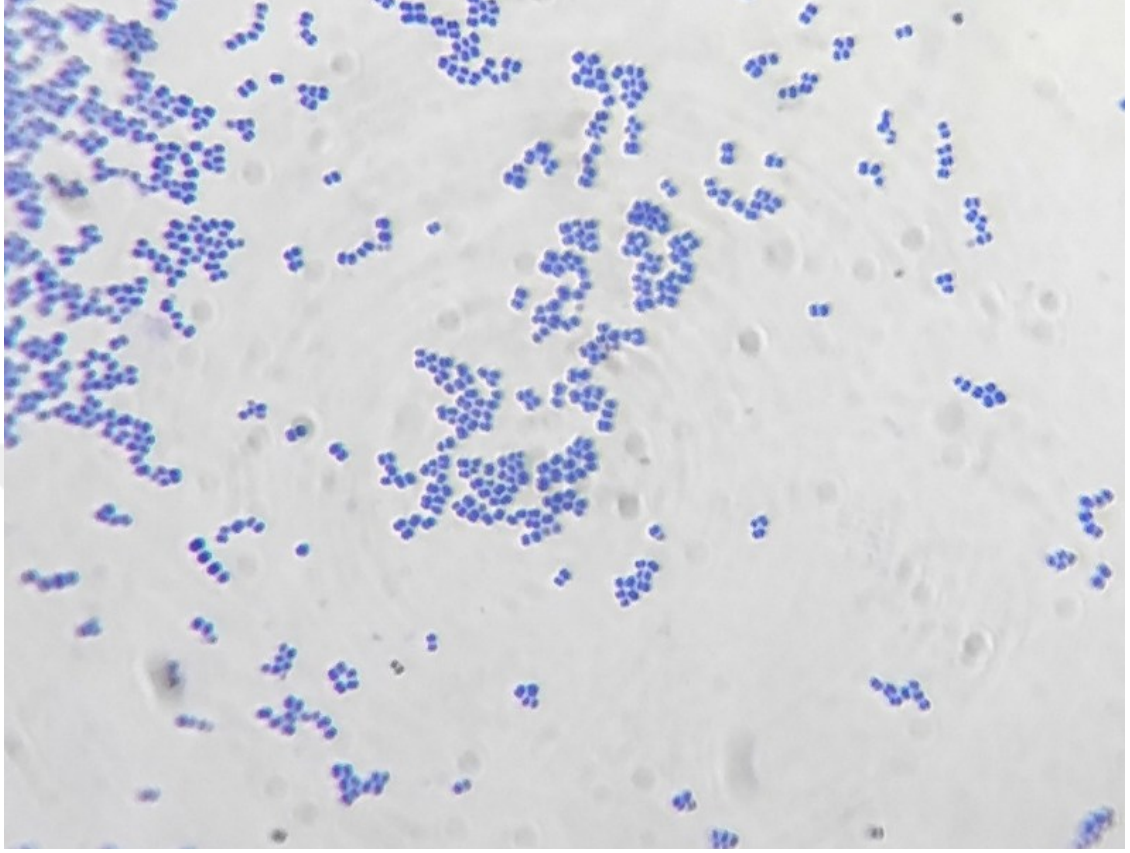
Koagülaz testine göre ayrımı yapılan stafilokoklar için bu test kan plazmasında yer alan fibrinojenin, stafilokokal-protrombin ile fibrine dönüştürülmesi ve gözle görülebilir pıhtılar oluşturmaya dayanmaktadır.

Diğer yandan, koagülaz testine negatif yanıt veren çok sayıda *Staphylococcus* türü bulunmaktadır ve bu grup topluca KoNS olarak adlandırılmaktadır (Becker vd. 2014). KoNS grubu içerisinde *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* ve *S. saprophyticus* gibi pek çok tür yer almaktadır. KoNS türleri, insan derisi ve mukozasının normal kommensal mikrobiyotasının yaygın üyeleri olarak kabul edilmiş ve uzun süre *S. aureus*'a kıyasla daha düşük virülansa sahip oldukları düşünülmüştür (Otto 2009). Ancak, özellikle hastane ortamında KoNS türlerinin, başta *S. epidermidis* olmak üzere, önemli nozokomiyal enfeksiyon etmenleri olduğu anlaşılmıştır (Becker vd. 2014). Dolayısıyla, bir stafilokok izolatının KoPS veya KoNS olarak ayırt edilmesi, enfeksiyonun yönetimi ve prognozu açısından kritik bir ilk adım olarak değerlendirilmektedir.

2.3. *S. hominis* ve KoNS'ların Klinik Önemi

Uzun yıllar boyunca KoNS türleri, büyük ölçüde patojen olmayan veya düşük virülanlı kommensaller olarak kabul edilmiş, hatta kan kültürü örneklerinde çoğunlukla kontaminant olarak görülüp göz ardı edilmişlerdir (Beckmann vd. 2005; Patil vd. 2024). Bu durum, bu Gram-pozitif kokların cilt mikrobiyotasında doğal olarak bulunmasından kaynaklanmaktadır (Piette ve Verschraegen 2009). Bu türlerden biri olan *S. hominis* (Şekil 2.3), ilk olarak Kloos ve Schleifer (1975) tarafından insan derisinden izole edilip tanımlanmıştır ve adını Latince "insana ait" anlamına gelen "hominis" kelimesinden almıştır. *S. hominis* hücreleri Gram-pozitif kok şeklinde olup, 1.0 ile 1.5 µm çapındadır, hareketsizdir ve spor oluşturmamaktadır; mikroskop altında genellikle tetratlar halinde gözlemlenir (Kloos ve Schleifer 1975). *S. hominis* türü, insan cildinde özellikle baş, kol, koltuk altı ve bacaklarda bulunan baskın KoNS türlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (Kloos ve Musselwhite 1975; Kloos ve Schleifer 1975). Geleneksel olarak klinik açıdan daha önemli görülen stafilokoklar KoPS iken, modern tıbbın getirdiği invaziv prosedürler ve immün sistemi baskılanmış hasta popülasyonu göz önünde bulundurulduğunda, KoNS'ların da klinik önemi gün geçtikçe artmakta ve önemli fırsatçı patojenler oldukları açıkça ortaya konmuştur (Otto 2009; Piette ve Verschraegen 2009; Foster 2017). Genellikle *S. epidermidis*'e göre daha az sıklıkla izole edilse de (Wisplinghoff vd. 2004;

Diekema vd. 2019), *S. hominis*'in hastane ortamında önemli bir nozokomiyal patojen olarak rolü giderek daha fazla kabul görmektedir (Becker vd. 2014).



Şekil 2.3. *S. hominis* ışık mikroskobu 1000x büyütme Gram boyama görüntüsü

S. hominis'in neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar, özellikle bağışıklık sistemi tam olarak gelişmemiş yenidoğanlar, bağışıklığı baskılanmış kanser hastaları, organ nakli alıcıları ve uzun süreli damar içi kateter kullanan hastalar gibi savunmasız gruplarda daha belirgin olarak görülmektedir (Becker vd. 2014; Dong vd. 2018). Bu tür, özellikle de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının önde gelen etmenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve salgın potansiyeli taşımaktadır. Nitekim, özellikle bu ünitelerde belirli *S. hominis* klonlarının hastalar arasında yayılarak salgınlara neden olduğu bildirilmiştir (de Silva vd. 2002; Chaves vd. 2005; Cunha vd. 2006; Dong vd. 2018). Bu bakterinin hastane ortamındaki bulaşma yolları çeşitli olduğu bilinmektedir. Kontamine olmuş sağlık personelinin elleri önemli bir kaynak olarak gösterilirken (Chaves vd. 2005), kateterler, ventilatörler gibi kontamine tıbbi cihazlar, intravenöz sıvılar ve hastane çevresindeki abiyotik yüzeyler de bulaşmada rol oynayabilmektedir (Becker vd. 2014). Moleküler tiplendirme yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalar, bu salgınların sıklıkla tek bir antibiyotiğe dirençli klonun üniteye bebekler arasında veya kontamine bir çevresel kaynak yoluyla yayılmasından kaynaklandığını ortaya koymuştur (Cunha vd. 2006).

KoNS'ların patojenitesindeki anahtar faktörlerden biri, intravenöz kateterler, protez eklemler ve kalp kapakçıkları gibi polimerik yüzeylere sahip tıbbi cihazlar

üzerinde güçlü bir şekilde tutunarak çok katmanlı biyofilmler oluşturma kapasiteleridir. Bu biyofilm yapısı, bakterileri konak bağışıklık yanıtlarından ve antimikrobiyal ajanların penetrasyonundan koruyarak kalıcı ve tedavisi zor enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu enfeksiyonlar sıklıkla damar içi kateterler, yapay kalp kapakları, eklem protezleri gibi kalıcı tıbbi cihazların kullanımı ile ilişkilidir. KoNS'ların bu yüzeylerde biyofilm oluşturma yetenekleri, enfeksiyonların patogeneğinde ve tedavisindeki zorluklarda merkezi bir rol oynamaktadır (Becker vd. 2014; Pinheiro vd. 2016). Bu nedenle, KoNS enfeksiyonları sıklıkla tıbbi cihazlarla ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, protez eklem enfeksiyonları ve protez kapak endokarditi şeklinde görülmektedir (Otto, 2009; Becker vd. 2014). Bu kalıcı ve implante edilmiş tıbbi cihaz ve ekipmanlar aracılığıyla enfeksiyona neden olması, KoNS'ların nozokomiyal ve fırsatçı bir patojen olduğunu göstermektedir (Piette ve Verschraegen 2009). Bunun yanı sıra, özellikle yenidoğanlarda, bağışıklığı zayıf ve baskılanmış hastalarda ve yoğun bakım birimlerinde bakteriyemi/sepsis, endokardit ve menenjit gibi daha ciddi tablolara da neden olabilmektedirler (Piette ve Verschraegen 2009; Heilmann vd. 2019). *S. hominis* başta kan dolaşımı enfeksiyon olmakla birlikte pek çok enfeksiyona neden olmaktadır, bunlar Çizelge 2.2'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. *S. hominis*'in neden olduğu enfeksiyonlar

Enfeksiyon	Kaynaklar
Kan dolaşımı enfeksiyonları (bakteriyemi/sepsis)	(Chaves vd. 2005; Cunha vd. 2006; Piette ve Verschraegen 2009; Bouchami vd. 2011; Szczuka vd. 2014; Mendoza-Olazarán vd. 2015; Asaad vd. 2015; Patil vd. 2024)
Endokardit (doğal veya protez ve cihaz ilişkili)	(Sunbul vd. 2006; Piette ve Verschraegen 2009; Bouchami vd. 2011; Kurt 2012; Soyduç vd. 2012; Mendoza-Olazarán vd. 2015; Asaad vd. 2015; Szczuka vd. 2014; Vasconcellos vd. 2022)
Endoftalmit	(Piette ve Verschraegen 2009; Mendoza-Olazarán vd. 2015; Asaad vd. 2015)
Üriner sistem enfeksiyonları	(Piette ve Verschraegen 2009; Szczuka vd. 2014; Asaad vd. 2015)
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları	(Piette ve Verschraegen 2009; Asaad vd. 2015; Çaycı vd. 2021)

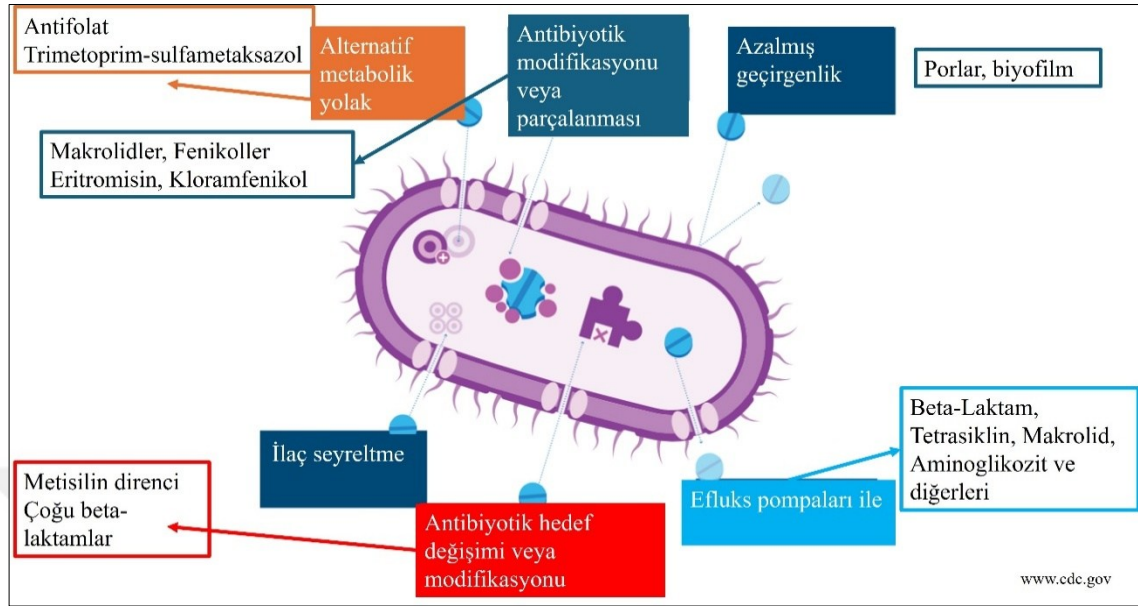
Klinik açıdan KoNS ile ilgili artan bir diğer önemli sorun ise antibiyotik direncidir. Özellikle *mecA* geni aracılığıyla oluşan metisilin direnci oldukça yaygındır ve bu durum KoNS enfeksiyonlarının tedavisinde beta-laktam antibiyotiklerinin kullanımını kısıtlamaktadır (Schoenfelder vd. 2010; Becker vd. 2014). *S. hominis* izolatlarında sıkça rastlanan metisilin direnci ve diğer antibiyotiklere karşı gelişen çoklu ilaç direnci, abiyotik ve biyotik yüzeylerde biyofilm oluşturmaya birleştğinde bu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve hastane ortamında kontrol altına alınmasını güçleştirmektedir (Becker vd. 2014). Ayrıca, KoNS izolatlarında aminoglikozitler, makrolidler, linkozamitler ve hatta bazı durumlarda glikopeptidler gibi diğer birçok antibiyotik grubuna karşı da çoklu direnç gözlemlenmektedir, bu da tedavi seçeneklerini ciddi şekilde

daraltmaktadır (Becker vd. 2014; Heilmann vd. 2019). Bu nedenlerle, *S. hominis*'in nozokomiyal enfeksiyonlardaki rolünün ve yayılım dinamiklerinin anlaşılması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliği açısından büyük önem taşımaktadır.

2.4. *S. hominis* ve Antibiyotik Direnci

Antibiyotikler mikroorganizmalar tarafından üretilen bakterilere özgül terapötik ajanlardır. Bu ajanlar bakterilerin büyümesini engeller ve onları öldürür (Waksman 1947; Clardy vd. 2009).. Antibiyotik direncinin gelişimi ve yayılımı, bakteriye özgü özelliklerin yanı sıra çeşitli seçim baskıları ve mekanizmalarla yakından ilişkilidir. Örneğin, beta-laktamaz gibi direnç genlerinin uzak ve el değmemiş ortamlarda dahi bulunması, bu mekanizmaların temelinde insan müdahalesinden çok önce başlayan ve evrimsel olarak çok eskiye dayanan bir doğal sürecin yattığını kanıtlamaktadır (Davies ve Davies 2010). Ancak bu doğal süreci hızlandıran ve dirençli suşların seçilimine yol açan en önemli faktörlerden biri, uygunsuz veya olması gerekenden az antibiyotik kullanımıdır (Neu 1992; Foster 2017). Hastanelerdeki yetersiz enfeksiyon kontrolü, bakterilerin genetik materyal alışverişi yapabilmesi ve antibiyotiklerin stafilokoklarda yarattığı genetik ve fizyolojik baskı gibi birçok faktör direnç gelişimini tetiklemektedir. Tüm bu etkenler, direncin yayılma ve gelişme sürecini önemli ölçüde hızlandırmaktadır (Becker vd. 2014; Miragaia 2018; Vestergaard vd. 2019). CDC tarafından 2019'da yayımlanan antimikrobiyal direnç raporunda farklı kategoriler altında çeşitli antibiyotiklere dirençli önemli patojenler belirtilmiştir. Acil tehdit kategorisinde karbapenem dirençli *Acinetobacter* ve *Enterobacteriace*, ciddi tehdit kategorisinde ise metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisin dirençli enterokoklar, çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* bakterileri yer almaktadır (CDC 2019). Avrupa'da antimikrobiyal dirence bakacak olursak Freitas ve Werner (2023) tarafından, Almanya'da vankomisin dirençli enterokokların insidansı 3'e katlandığı, Avrupa'da MRSA bakteriyemilerinde düşüş yaşanmasına rağmen halen önemini koruduğu vurgulanmıştır. Murray (2022), antibiyotik direncinin sadece 2019 yılında yaklaşık 1.3 milyon insanın ölümünden sorumlu olduğunu ve bu sayının 2050 yılına kadar 10 milyona ulaşacağını belirtmiştir. Türkiye'de Covid-19 pandemisi öncesi ve sonrasında olmak üzere antimikrobiyal direnç profili belirlenmesi için *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *S. aureus* bakterileri ile çalışılmış. yapılan bu geniş kapsamlı çalışmaya 17 farklı hastaneden 4030 izolat dahil edilmiştir. *E. coli* izolatlarında sefalosporin antibiyotiklerine karşı duyarlılığın arttığı saptansa da diğer antibiyotiklere karşı bu oran sabit kalmış, nitrofurantoin duyarlılığı ve genişlemiş spektrum beta-laktamaz oranlarının azaldığı belirtilmiştir. *K. pneumoniae*'de çalışılan tüm antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık azalmıştır. *S. aureus*'ta ise florokinolon antibiyotiklerine karşı duyarlılık artmış, metisilin direni ise 2019-2020 arasında azalmıştır. Ancak 2020 sonrasında bu metisilin direnci pandemi öncesi metisilin direnç oranına tekrar gelmiştir (Yılmaz vd. 2023). Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde, çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır. Bunlar arasında makrolidler, linkozamidler ve streptogramin B (MLS_B grubu), beta-laktamlar, glikopeptidler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, florokinolonlar, oksazolidinonlar, trimetoprim-sulfametoksazol ve rifampisin gibi ajanlar bulunmaktadır (Piette ve Verschraegen 2009; Becker vd. 2014). Bu antibiyotiklerin her biri farklı mekanizmalarla bakteri üremesini engelleyerek veya bakteriyi öldürerek etki gösterir. Ancak, stafilokokların, KoNS dahil olmak üzere, bu terapötik ajanlara karşı farklı mekanizmalar ile ciddi bir direnç geliştirme eğilimi, küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Şekil

2.4). Bu durum enfeksiyonların etkili tedavisine önemli bir zorluk oluşturmaktadır (Foster 2017; John 2020). *S. hominis* gibi KoNS türleri, yukarıda bahsedilen antibiyotik grup ve



Şekil 2.4. Antibiyotik direnç mekanizmaları ve ilgili antibiyotikler (www.cdc.gov)

üyelerine karşı geliştirdiği direnç profilleriyle dikkat çekmektedir. Bu durum, *S. hominis*'i göz ardı edilmemesi gereken fırsatçı bir patojen haline getirmekte ve neden olduğu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu dirençlerin başında, SCCmec üzerinde taşınan *mecA* geni tarafından kodlanan modifiye penisilin bağlanma proteini PBP2a üretimine dayalı metisilin direnci gelir (Rupp ve Archer 1994; Oliveira vd. 2023). Beta-laktam antibiyotikleri stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir (Rayner ve Munchhof 2005). Ancak metisilin dirençli stafilokoklar neredeyse tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere direnç göstermektedir. Beta-laktamaz dirençli antistafilokok antibiyotiklere (nafsisin fluksloksasin) karşı ise sadece enzimatik inhibisyon değil eflüks pompaları ve hedef modifikasyonu ile de direnç gösterebilmektedir (Lade ve Kim 2021). Bu nedenle daha az ciddi stafilokokal enfeksiyon hastalıklarında klindamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol önerilmekte, ciddi enfeksiyon hastalıklarında ise standart ve son çare tedavi ilacı olan vankomisin sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak, bu antibiyotikler de kalıcı ve tekrarlayıcı enfeksiyonlara neden olan bazı metisilin dirençli suşlarda işe yaramamaktadır. Bu nedenle linezolid, daptomisin gibi ilaçlar ile yine bazı beta-laktam antibiyotiklerin vankomisin ile kombine tedavisi metisilin dirençli stafilokokların neden olduğu enfeksiyon tedavilerine alternatif olabilmektedir (Davis vd. 2015; Lade ve Kim 2021). Bu metisilin direnci *S. hominis* izolatlarında oldukça yaygın ve %68-85 oranlarında olduğu bildirilmiştir (d'Azevedo vd. 2008; Mendoza-Olazarán vd. 2015; Bıçak vd. 2020). MLS_B grubu antibiyotiklere karşı direnç de sıklıkla görülmektedir (Mendoza-Olazarán vd. 2013; Becker vd. 2014). Bu direnç ilaç hedef modifikasyonu sağlayan enzimler veya ilacı hücre dışına atan eflüks pompaları aracılığıyla gelişir (Piette ve Verschraegen 2009; Roberts 2012; Mendoza-Olazarán vd. 2013). Tetrasiklin ve tigesiklin gibi tetrasiklin grubu antibiyotiklere direnç ise genellikle çeşitli eflüks pompaları ile gerçekleşir (Chopra ve Roberts 2001; Argudín vd. 2017). Florokinolonlara karşı direnç, hedef bölge

mutasyonları ve ikincil olarak efluks pompaların ifadesinden sorumlu genlerin aşırı ekspresyonu ile ortaya çıkar (Becker vd. 2014; Hooper ve Jacoby 2016). Kloramfenikol direnci ise çoğunlukla plazmidle taşınan ve antibiyotiğin modifikasyona uğramasıyla inaktivasyonunu sağlayan enzimlerin üretimi ile ilgilidir (Schwarz vd. 2004; Becker vd. 2014).

Her ne kadar *S. hominis*'te yüksek düzeyde vankomisin direnci nadir olduğu bildirilse de hücre duvarı kalınlaşması ve adaptif metabolik değişikliklerle ortaya çıkan azalmış duyarlılık, önemli bir klinik zorluktur (Piette ve Verschraegen 2009; Becker vd. 2014). Bu yaygın ve çeşitli direnç mekanizmaları çoklu ilaç direnci profillerine yol açar (Mendoza-Olazarán vd. 2013) ve *S. hominis*'in hastane ortamında kalıcılığına, yayılmasına ve neden olduğu enfeksiyonların tedavisindeki zorluklara önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu nedenle, özellikle ampirik tedavilerin direnç gelişimini hızlandırabildiği ve salgınların sağlık tesislerinde yayılabildiği (de Silva vd. 2002; Mendoza-Olazarán vd. 2013; Becker vd. 2014; Szczuka vd. 2018) göz önüne alındığında, enfeksiyon etkeni suşun detaylı antibiyotik duyarlılık profilinin laboratuvarında fenotipik veya genotipik yöntemlerle belirlenmesi, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve ampirik tedaviye yön verilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Bouchami vd. 2011; Seng vd. 2017; Oliveira vd. 2023; CLSI 2024). Sonuç olarak, antibiyotiklere hızla direnç kazanması, bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisini önemli ölçüde karmaşıktırmaktadır.

2.5. *S. hominis* Biyofilmi ve Patojenitesi

S. hominis gibi KoNS türlerinin biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğu çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır (Fredheim vd. 2009; Mendoza-Olazarán vd. 2013; Szczuka vd. 2018). Biyofilm oluşumu, stafilokoklarda ekstraselüler ortama salgılanan polisakkaritler tarafından sağlanır. Bu polisakkaritlerin üretimi ve salınımı, *icaADBC* operonu tarafından kontrol edilir ve bu ürün, polisakkarit hücrelerarası adezin/poli-N asetil glukozamin (PIA/PNAG) olarak adlandırılır. Ancak, farklı stafilokok türlerinde ve suşlarında biyofilm üretimi PIA/PNAG harici farklı sistemlerle de yönetilmektedir (Otto 2008). Örneğin, *S. epidermidis* ile karşılaştırıldığında, *S. hominis*'te *icaADBC* operonunun varlığı ve işlevselliği daha az yaygın veya daha değişken görünmektedir (Fredheim vd. 2009; Becker vd. 2014). Örneğin, Mendoza-Olazarán vd. (2013), kan kültürü izolatlarının çoğunun (%72) *in vitro* koşullarda biyofilm üretmesine rağmen, sadece %19'unun *icaA* ve *icaD* genlerini taşıdığını raporlamıştır. Bu bulgu, *S. hominis*'in PIA/PNAG'dan bağımsız, alternatif biyofilm mekanizmalarına sahip olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Bu alternatif mekanizmaların, otolizin E ve biyofilm-ilişkili-protein benzeri hücre yüzey proteinleri aracılığıyla hücreler arası kümeleşmeye ve yüzeye tutunmaya dayandığı düşünülmektedir (Becker vd. 2014). Dolayısıyla, *S. hominis*'in biyofilm oluşturma stratejisi, türe ve hatta suşa bağlı olarak farklılık gösterebilir; bazı suşlar PIA/PNAG üretirken, diğerleri protein ağırlıklı bir matriks oluşturabilir.

Hangi mekanizma kullanılırsa kullanılsın, biyofilm üretimi *S. hominis*'in patojenitesine önemli ölçüde katkı sağlar (Szczuka vd. 2018). Biyofilm oluşturma yeteneğinin klinik açıdan en önemli sonuçları, damar içi kateterler, protez eklemler ve kalp kapakçıkları gibi kalıcı veya yarı kalıcı tıbbi cihazlarla ilişkili enfeksiyonlarda görülür (Ryder 2005; Mermel vd. 2009). Bu tür cihazların yüzeyi, hızla konak proteinleri ile kaplanarak bakterilerin tutunması için ideal bir zemin oluşturur (Donlan 2001; Becker

vd. 2014). Bakteriler, yüzey proteinleri aracılığıyla bu konak matriks proteinlerine bağlanarak ilk tutunmayı gerçekleştirir (Otto 2009) ve ardından kateterin hem dış yüzeyinde hem de iç lümeninde biyofilm gelişir (Ryder 2005; Mermel vd. 2009). Biyofilmi oluşturan yoğun matriks, bakterileri konak immün hücrelerinin fagositozundan, antikorlardan ve kompleman sisteminden fiziksel olarak korur (Otto 2009; Piette ve Verschraegen 2009; Otto 2013). Ayrıca, biyofilm matriksi antibiyotiklerin içeriye difüzyonunu fiziksel olarak engelleyebilir ve içindeki bakterilerin yavaşlamış metabolik durumu veya stres yanıtları, onları birçok antibiyotiğe karşı fenotipik olarak daha toleranslı hale getirir (Otto 2008; Becker vd. 2014). Biyofilm, stafilokoklarda *agr* gibi quorum sensing sistemlerinin aktivasyonunu tetikleyerek çeşitli toksinlerin ve virülans faktörlerinin salınımını düzenleyebilir (Yarwood ve Schlievert 2003; Otto 2008). *S. hominis* izolatlarında biyofilm üretim kapasitesinin, çeşitli tutunma ve invazyonla ilişkili genlerin varlığıyla daha invaziv bir fenotiple bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Szcuka vd. 2018). Biyofilm aynı zamanda genetik materyal alışverişi için korunaklı bir ortam sağlayarak direnç genlerinin yayılmasına da olanak tanıyabilir. Kateter lümenindeki biyofilmden kopan bakteri veya parçacıkların kan dolaşımına karışması, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına veya kalıcı bakteriyemiye neden olarak sepsise yol açabilir (Mermel vd. 2009; Becker vd. 2014; Donlan 2001). Tüm bu faktörler, KoNS enfeksiyonlarının kalıcı, kronik ve tedavisi zor olmasına neden olur (Piette ve Verschraegen 2009; Mendoza-Olazarán vd. 2013). Bu nedenlerle, *S. hominis*'in özellikle tıbbi cihaz kullanan veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda önemli bir nozokomiyal patojen olarak öne çıktığı belirtilmektedir (Piette ve Verschraegen 2009; Heilmann vd. 2019).

2.6. Stafilokoklar'de Demir Alım Mekanizmaları ve Patojenitedeki Rolü

Demir, neredeyse tüm canlılar için olduğu gibi, bakteriyel patojenler için hayati öneme sahip mikro ve makro bir besindir. Bu element elektron taşıma zinciri, DNA sentezi ve çeşitli enzimatik reaksiyonlar gibi temel hücresel süreçlerde kofaktör olarak görev yapmaktadır (Skaar 2010; Cassat ve Skaar 2013). Ancak, konak organizmada serbest demir konsantrasyonu, transferrin, laktoferrin, ferritin ve hem gibi proteinlere sıkıca bağlı olması nedeniyle son derece düşüktür (Cassat ve Skaar 2013). Bu durum, konak içinde hayatta kalmak ve çoğalmak isteyen bakteriler için önemli bir engel oluşturur ve “besinsel bağışıklık” olarak adlandırılan konak savunma mekanizmalarından biridir. Bu nedenle, *Staphylococcus* türleri, konağın demir depolarından bu elementi etkin bir şekilde alabilmek için hemoliz yoluyla hem demiri elde etme ve yüksek afiniteli demir şelatörleri olan sideroforları salgılama gibi sofistike stratejiler geliştirmişlerdir (Skaar 2010; Otto 2014). Bu demir alım sistemleri, bakterinin sadece besinsel ihtiyacını karşılamakla kalmaz, aynı zamanda patojenite ve virülansında da kritik rol oynar (Cassat ve Skaar 2013).

2.6.1. Hemoliz ve hem demirinin edinimi

Hemoliz, hücrelerin, özellikle eritrositlerin parçalanması anlamına gelir. Bu biyolojik aktivite, genellikle *Staphylococcus* türleri tarafından üretilen spesifik peptitler veya toksinlerle ilişkilidir (Li vd. 2014; Verdon vd. 2009). Stafilokokların önemli virülans faktörlerinden olan hemolizinler, eritrositleri parçalayarak içerdikleri hemoglobini ortama salmalarını sağlar; hemoglobin ise zengin bir demir kaynağıdır (Otto 2014; Foster 2017).

Staphylococcus türleri tarafından üretilen hemolizinler, protein hemolizinler ve peptit hemolizinler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Protein hemolizinler arasında, birçok hücre tipinde membranda porlar oluşturarak hücre lizisine neden olan güçlü bir sitotoksin olan α -hemolizin bulunur (Verdon vd. 2009; Otto 2014; Tong vd. 2015). β -hemolizin ise özellikle koyun eritrositlerindeki sfingomiyelini hidrolize eden bir sfingomiyelinaz C olup, hücre zarına hasar vererek hemoglobini açığa çıkarır (Verdon vd. 2009; Otto 2014). γ -hemolizin ve yapısal olarak benzer lökositinler ise iki bileşenli toksinlerdir; farklı alt birimlerin kombinasyonu ile hem eritrositleri hem de lökositleri hedef alarak porlar oluşturur ve lizise yol açarlar (Verdon vd. 2009; Otto 2014; Foster 2017).

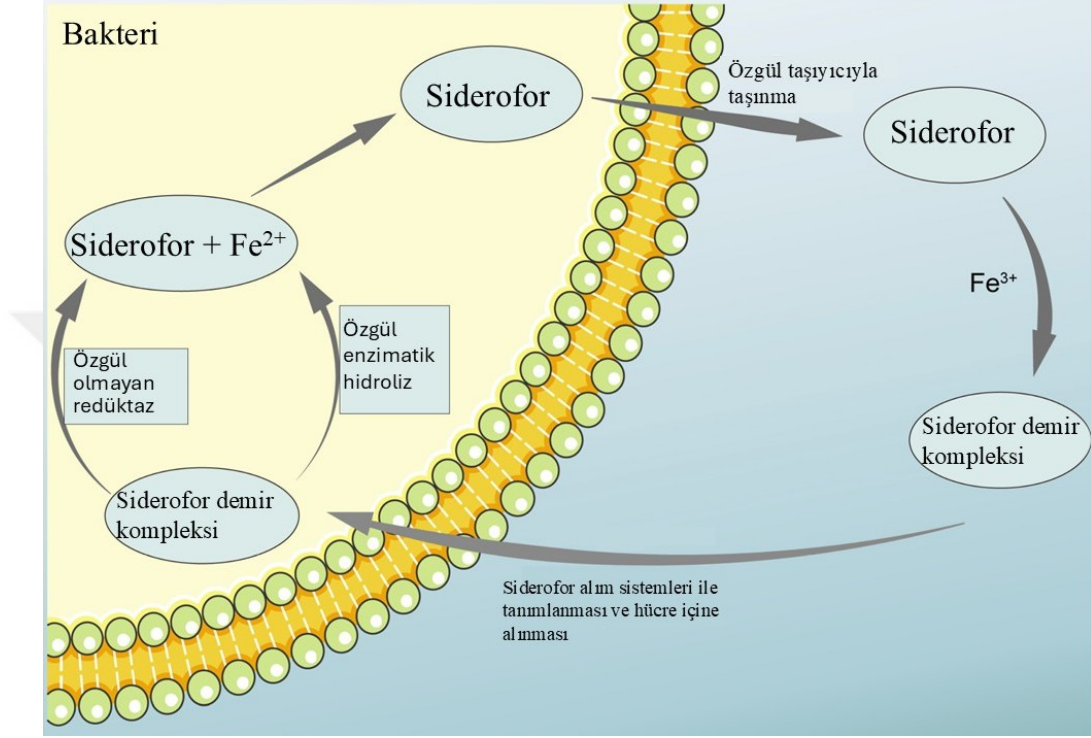
Peptit hemolizinler, çoğu stafilokokta, özellikle patojenik *S. aureus* ve *S. epidermidis*'te bulunan, 20-44 amino asitten oluşan, amfipatik α -helikal yapıya sahip güçlü yüzey aktif madde benzeri peptitlerdir (Liv vd. 2014). PSM'ler; PSM α , PSM β , PSM γ , PSM δ , PSM ϵ ve PSM-*mec* olmak üzere altı türe ayrılır ve kısa (α -tipi, 20-26 aa) veya uzun (β -tipi, 44 aa) boyutlu olabilirler (Liv vd. 2014). δ -hemolizin, 26 amino asitli, amfipatik ve α -helikal yapıda bir peptit olup hedef membranı geçirgen hale getirir (Verdon vd. 2009). *S. epidermidis* ve *S. aureus* tarafından salgılanan PSM γ , stafilokokal δ -toksin ile özdeş kabul edilir. A-tipi PSM'ler eritrositlerin lizisini indükleyen güçlü hemolizinlerdir. PSM-*mec*, *S. aureus* ile *S. epidermidis*'te belirgin hemoliz gösteren bir peptittir; varlığı, antibiyotik direnci ve virülans belirleyicilerinin aynı hareketli genetik elementte bulunması açısından önemlidir (Liv vd. 2014).

Hemolizinlerin neden olduğu hemoliz, stafilokokal hastalıklarda gözlenen patogeneze ile yakından ilişkilidir. Bu faktörler, stafilokokların konak hücreleri parçalayarak doku hasarına neden olmalarına ve bağışıklık savunmasından kaçmalarına katkıda bulunan kritik virülans faktörleridir. Özellikle α -tipi PSM'ler, doğuştan gelen bağışıklığın önemli hücreleri olan nötrofillere karşı güçlü sitolitik aktivite gösterir; nötrofilleri fagositoz sonrası yok ederek *S. aureus*'un hayatta kalmasını desteklerler. Hemoliz, stafilokoklar için sadece doku hasarı yaratma ve bağışıklıktan kaçma aracı değil, aynı zamanda eritrositlerin parçalanmasıyla açığa çıkan hemoglobin veya hem molekülünün *Isd* (Demir-regülasyon yüzey determinantı) sistemi aracılığıyla yakalanarak kritik bir besin olan demiri elde etme stratejisidir (Skaar 2010; Cassat ve Skaar 2013; Otto 2014; Choby ve Skaar 2016). PSM'ler ayrıca biyofilm yapısının oluşturulması ve ayrılmasında da rol oynar, bu da biyofilmlle ilişkili enfeksiyonların yayılması için kritik öneme sahiptir. Biyofilmin kanallı yapısını oluşturarak ve bakterilerin biyofilmlerden dağılmasını kolaylaştırarak enfeksiyonun yayılımına destek olurlar (Liv vd. 2024).

2.6.2. Siderofor aracılı demir edinimi

Stafilokoklar, konağın transferrin ve laktoferrin gibi proteinlerine bağlı olan demiri alabilmek için, siderofor olarak adlandırılan, demire yüksek afiniteli molekülleri sentezleyip dış ortama salgırlar (Skaar 2010; Cassat ve Skaar 2013). Sideroforlar, konak proteinlerinden demir iyonlarına bağlanır ve oluşan demir-siderofor kompleksi, bakteri yüzeyindeki spesifik reseptörler tarafından tanınarak hücre içine alınır (Şekil 2.1) (Cassat ve Skaar 2013). *S. aureus*'ta stafiloferrin A ve stafiloferrin B olmak üzere iki ana siderofor tipi tanımlanmıştır ve benzer sistemlerin KoNS türlerinde de bulunduğu düşünülmektedir (Cassat ve Skaar 2013; Becker vd. 2014). Stafilokoklar ayrıca, diğer

mikroorganizmalar tarafından üretilen sideroforları da kullanarak demir edinebilirler (Skaar 2010). Tüm bu sentez ve taşıma sistemlerinin ekspresyonu, hücre içi demir seviyelerine bağlı olarak sıkı bir şekilde düzenlenir (Cassat ve Skaar 2013). *S. hominis* gibi KoNS türlerinde de siderofor üretiminin patojeniteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir, ancak *S. aureus*'a kıyasla bu sistemler daha az detaylı çalışılmıştır (Mendoza-Olazarán vd. 2013; Becker vd. 2014; Szczuka vd. 2018).



Şekil 2.5. Bakterinin siderofor aracılı demir alım mekanizması (Xie vd. 2024)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Bakteri İzolatları ve Büyüme Koşulları

Bu tez çalışmasında kandan izole edilmiş 41 *S. hominis* izolatı kullanılmıştır. Bakteriler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkezi Laboratuvarı tarafından sağlanmıştır. Deneyde kullanılan izolatlar ATF-1 ile ATF-41 arasında isimlendirilmiştir

Nutrient Agar (NA) (Sigma Aldrich, ABD) besiyerine inoküle edilerek 37 °C’de bir gece (18-24 saat) inkübe edilmiştir. İnkübasyon ardından bu aktif kültürlerden çalışma boyunca kullanılmak üzere gliserollü -80 °C stokları hazırlanmıştır. Bakteri kültürleri en fazla 5 pasaj olacak şekilde kullanılmış ve gerektiğinde stoklardan tekrar aktifleştirilmiştir.

3.2. Bakterilerin Hemoliz Aktivitelerinin Belirlenmesi

İzolatların hemoliz aktiviteleri Buxton (2005)’ın belirttiği protokole benzer şekilde belirlenmiştir. Bu yöntemde göre *S. hominis* izolatları çizgi ekim tekniği ile koyun kanlı agarlara inoküle edilerek inkübatör (Elektromag M 420 D) de 18-24 saat 37°C’de inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda petri kapları bir ışık kaynağına doğru tutularak ışık arkadan gelecek şekilde hemolitik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Kırmızı kan hücrelerinin tam lizisine bağlı olarak oluşan şeffaf/berrak zon oluşumu beta-hemoliz, hemoglobinin methemoglobine indirgenmesiyle gerçekleşen kısmi liziz sonucu ortamda oluşan yeşil veya kahverengi renk değişikliği alfa-hemoliz ve besiyeri ortamında herhangi bir değişikliğin gözlemlenmemesi gama-hemoliz olarak tanımlanmıştır.

3.3. Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin Belirlenmesi

Bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü’nün (CLSI, 2024) belirlediği standart takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Gece boyunca inkübasyona bırakılmış taze bakteri kültürleri kullanılarak serum fizyolojik (SF, %0.85 NaCl) (Merck, Almanya) içerisinde bulanıklığı 0.5 McFarland’a ayarlanmıştır. Bulanıklığı ayarlanmış bakteri süspansiyonu steril eküvyon çubuklarla NA üzerine yayılmıştır. Çizelge 3.1’de belirtilen antibiyotik diskleri, bakteri yayılmış NA üzerine yerleştirilmiştir. CLSI (2024) tarafından vankomisin antibiyotiğinin stafilokoklar üzerinde duyarlılığını ölçümünde disk difüzyon yerine MİK önerilmektedir. Bu nedenle vankomisin antibiyotik duyarlılığı için sadece MİK belirlenmiştir. Bakteri ekimi ve disk yerleştirilmesi yapılan NA petrileri inkübatörde 18-24 saat 37 ±2 °C koşullarında inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda oluşan inhibisyon zonlarının çapları ölçülüp CLSI (2024)’ya göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak Çizelge 4.2’de belirtilmiştir. Çalışmanın bu aşaması birbirinden bağımsız 3 ayrı tekrar olarak gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.1. Disk difüzyon testinde kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik grubu	Antibiyotik	Disk konsantrasyonu (µg/disk)	Kısaltması
Aminoglikozit	Gentamisin	10	CN
	Kanamisin	30	K
Beta-laktam	Sefoksitin	30	FOX
Fenikol	Kloramfenikol	30	C
Florokinolon	Siprofloksasin	5	CIP
Folat sentezi inhibitörü	Trimetoprim-Sulfametoksazol	1.25/23.75	TMP-SMX
Linkozamid	Klindamisin	2	DA
Makrolid	Azitromisin	15	AZT
	Eritromisin	15	ERT
	Klaritromisin	15	CLR
Tetrasiklin	Tetrasiklin	30	TET

3.4. Antibiyotiklerin MİK Değerinin Belirlenmesi

Bakteri izolatlarının duyarlı veya orta duyarlı olduğu antibiyotikler için antibiyotiklerin MİK değerleri belirlenmiştir. Çalışmanın bu aşaması Uluslararası Standartlar Örgütü tarafından belirlenen Broth-dilüsyon standardına göre gerçekleştirilmiştir (ISO 20776-2, 2021). Buna göre gece boyunca büyütülmüş taze *S. hominis* kültürleri steril SF içerisinde 0.5 McFarland'a ayarlanmıştır. Hazırlanan bu süspansiyonlar %1 oranında (100 µL bakteri süspansiyonu + 9.9 mL NB) seyreltilerek 1×10^6 CFU/mL hedef yoğunluğa getirilmiştir. Bakteri içeren bu besiyeri 96 kuyulu mikrotitre plakalara (LP SPA, İtalya) 100'er µL dağıtılmıştır. Her bir antibiyotik için ilgili konsantrasyonlarda ara stoklar ilgili steril besiyeri ile hazırlanmıştır. Bu antibiyotik ara stokları ilgili kuyucuklara 100µL eklenmiştir. Bu şekilde son antibiyotik konsantrasyonları 2 kat seyreltme prensibine uygun şekilde oluşturulmuş, bakteri yoğunluğu ise 5×10^5 CFU/mL olacak şekilde ayarlanmıştır. MİK çalışmasında kullanılan antibiyotikler Çizelge 3.2'de verilmiştir. Pozitif kontrol olarak bakteri içeren besiyerine; negatif kontrol olarak da bakteri içermeyen steril besiyerine 50'şer µL steril distile su eklenmiştir. Hazırlanan plakalar Labwit ZWRY 240 Soğutmalı Çalkalamalı İnkübatörde 150 rpm'de 37 ± 2 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Ardından plakalar görsel olarak incelenmiş ve mikrobiyal gelişimi durduran en düşük konsantrasyon MİK olarak belirlenmiştir. Deneyin ilk aşamasında kullanılan konsantrasyon aralığı 64–32–16–8–4–2–1 µg/mL şeklinde belirlenmiştir. Eğer MİK değeri örneğin 16 µg/mL olarak tespit edilirse, daha hassas bir belirleme için 16–8 µg/mL aralığında yeni konsantrasyonlarla deney tekrarlanmıştır. Tüm MİK tayinleri hem 2 kat seyreltme yöntemi hem de ara konsantrasyonlar dikkate alınarak her izolat için üç teknik tekrar halinde gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.2. MİK çalışmasında kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik grubu	Antibiyotik	Kısaltması
Aminoglikozit	Gentamisin	CN
	Kanamisin	K
Fenikol	Kloramfenikol	C
Florokinolon	Siprofloksasin	CIP
Folat sentezi inhibitörü	Trimetoprim-Sulfametoksazol	TMP-SMX
Makrolid	Azitromisin	AZT
	Eritromisin	ERT
	Klaritromisin	CLR
Tetrasiklin	Tetrasiklin	TET
Glikopeptid	Vankomisin	V

3.5. İzolatların biyofilm oluşturma kapasitelerinin belirlenmesi

Bakterilerin biyofilm oluşturma kabiliyetinin belirlenmesi için modifiye kristal viyole yöntemi kullanılmıştır (Christensen vd. 1985). Buna göre taze bakteri kültürleri %1 glikozlu (Merck, Almanya) NB ortamında Soif Uv 510 Optical Instruments Spektrofotometre cihazında OD₆₀₀'de 0.05 (yaklaşık 10⁷ CFU/mL bakteri) bakteri konsantrasyonuna ayarlanmıştır. Ardından steril 96'lı mikrotitre plaka kuyucuklarına her bir bakteri kültüründen ayrı ayrı 200 µL inoküle edilmiştir. Negatif kontrol olarak bakteri içermeyen %1 glikozlu NB kullanılmıştır. Ayrıca izolatların biyofilm üretimlerini karşılaştırmak için biyofilm oluşturma yeteneği bilinen *S. aureus* ATCC 29213 suşu kullanılmıştır. Hazırlanan mikrotitre plakalar 37 °C'de statik koşullarda 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası yapışmayan hücreleri uzaklaştırmak için kuyucuklar SF ile yıkanarak kuyucuklara sadece biyofilm matriksi ve bağlı hücrelerin kalması sağlanmıştır. Daha sonra biyofilmlerin sabitlenmesi için plakalar 37°C'de 25 dakika boyunca hava ile kurutulmuştur. Ardından her kuyucuğa 200 µL %0.1 kristal viyole çözeltisi (Merck, Almanya) eklenmiştir ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmiştir. Boyama işleminden sonra fazla boya distile su ile yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Son olarak her kuyucuğa biyofilm matrisine bağlı boyayı çözmek için 200 µL %95 etanol (Merck Millipore, Almanya) eklenmiştir. Boyanın çözünmesinin ardından her kuyucuk 595 nm dalga boyunda (OD₅₉₅) spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Çalışma üç tekrarlı şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.6. Bakterilerin Siderofor Aktivitelerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada kullanılan izolatların siderofor üretimi iki farklı metot ile değerlendirilmiştir. Öncelikle Overlaid-CAS Testi ile izolatların siderofor üretip

üretmediği nitel olarak değerlendirilmiştir. Ardından siderofor üretebilen izolatlar için Sıvı-CAS Testi ile siderofor üretimi nicel olarak belirlenmiştir.

3.6.1. İzolatların Overlaid-CAS (O-CAS) yöntemiyle siderofor aktivitesinin belirlenmesi

Bakteri izolatlarının siderofor üretimi, Gram-pozitif bakteriler için daha önce geliştirilmiş modifiye CAS agar plak yöntemi kullanılarak belirlenmiştir (Milagres vd. 1999; Pérez-Miranda vd. 2007). Buna göre gece boyu büyütülerek taze hazırlanan bakterilerden 10 µL NA besiyerlerine nokta ekim ile ekilmiştir ve 37°C’de 24 saat inkübe edilmiştir. Schwyn ve Neilands (1987) metoduna göre hazırlanmış ancak besin ilavesi yapılmamış CAS çözeltisi yalnızca renk değişimini gözlemlemek amacıyla kullanılmıştır (Pérez-Miranda vd. 2007). Bakteriye inkübasyonun ardından 90 mm çapındaki agar plaklarının üzerine 10 mL CAS çözeltisi dökülmüştür. Bakteri kolonileri çevresinde mavi renkten turuncuya olan renk değişimi siderofor üretiminin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Siderofor üreticisi olarak bilinen *S. aureus* ATCC 29213 pozitif kontrol, bakteri içermeyen NA ortamı negatif kontrol olarak hazırlanmıştır. Çalışma üç tekrarlı şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.6.2. İzolatların sıvı-CAS yöntemiyle siderofor aktivitesinin belirlenmesi

Bu çalışmada kullanılan izolatlar ve kontrol olarak kullanılan *S. aureus* ATCC 29213 suşunun siderofor aktivitelerini nicel olarak belirlemek için Arora ve Verma (2017) ve Wang vd. (2022) yöntemleri küçük modifikasyonlar yapılarak kullanılmıştır. Buna göre taze bakteri hücrelerinden 20 µL alınarak 2 mL NB ortamına aktarılmıştır. Hazırlanan kültürler 48 saat 37°C’de 150 rpm’de inkübe edilmiştir. İnkübasyon ardından 10 dk 100000 rpm’de santrifüj edilen bakteri kültürlerinin süpernatantları 1:1 olacak şekilde öncesinde taze hazırlanmış 1:10 CAS çözeltisi ile karıştırılıp oda sıcaklığında ve karanlıkta 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. Negatif kontrol olarak bakteri içermeyen NB besiyeri kullanılmıştır. İnkübasyonun ardından örneklerin absorbansları 630 nm’de ölçülmüştür. *S. aureus* ATCC 29213 pozitif kontrol olarak kullanılarak izolatların siderofor aktiviteleri aşağıdaki formül 3.1 kullanılarak % değeri hesaplanmıştır. Çalışma üç tekrarlı şekilde gerçekleştirilmiştir.

$$\text{Siderofor Üretimi} = \frac{A_r - A_s}{A_r} \times 100 \quad (3.1)$$

Ar: Kontrolün absorbansı (CAS çözeltisi ve Boş NB), As: örnek absorbansı (CAS çözeltisi ve hücresiz süpernatant)

3.7. İstatistiksel analizler

Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 23, USA programı kullanılarak tek yönlü varyans analizi ve Dunnet’s post-hoc analizi gerçekleştirilmiştir. p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir (Nostro vd. 2009; Cvetković vd. 2023).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Hemoliz aktivitesi

Hemolitik aktivite stafilokokların virülansını artıran bir özellik olmakla birlikte klinik bir öneme de sahiptir. Hemolitik aktivite bakterilerin virülans özelliklerini arttırdığı gibi özellikle de invazif enfeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin bu özelliklerinin belirlenmesi klinik açıdan kritiktir. Zhang vd. (2013)'in de tanımladığı gibi insan cildinin normal mikrobiyotasının kommensal bir sakini ve aynı zamanda “esrarengiz bir fırsatçı patojeni” olan *S. hominis*'in izolatlarının hemolitik aktivitelerinin karakterize edilmesi bakterinin patojenitesinin anlaşılması ve bakterinin klinik öneminin yeniden değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu tez çalışmasında elde edilen hemolitik aktivite sonuçları tam hemoliz olan beta ve hemoliz olmayan gamma hemolitik aktivite olarak 2 gruba ayrılmış ve Çizelge 4.1'de verilmiştir. Çalışılan 41 izolatın 19'u (%46.3) beta; diğer 22'si (%53.7) gamma hemolitik aktivite göstermiştir. *S. hominis* bakterisi için hemolitik aktivite verisi literatürde oldukça kısıtlıdır. Bahsedildiği üzere KoNS türleri olarak daha çok *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus* çalışılmakta ve *S. hominis* göz ardı edilmektedir. Ancak bu durum *S. hominis*'i daha tehlikeli kılabilmektedir.

Yine Szemraj vd. (2020) yaptığı bir çalışmada izole ettikleri klinik 80 KoNS izolatı içinden 20 tanesinin *S. hominis* olduğunu bulmuş ve bunların da 18 tanesinin (%90) beta hemolitik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Zhang vd. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, klinik örneklerden izole edilmiş 108 *S. hominis* izolatın hemolitik aktivitesi incelenmiş ve izolatlardan hiçbirinin hemolitik aktivite göstermediğini belirtilmiştir. Türkiye'de yapılan bir araştırmada ise, çiğ inek sütünden izole edilen 84 *Staphylococcus* izolatının 27'sinin (%32.14) β -hemolitik aktivite sergilediği ancak bu izolatlardan hiçbirinde α -hemolitik aktivite görülmediği rapor edilmiştir (Sipahi vd. 2023). Bu tez kapsamında elde edilen verilerin çalışılan *S. hominis* izolatlarındaki hemolitik aktivitenin değerlendirilmesi literatüre yeni bilgiler kazandırması açısından önemlidir.

Çizelge 4.1. Hemoliz aktivitesine göre izolatlar ve yüzdeleri

Hemoliz Tipi	n	%	İzolatlar
Beta	19	46.3	ATF-3, 5, 7, 8, 12, 15, 16, 18, 22, 23, 25, 27, 29, 30, 32, 36, 37, 40 41
Gamma	22	53.7	ATF- 1, 2, 4, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 24, 26, 28, 31, 33, 34, 35, 38, 39
Toplam	41	100	ATF-1 – ATF-41

4.2. İzolatların Antibiyotik Direnç Profilleri ve MİK değerleri

Dünya çapında artan antibiyotik direnci halk sağlığı için oldukça büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Özellikle artan antibiyotik direnciyle birlikte kullanılan antibiyotiklerin

başarısız olması tedavileri zorlaştırmakta ve bu da artan morbidite ve mortalite ile kendini göstermektedir. Klinikteki bu tür dirençli enfeksiyonlar hastalığı uzattığı ve hastanede kalış süresini arttırdığı için aynı zamanda ciddi bir ekonomik yükü de beraberinde getirmektedir (Miragaia 2018; Coccitto vd. 2022). Yaygınlaşan antibiyotik direnci patojenlere karşı kullanılan antibiyotikleri etkisiz kılarak tedavi seçeneklerini sınırlar (Miragaia 2018). Bu durum, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde daha toksik, pahalı veya daha az etkili alternatif ilaçlara yönelmeyi gerektirir. *S. hominis* dahil olmak üzere KoNS'lar, direnç genlerinin yayılması için rezervuar görevi görerek bu genleri daha patojenik bakterilere aktarabilir. Bu durum, direncin devam eden artışıyla tedavi edilemez enfeksiyonların ortaya çıkışı riskini artırır. *S. hominis* gibi bakterilerde gözlemlenen artan çoklu direnç, klinik ortamlarda giderek artan bir tehdit olduğunu vurgular. *S. hominis*'in direnci hızla edinme yeteneği, sürekli sürveyans, sorumlu antibiyotik yönetimi ve yeni tedavi geliştirme ihtiyacını acil hale getirmektedir (Szemraj vd. 2025).

Bu tez çalışmasında kullanılan izolatların disk difüzyon ve sıvı dilüsyon duyarlılık sonuçlarının CLSI'ya göre yorumlanmış hali duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak Çizelge 4.2'de verilmiştir. Bölüm 3.4'te anlatıldığı gibi vankomisin antibiyotiği için duyarlılık sadece MİK değeri olarak ve sıvı dilüsyon metodu ile saptanmıştır. Böylece *S. hominis* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları elde edilmiş ve genel direnç profilleri ortaya konmuştur. Klindamisinine karşı bu tez çalışmasında çalışılan 41 izolatın hepsi dirençlidir. Bunu izolatların %90.2'si ile eritromisin direnci takip etmektedir. Endişe verici bir diğer bulgu ise %82.9 ile metisilin direncidir. Trimetoprim-sulfametoksazol direnci ise %63.4 ile dikkat çekmektedir. Stafilokokların tedavisinde son çare olarak bilinen vankomisine ise 41 izolatın %19.5'i dirençlidir. İzolatların hepsinin duyarlı olduğu tek antibiyotik ise kloramfenikoldür. Bu 41 izolatın hiçbirisi çalışılan antibiyotiklerin tamamına duyarlılık göstermemiş ve 40 tanesi (%97.6) en az 2 tane antibiyotik grubuna direnç gösterip çoklu ilaç direnci profili sergilemiştir. Klindamisin, yüksek doku penetrasyonu özelliği ile cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi stafilokokal enfeksiyonlarda sıklıkla kullanılan antibiyotiktir (Arabacı vd. 2023). Stafilokokal enfeksiyonlarda klindamisin kullanımına sıklıkla başvurulması bu tez kapsamındaki klindamisin direncini açıklayabilmektedir. Klindamisine benzer etki mekanizmasına sahip olan eritromisin antibiyotiğine direnç ise yine bu antibiyotiğin sıklıkla kullanılmasından kaynaklanabilmektedir. Metisilin direnci ise beta-laktam direncini ifade ettiği için beta-laktamlar metisilin dirençli stafilokok enfeksiyonu tedavisinde kullanılamamaktadır. Bu da tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır. Trimetoprim-sulfametoksazol antibiyotiği ise artan metisilin direncine karşı kullanımı önerilen bir antibiyotiktir. Bu antibiyotik, son çare olarak tanımlanan vankomisin antibiyotiği yerine kullanımı önerilmiştir. Ancak yüksek bakteri yükünün olduğu bakteriyemilerde etkisiz kaldığı da raporlanmıştır (Paul vd. 2015). Vankomisin antibiyotiği ise söz edildiği gibi son çare antibiyotik olarak bilinmekte ve yukarıda bahsedilen antibiyotikler etkisiz kaldığında kullanılmaktadır (Li vd. 2022). Kloramfenikol antibiyotiği ise neden olduğu advers etkiler sebebiyle terk edilmiş antibiyotik olarak tanımlanmaktadır. Ancak artan antibiyotik direnci nedeniyle kullanımı tekrar söz konusu olabilmektedir (Dziadas vd. 2025).

Literatürde *S. hominis* izolatlarının direnç profillerinin belirlendiği çalışmalar mevcuttur: Konuyla ilgili ilk çalışmalardan biri olan Udo vd. (1995)'in yaptıkları çalışmada, Kuveyt'te bir hastanede 104 KoNS izole edilmiş ve bu izolatlardan 4 tanesinin

S. hominis olduğu bunlardan da 3 tanesinin çoklu ilaç direnci gösterdiği belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada ise 10 *S. hominis* izolatının hepsinin vankomisine duyarlı olduğu 9 tanesinin ise eritromisine dirençli olduğu gösterilmiştir (Sorlozano vd. 2009). Oliveira ve Cerca (2013), Portekiz'de 59 gönüllüden 61 KoNS izolatı elde etmiştir. Çalışmada, antibiyotik direnci en yüksek %44 ile eritromisinde görülmüş; bunu %38 ile penisilin, %25 ile gentamisin, %7 ile siprofloksasin ve %0 ile rifampisin ve vankomisin takip etmiştir. Mendoza-Olazarán vd. (2015) yaptıkları başka bir çalışmada ise kandan izole edilen 67 *S. hominis* izolatında sefoksitin antibiyotiği direnci ve *mecA* geni varlığı ile metisilin direnci araştırmış ve 8 farklı antibiyotik için MİK testi gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada metisilin direnci 57 (%85) izolatın metisilin dirençli olduğu, kloramfenikolün MİK₅₀ değeri ise planktonik hücreler için 8 µg/mL olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya paralel olarak bu tez kapsamında bulunan metisilin direnç oranı %82.9 ve kloramfenikol MİK değeri ortalama 4.22±1.85 µg/mL olarak saptanmıştır. Nanoukon vd. (2017) çalışmasında, Batı Afrika'da bulunan Benin Ulusal Eğitim Hastanesinde 66 tanesi bakteriyemi vakalarından izole edilmiş 99 KoNS izolatından 7 tanesinin yine kandan izole edilmiş *S. hominis* olduğunu bildirmiştir. Bakteriyemi etkeni bu 7 *S. hominis* izolatının hepsinin (%100) metisiline dirençli olduğunu vurgulamıştır. Yapılan bir başka çalışmada izole edilen 12 *S. hominis* subsp. *novobiosepticus* izolatı penisilin, oksasilin ve siprofloksasine %100, eritromisine %92.3 trimetoprim-sulfametoksazole %61.5, klindamisine %23.1 ve gentamisine %7.7 dirençlidir (Ahmed vd. 2017). Bu tez çalışmasında Ahmet vd. (2017)'den farklı ve yüksek olarak izolatların klindamisin direnci %100 olarak saptanmıştır. Alter vd. (2019), 18 yaş altı hastaların bakteriyel göz enfeksiyonu etmenlerini incelemek için 2009-2016 yılları arasında birçok merkezden toplam 995 izolat elde etmiştir. 213 tanesi KoNS olan bu izolatların 25 tanesi ise *S. hominis* olarak raporlanmıştır. Tüm KoNS izolatlarının vankomisin ve bir tanesi hariç kloramfenikole duyarlı olduğu belirtilmiştir. İzolatların %74'ü metisiline dirençli olduğunu ve bu izolatların metisilin duyarlı izolatlara göre anlamlı olarak daha fazla antibiyotik grubuna dirençli olduğu belirtilmiştir. Bu istatistiksel analiz beta-laktam (metisilin) hariç 4 farklı antibiyotik grubu ile gerçekleştirmiştir. Bu tez çalışmasında Çizelge 3.1 ve 3.2'de verildiği gibi beta-laktam(metisilin) grubu hariç toplam 8 farklı antibiyotik grubuyla çalışılmış ve metisilin dirençli izolatların metisilin duyarlı izolatlara göre daha fazla antibiyotik grubuna dirençli olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.737). Soumya vd. (2017), Hindistan'da bir hastanede klinik örneklerden 173 izolat elde etmiştir. 173 izolattan 152 tanesi KoNS olarak tanımlamış ve 152 izolattan 8 tanesi (%5.3) ise *S. hominis* olarak tespit edilmiştir. Bu 8 *S. hominis* izolatında metisilin direnci ise %33 olarak raporlanmıştır. Bu oran, tez çalışmasında 41 *S. hominis* izolatında bulunan %82.9 metisilin direncinden çok düşüktür. Bu farklılığa, Soumya vd. (2017)'nin çalışmasında yer alan *S. hominis* izolat sayısının az olması, metisilin direncinin geçmişten günümüze artmış olabilmesi ve ülkelere göre reçete edilen ve uygulanan antibiyotik tedavilerinin farklılık göstermesi neden olmuş olabilir.

Çizelge 4.2. Disk difüzyon ve MİK sonuçlarının CLSI'ya göre yorumlanması

	DA	FOX	K	C	CIP	TET	CN	ERT	AZT	CLR	V	TMP-SMX
ATF-1	R	R	S	S	S	S	I	R	R	I	R	S
ATF-2	R	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
ATF-3	R	R	I	S	R	S	S	R	R	R	S	R
ATF-4	R	R	I	S	R	S	I	S	I	I	S	R
ATF-5	R	R	R	S	R	S	R	R	R	R	S	R
ATF-6	R	R	S	S	S	R	S	R	I	I	S	S
ATF-7	R	R	I	S	S	R	S	R	R	R	S	R
ATF-8	R	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S	R
ATF-9	R	R	R	S	S	S	R	R	R	R	R	R
ATF-10	R	S	I	S	S	R	S	R	R	R	S	R
ATF-11	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R
ATF-12	R	R	I	S	S	S	S	R	I	S	S	R
ATF-13	R	R	R	S	R	S	R	R	R	R	S	R
ATF-14	R	R	I	S	S	S	S	R	R	R	R	S
ATF-15	R	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S	R
ATF-16	R	R	R	S	R	S	S	R	R	R	S	R
ATF-17	R	R	R	S	S	S	I	R	R	R	R	R
ATF-18	R	R	I	S	S	R	I	R	R	R	R	R
ATF-19	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	R
ATF-20	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	S	S
ATF-21	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S
ATF-22	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S
ATF-23	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	R
ATF-24	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	S	R
ATF-25	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S
ATF-26	R	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R
ATF-27	R	R	S	S	S	R	I	R	R	R	S	S
ATF-28	R	S	S	S	R	R	I	R	R	R	S	R
ATF-29	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R
ATF-30	R	S	S	S	S	S	I	R	I	I	S	R
ATF-31	R	R	S	S	I	R	I	R	I	S	S	S
ATF-32	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S
ATF-33	R	S	S	S	S	S	S	I	I	S	S	S
ATF-34	R	R	S	S	R	R	S	R	R	R	S	R
ATF-35	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	R
ATF-36	R	R	S	S	R	S	S	I	I	S	S	S
ATF-37	R	R	R	S	R	S	R	R	R	R	R	S
ATF-38	R	R	S	S	S	S	I	I	I	S	S	R
ATF-39	R	R	S	S	I	I	S	R	R	R	S	S
ATF-40	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	S	R
ATF-41	R	R	R	S	R	R	I	R	R	R	S	R

I: orta duyarlı, R: dirençli, S: duyarlı

Ortega-Peña vd. (2019) tarafından Meksika'daki bir ortopedi hastanesinde yapılan bir çalışmada, 66 protez-eklem enfeksiyonu hastasından KoNS izolatları elde edilmiştir. 66 KoNS izolatının tür dağılımına bakıldığında ilk sırada 45 izolat ile (%68.2) *S. epidermidis*, ikinci sırada ise 5 izolat (%7.6) ile *S. hominis* yer almıştır. Bu *S. hominis* izolatları penisilin, oksasilin, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, eritromisin ve trimetoprim-sülfametoksazole karşı %100 direnç göstermiştir. Ancak, klindamisin, linezolid, vankomisin, tetrasiklin ve rifampisine karşı hepsinin duyarlı olduğu belirlenmiştir. Bu tez çalışmasında tespit edilenin aksine Ortega-Peña vd. (2019)'nin raporladığı klindamisin ve tetrasikline olan bu %100 duyarlılık oranı, yukarıda sözü edildiği gibi izolat sayısı farkı ve ülkelere ve sağlık hizmetleri tesislerine göre antibiyotik tedavilerin fark göstermesiyle açıklanabilir. Szemraj vd. (2025), Polonya'da çoğunlukla kandan izole edilmiş 62 *S. hominis* izolatının 12 antibiyotiğe karşı direnç profillerini belirlemiş ve izolatların %74 oranla en çok metisiline dirençli olduklarını bulmuşlardır. *S. hominis* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden klindamisine dirençli olan izolatların oranı %35 iken, tetrasikline dirençli izolatların oranı %60 olarak bulunmuştur. Bakterilerin en az dirençli oldukları antibiyotik ise yine klindamisinidir. Bu tez kapsamında ise 41 izolatın hepsinin tedavide öncelikli kullanılan antibiyotik olan klindamisin dirençli olduğu görülmüştür. Türkiye'de Gündem (2025) tarafından yapılan çalışmada bir hastanenin çeşitli yoğun bakım birimlerinden alınan 6556 adet kan kültürü örneği incelenmiştir. Kültürlerden en sık izole edilen bakterilerin KoNS grubuna ait olduğu ve metisilin dirençli *S. hominis*'in %15.7 ile enfeksiyon etkeni türler arasında ikinci sırada olduğu belirtilmiştir. Metisilin duyarlı *S. hominis* oranı ise %4.5 olup *S. hominis* izolatları arasında metisilin direncinin % 77.8 olduğu tespit edilmiştir. Yine bu tez çalışmasında, tedavide önemli seçeneklerden olan tetrasikline dirençli izolatların oranı %43.9 iken tedavide üçüncü ve son seçenek olan vankomisin dirençli izolatların oranı ise %19.5'tir.

Çizelge 4.3'te yer alan antibiyotik duyarlılıkları yorumlamaları CLSI (2024)'e göre yapılmış olup sefoksitin antibiyotiğinin duyarlılık bulgusu diğer çoğu beta-laktam antibiyotik grubu için de kapsayıcı bir bulgudur. Çünkü bahsedilen SCCmec elemanı ile taşınan *mecA* geni oksasilin/sefoksitin varlığında indüklenerek PBP2a proteinini ifade etmektedir. Eğer *mecA* geni var ise sefoksitin ile indüklenerek ifade edilmektedir. Aksi durumda diğer beta-laktamlar kullanıldığında ifade edilemeyip test yanlış duyarlılık sonucu verebilmektedir. Bu yüzden sefoksitin antibiyotiğinin disk difüzyon sonucu ve yorumlanması beta-laktam direncini ifade etmektedir (CLSI, 2024). Disk difüzyon testinde duyarlı bulunan antibiyotiklerin sıvı dilüsyonları ile MİK değerleri saptanmıştır ve µg/mL biçiminde Çizelge 4.3'te verilmiştir. Duyarlılık testleri tamamlandıktan sonra oluşan yorumlama ile antibiyotiklere dirençli olan izolatların sayısı ile direnç yüzdeleri Çizelge 4.4'te verilmiştir. En az dirençli izolat metisiline ve klindamisine direnç ile ATF-33; en dirençli izolat ise klindamisin, metisilin, kanamisin, gentamisin, siprofloksasin, tetrasiklin, eritromisin, azitromisin, klaritromisin, vankomisin ve trimetoprim-sulfametoksazol olmak üzere toplam 11 antibiyotiğe direnç ile ATF-11'dir. Toplam 41 izolattan 7 tanesi metisiline duyarlıdır. İzolatların hepsi klindamisine dirençli, kloramfenikole ise duyarlıdır. Stafilokokal enfeksiyonlarda klindamisinin ilk tercih edilen antibiyotiklerin başında gelmesi ve daha önce de sözü edildiği gibi gerekli nedenlerle terk edilmiş bir antibiyotik olan kloramfenikolün bu enfeksiyonlarda kullanılmaması bu bulguları doğrular niteliktedir.

Çizelge 4.3. Disk difüzyonda duyarlı bulunan antibiyotiklerin MİK değerleri (µg/mL)

	K	C	CIP	TET	CN	ERT	AZT	CLR	V	TMP-SMX
ATF-1	0.3	2	0.4	0.5	5	-	-	3	-	6
ATF-2	0.3	3	0.1	0.3	0.01	8	2	1	0.2	0.25
ATF-3	5	7	-	0.6	0.1	-	-	-	0.1	-
ATF-4	7	3	-	0.3	6	0.38	3	4	0.6	-
ATF-5	-	7	-	0.3	-	-	-	-	0.1	-
ATF-6	1	5	0.4	-	0.1	-	7	6	2	6
ATF-7	7	5	0.4	-	0.1	-	-	-	0.9	-
ATF-8	-	5	-	-	0.1	-	-	-	2	-
ATF-9	-	5	0.4	0.3	-	-	-	-	-	-
ATF-10	6	5	0.1	-	0.1	-	-	-	0.2	-
ATF-11	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-
ATF-12	6	7	1	1	1	-	5	1	0.4	-
ATF-13	-	5	-	0.3	-	-	-	-	0.1	-
ATF-14	6	3	0.1	0.3	3	-	-	-	-	3.6
ATF-15	-	7	-	6	-	-	-	-	0.4	-
ATF-16	-	5	-	0.7	2	-	-	-	0.4	-
ATF-17	-	5	0.8	0.3	5	-	-	-	-	-
ATF-18	7	7	0.4	-	5	-	-	-	-	-
ATF-19	-	5	-	-	-	-	-	-	1	-
ATF-20	0.5	5	0.1	0.5	-	-	-	-	0.3	24
ATF-21	-	5	0.1	-	-	-	-	-	0.2	6
ATF-22	0.5	5	-	-	-	-	-	-	0.4	24
ATF-23	-	5	-	-	-	-	-	-	0.3	-
ATF-24	0.5	4	0.2	0.2	0.1	-	-	-	0.3	-
ATF-25	0.5	5	0.2	0.2	0.07	-	-	-	0.2	3.6
ATF-26	3	3	1	-	-	-	13	13	0.2	-
ATF-27	3	5	1	-	11	-	-	-	0.3	9
ATF-28	1	5	-	-	12	-	-	-	0.6	-
ATF-29	0.5	7	0.2	0.4	0.1	-	-	-	-	-
ATF-30	1	3	1	1	12	-	3	5	1	-
ATF-31	3	3	2	-	12	-	5	1	0.2	24
ATF-32	-	1	-	-	-	-	-	-	1	18
ATF-33	0.7	3	0.6	0.15	1	3.5	4	0.5	0.3	6
ATF-34	0.3	1	-	-	0.5	-	-	-	1	-
ATF-35	-	1	-	-	-	-	-	-	0.3	-
ATF-36	0.3	3	-	0.3	2	1	3	1	1	24
ATF-37	-	1	-	0.3	-	-	-	-	-	3.6
ATF-38	0.5	5	1	0.3	5	7	4	0.5	0.3	-
ATF-39	0.7	1	2	5	3	-	-	-	1	24
ATF-40	0.7	1	-	0.5	2	-	-	-	0.4	-
ATF-41	-	5	-	-	5	-	-	-	3	-
ATF-41	-	5	-	-	5	-	-	-	3	-

Çizelge 4.4. Antibiyotiklere göre dirençli izolat sayısı ve yüzdeleri

Antibiyotik Adı	Dirençli İzolat Sayısı ve Yüzdeleri
Klindamisin	41- %100
Eritromisin	37- %90.2
Sefoksitin	34- %82.9
Azitromisin	32- %78.1
Klaritromisin	31- %75.6
Trimetoprim-sulfametoksazol	26- %63.4
Siprofloksasin	19- %46.3
Tetrasiklin	18- %43.9
Kanamisin	15- %36.6
Gentamisin	14- %34.2
Vankomisin	8- %19.5
Kloramfenikol	0- %0
Toplam izolat sayısı 41	

KoNS türlerinin, antibiyotik direnç genlerinin önemli bir rezervuarı olduğu vurgulanmıştır (Corrente vd. 2009; Podkowik vd. 2012; Chajęcka-Wierzchowska vd. 2015). Bu tez çalışmasında elde edilen bulgulara bakıldığında ise çoklu ilaç dirençli *S. hominis* izolatlarının bu dirençliliği diğer bakterilerle paylaştığı muhtemeldir.

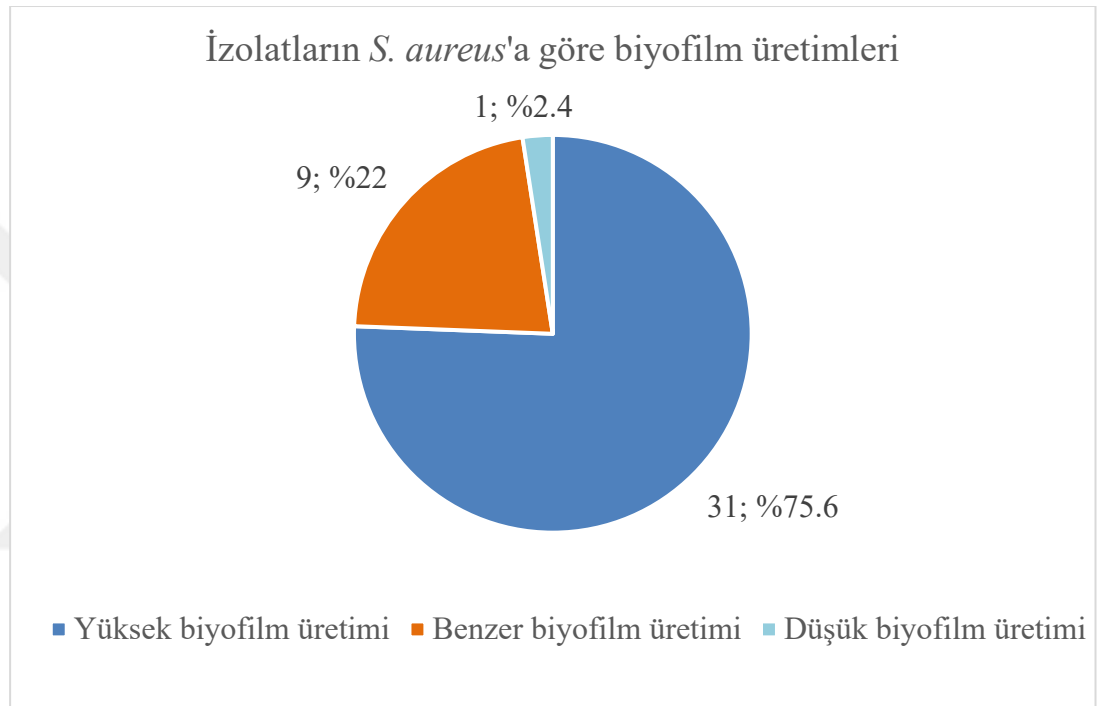
4.3. Biyofilm Üretimi

S. hominis gibi KoNS türlerinin biyofilm oluşturma yeteneği, özellikle katater ilişkili enfeksiyonlar gibi tıbbi cihazlarla ilişkili enfeksiyonlarda klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Kateter yüzeyine konak proteinleri aracılığıyla tutunan bakteriler hem kateterin dışında hem de iç lümeninde biyofilm geliştirir. Biyofilmden kopan bakteri veya parçacıklar, kan dolaşımına karışarak katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu veya tekrarlanan bakteriyemiye yol açabilir. Bu durum sistemik inflamatuvar yanıtı ve potansiyel olarak sepsisi tetikleyebilir. Biyofilm, bakterileri konak bağışıklık sisteminden fiziksel olarak koruyan yoğun bir ekstraselüler polimerik madde matriksi içerir. Biyofilmdeki bakteriler, yavaşlamış metabolik aktiviteyle ve biyofilmin oluşturduğu doğal fizikokimyasal bariyer ile antibiyotiklere karşı yüksek tolerans geliştirir ve enfeksiyonun kronikleşmesine neden olur. Tüm bu faktörler, *S. hominis*'i invaziv tıbbi cihaz ve ekipman kullanan ve/veya bağışıklığı zayıf ve baskılanmış hastalarda önemli bir nozokomiyal patojen haline getirmektedir. Bu tez çalışmasında kullanılan izolatların kandan izole edildiği göz önünde bulundurulursa, bu çalışmadaki biyofilm bulguları literatür ve klinik için önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasında bakterilerin biyofilm üretme yetenekleri kristal viyole yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Çalışılan 41 izolatın da biyofilm üretebildiği görülmüştür. Şekil 4.1 ve 4.2'de verildiği üzere izolatların 31 tanesi (%75.6) biyofilm kontrol suşu *S. aureus* ATCC 29213'e göre anlamlı olarak daha yüksek biyofilm üretimi göstermiş, 9 tanesinin (%22) biyofilm üretiminde anlamlı fark bulunmamış ve 1 tanesi (%2.4) ise anlamlı olarak daha düşük biyofilm üretimi göstermiştir ($p<0.05$). Oliveira ve Cerca (2013) Portekiz'de 59 gönüllünün cildinden örnek almış ve KoNS izolasyonu yapılmış ve elde edilen 61 KoNS izolatının %51'i *S. epidermidis*, %15 i *S. capitis* ve %13'ü *S. hominis*'tir. Bu 61 izolatın biyofilm üretimleri yine bu tez çalışmasında

kullanılan yöntemle benzer şekilde belirlenmiş; %13'ünün güçlü, %10'unun orta ve %34'ünün zayıf olmak üzere toplam %57'sinin biyofilm üreticisi olduğu tespit edilmiştir. Oliveira ve Cerca (2013)'ten farklı olarak bu tez çalışmasında 41 izolatta da biyofilm üretimi gözlemlenmiştir. Bunun nedeni ilgili çalışmada 8, bu tez çalışmasında ise 41 *S. hominis* izolatıyla çalışılmış olması olabilir. Fariña vd. (2013), Paraguay'da 64 tane KoNS izolatının biyofilm üretimini araştırmış ve metisilin direncine *mecA* geni varlığı ile bakmıştır. *mecA* geni tespit edilen izolatların daha yüksek oranda biyofilm ürettiğini belirtmiştir. Ayepola vd. (2014) tarafından, Nijerya'da 100 KoNS izolatının antibiyotik direnç profillerine bakılmış ve izolatların biyofilm üretimleri araştırılmıştır. Sonuçta çalışmada biyofilm üretmeyen izolatların antibiyotiklere daha duyarlı olanlar olduğu belirlenmiştir. Biyofilm üreten izolatlarda ise metisilin direncinin yaygın olduğu görülmüştür. Klinik örneklerden izole edilen 56 *S. hominis* izolatının biyofilm oluşturma kapasitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise araştırmacılar izolatların büyük çoğunluğunda, stafilokok türlerinde biyofilm oluşumunda temel rol oynayan polisakkarit hücrelerarası polisakkarit adezin (PIA) sentezinden sorumlu olan *icaADBC* gen kümesine rastlamışlardır. Ancak aynı çalışmada araştırmacılar, bu genleri taşıyan izolatların yaklaşık yarısının *in vitro* koşullarda biyofilm oluşturabildiğini belirtmiştir (Szcuka vd. 2015). Mendoza-Olazarán vd. (2015) çalıştıkları 67 *S. hominis* izolatının 61'inin (%91) güçlü biyofilm üreticisi olduğunu belirtmiştir. Bu 67 izolatın yüksek antibiyotik direncine sahip olduğunu belirtirken, biyofilm üretiminin de antibiyotik direnci ile doğru orantılı olduğunu belirtmiştir. Önceki çalışmaların da belirttiği gibi Mendoza-Olazarán vd. (2015) de yüksek biyofilm üreticisi izolatların anlamlı derecede daha yüksek antibiyotik direncine sahip olduğunu bulmuştur. Pinheiro vd. (2016) yaptığı çalışmada Brezilyada bir eğitim hastanesinden 2000 ve 2011 yılları arası kandan izole edilen 85 tanesi *S. epidermidis* 84 tanesi *S. haemolyticus* olan 169 izolat biyofilm üretimleri araştırılmıştır. Bu araştırma sonucunda 85 *S. epidermidis* izolatının 30 tanesi (%35.3) biyofilm üretimi göstermiş; 84 *S. haemolyticus* izolatının sadece 18 tanesi (%21.5) biyofilm üretimi göstermiştir. Tıbbi cihaz ilişkili KoNS enfeksiyonlarının çoğunlukla bu cihazlar üzerinde biyofilm üretim kabiliyetleri olduğunu vurgulamıştır. Soumya vd. (2017) Hindistan'da 173 örnekten 152 KoNS izolatı elde etmiştir. Bu 152 izolatın 133'ü (%87.5) Congo red agar metodu ile kalitatif olarak biyofilm üretimi göstermiştir. Kantitatif yöntemde ise 8 *S. hominis* izolatının %89'u orta düzeyde biyofilm üreticisi ve %11'i zayıf biyofilm üreticisi olarak raporlanmıştır. Meksika'daki bir ortopedi hastanesinde, 66 protez-eklem-enfeksiyonu bulunan hastadan KoNS izolasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada, 66 izolatın 45 tanesi (%68.2) *S. epidermidis*, 5 tanesi (%7.6) ise *S. hominis*'tir. İzolatların biyofilm üretimi, bu tez çalışmasına benzer şekilde kantitatif olarak mikrotitre plaka yöntemiyle belirlenmiş ve biyofilm üretimleri sınıflandırılmıştır. 5 *S. hominis* izolatının hepsinin zayıf biyofilm üreticisi olduğu saptanmıştır. Biyofilmle ilişkili genlerin varlığı, izolatlar üzerinde PCR yöntemiyle araştırılmıştır. *S. hominis* izolatlarında sadece *aap* geni tespit edilmiş daha önce de sözü edilen *icaADBC* gen kümesine rastlanılmamıştır (Ortega-Peña vd. 2019). Merkez-Batı Polonya'daki tavuk çiftliklerinden, çeşitli hastalık semptomları gösteren tavuklardan alınan örneklerden, 87 KoNS izolatı bu çalışma için seçilmiştir. Bu izolatların toplam 69 tanesinin (%79.3) biyofilm üreticisi olduğu tespit edilmiştir; bunlardan 13 tanesinin (%26.4) güçlü, 22 tanesinin (%25.3) orta düzey ve 24 tanesinin ise (%27,6) zayıf biyofilm üreticisi olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 4 *S. hominis* izolatının 3 tanesi (%75) güçlü biyofilm üretimi göstermiştir. Biyofilm ilişkili genlerin de araştırıldığı bu çalışmada, toplam 6 izolatta (%6,9) *icaAB* geninin bulunduğu ve biyofilm oluşumunun *icaAB*'den bağımsız olabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak

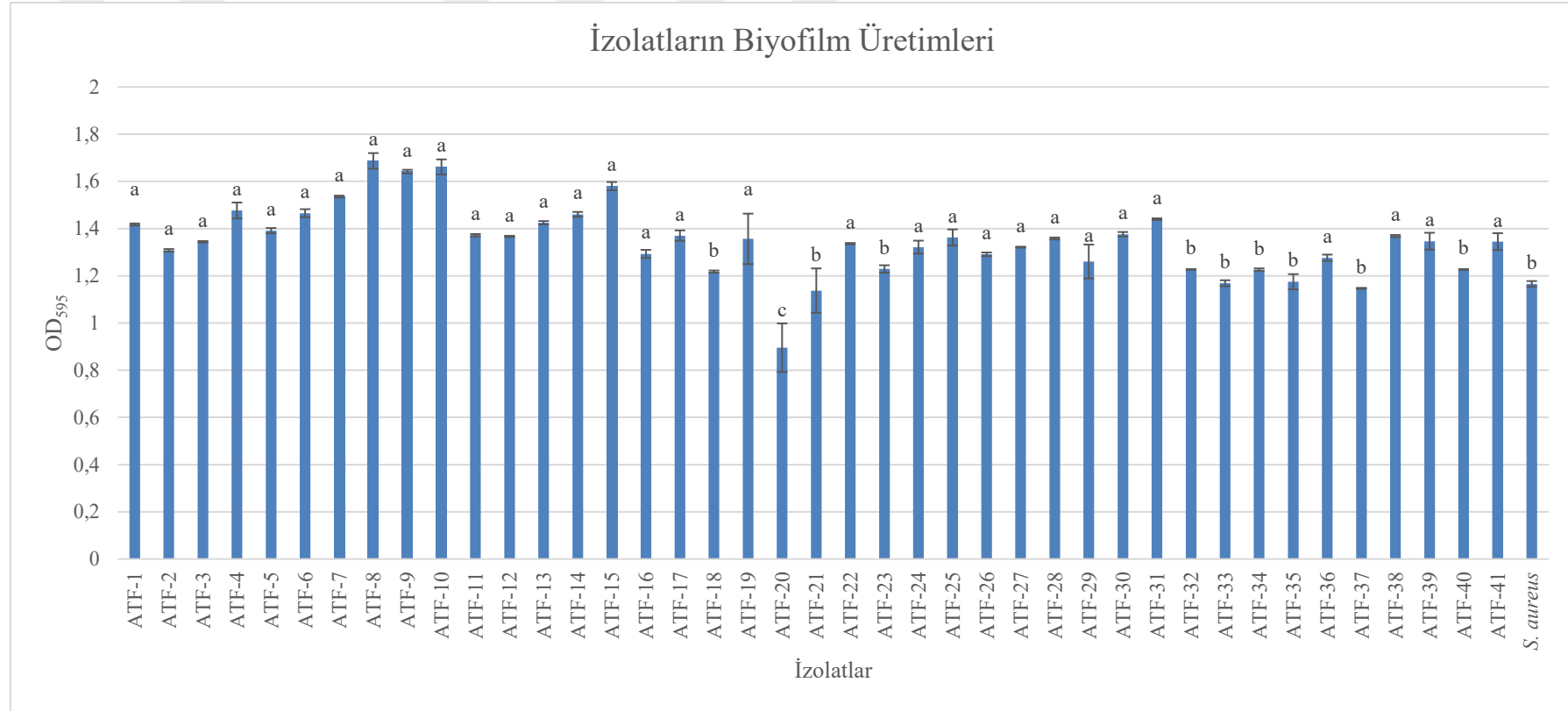
KoNS grubunun en önemli virülans faktörlerinden birinin biyofilm üretimi olduğu vurgulanmıştır (Marek vd. 2021). Öcal vd. (2022) tarafından yapılan çalışmada, hastane personellerinin burun boşluklarından, kataterlerden ve katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlardan izole edilmiş 80 adet KoNS izolatının biyofilm üretimleri araştırılmıştır. İzolatların 29 tanesi (%36.3) *S. hominis* olup 21 tanesi biyofilm üretimi göstermiştir. Bu tez çalışmasında çalışılan 41 izolatın da biyofilm ürettiği ve yüksek antibiyotik direncine sahip izolatların daha fazla biyofilm üretimi sergilediği korelasyonu saptanmıştır. Örneğin ATF-7, ATF-8, ATF-9 ve ATF-15 ortalama 9 antibiyotiğe dirençlidir ve *S. aureus*'tan yüksek biyofilm üreticileri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sonuç literatür verileri ile paralel ve bu verileri doğrular niteliktedir.



Şekil 4.1. İzolatların *S. aureus*'a göre biyofilm üretimlerinin yüzdelik dağılımı

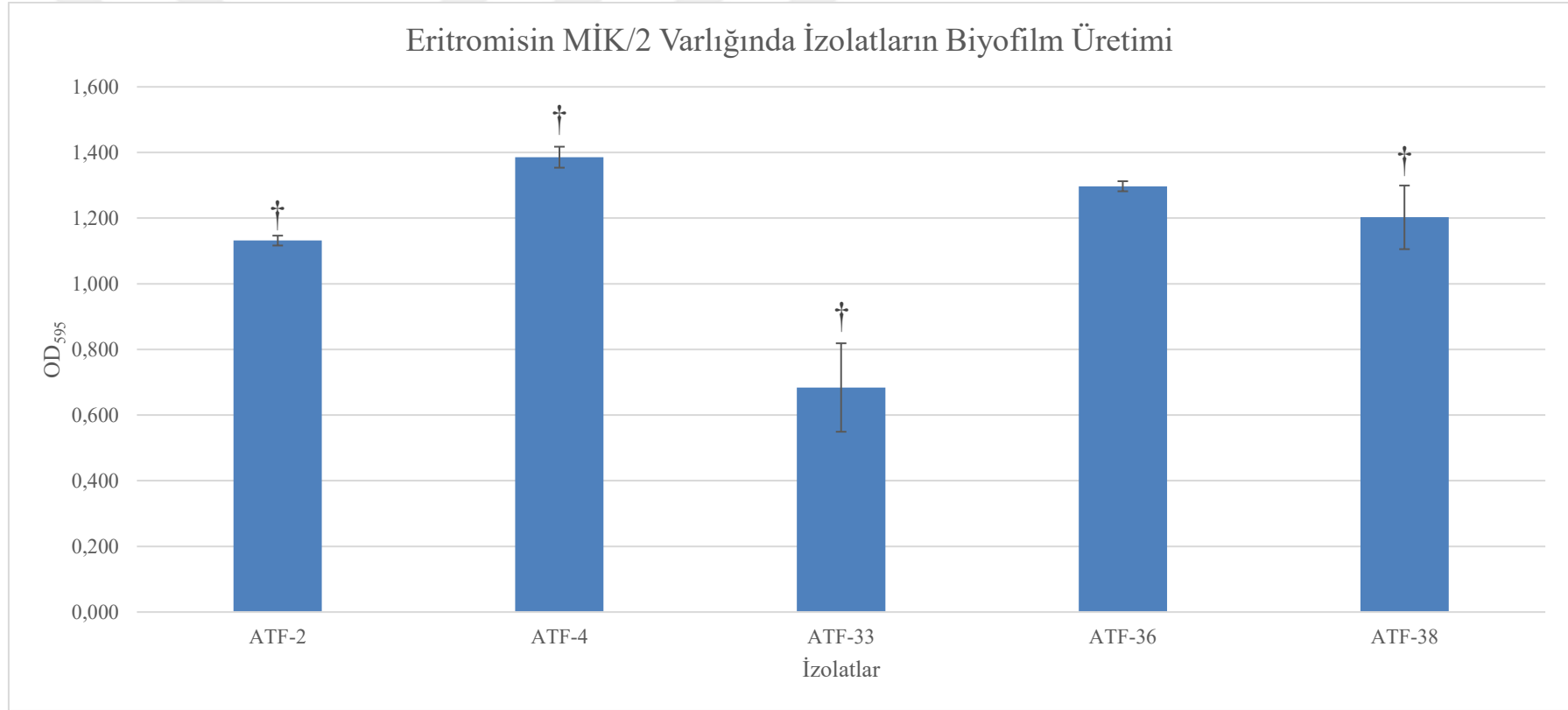
Çalışmanın bir diğer kısmında ise izolatların özellikle stafilokokal hastalıkların tedavisinde en çok kullanılan antibiyotiklerin $\frac{1}{2}$ MİK varlığında biyofilm kapasitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Buna göre Şekil 4.3'te görüldüğü üzere eritromisin antibiyotiğinin MİK/2 varlığında çalışılan 5 izolatın 4 tanesinde biyofilm üretimi düşmüştür ($p < 0.05$). Tetrasiklin antibiyotiğinin MİK/2 konsantrasyonlarında bakterilerin biyofilm üretme kapasitelerinde değişiklikler görülmüştür. Şekil 4.4'te görüldüğü üzere ATF-2 ve ATF-29 antibiyotiksiz ortamdaki biyofilm üretimlerine göre tetrasiklin sub-MİK varlığında anlamlı olarak daha yüksek biyofilm üretimi göstermiş, ATF-33 ise anlamlı olarak daha düşük biyofilm üretimi göstermiştir ($p < 0.05$). Trimetoprim-sulfametoksazol antibiyotiğinin $\frac{1}{2}$ MİK varlığında antibiyotiksiz ortamdaki biyofilm üretimlerinden anlamlı olarak daha yüksek biyofilm üretimi gösteren izolatlar ATF-1, ATF-2, ATF-6 ve ATF-39 iken, ATF-31 ve ATF-33 anlamlı olarak daha düşük biyofilm üretimi sergilemiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4.5). Vankomisin antibiyotiğinde ise antibiyotiksiz

ortamdaki üretimlerine göre anlamlı olarak daha fazla biyofilm üretimi çalışılan 31 izolatın 15 tanesinde (%48.4), anlamlı düşüş ise 6 tanesinde (%19.4) gözlemlenmiştir (Şekil 4.6). Dunne (1990), Wisconsin ABD’de hastanelerden alınan klinik örneklerden 23 KoNS izolatı elde etmiş ve sub-MİK vankomisin ve sefamandol antibiyotiğı varlığında biyofilm üretimlerini araştırmıştır. Bu çalışmada kullanılan iki suşta vankomisinin sub-MİK değerleri biyofilm üretimini artırırken başka iki suşta ise biyofilm üretimini azaltmıştır. Kalan bir suşta ise vankomisinin farklı konsantrasyonlarında hem artırmış hem azaltmış. Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar da Dunne (1990)’ın çalışmasını doğrular niteliktedir. Xu vd. (2025) bir *S. aureus* suřu üzerinde siprofloksasin ve streptomisin antibiyotiklerinin sub-MİK seviyelerinde biyofilm üretimini araştırmış ve biyofilm üretiminde artış olduğunu saptamışlardır. Bu sonucu kullandıkları antibiyotiklerin iki bileşenli sistem ve hücre duvarı tutunma genlerinin ifadesine olan etkisinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Yine bu sonuçlar da bize göstermektedir ki *S. hominis* izolatların antibiyotiklerin öldürücü olmayan konsantrasyonlarında biyofilm üretimleri değişmektedir ve bu da bakterilerin hastalık yapma potansiyellerinin değişmesi ve virölanslarının anlaşılması açısından önemlidir. Özellikle tedavilerde hangi antibiyotiklerin sečilmesi gerektiğinin iyi çalışılması, antibiyotik tedavilerinde doğru dozların uygulanması klinikte özellikle fırsatçı patojenlerin enfeksiyonlarının kontrol edilmesi için kritiktir.



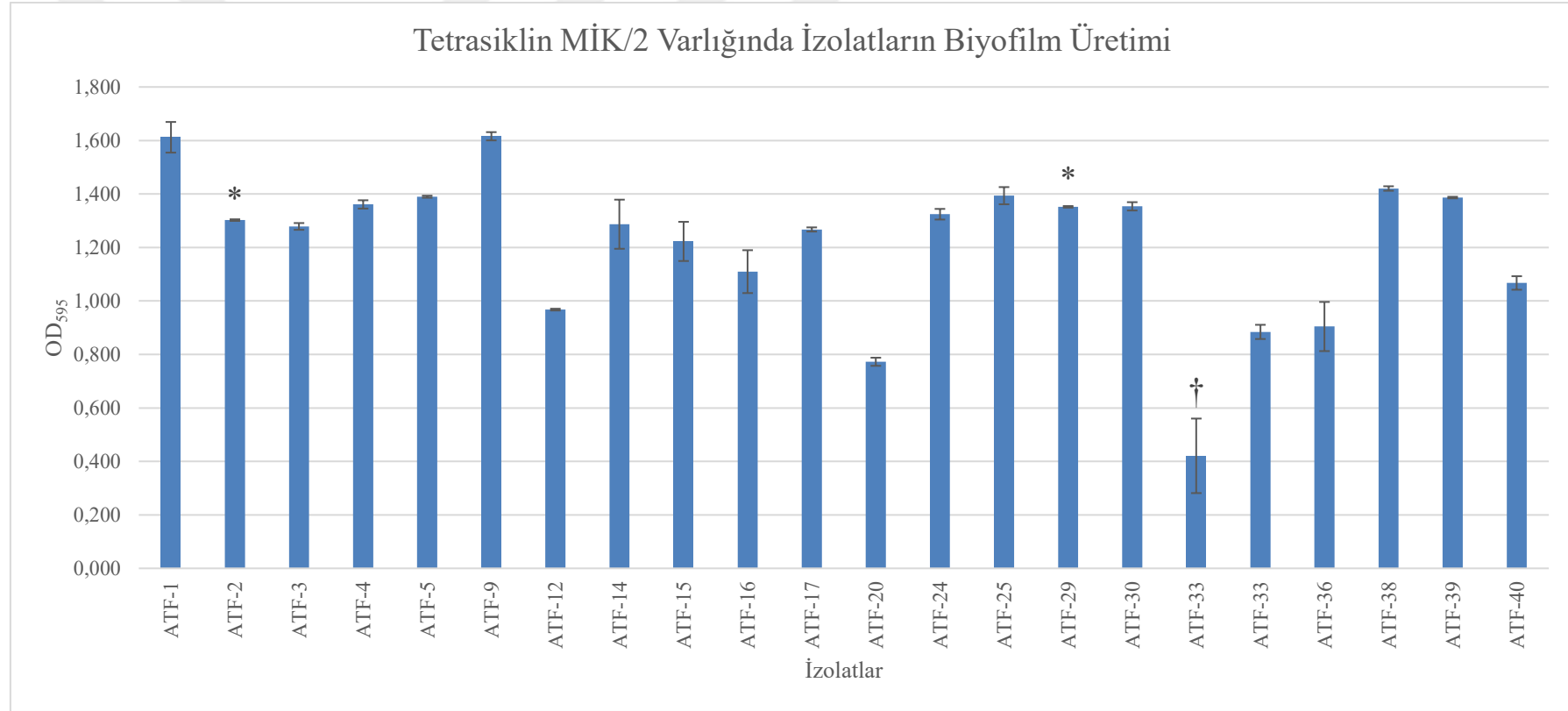
Şekil 4.2. İzolatların biyofilm üretimlerinin OD₅₉₅ değerleri

S. aureus ATCC 29213 suşuna göre biyofilm üretimi anlamlı yüksek olan izolatlar “a”, fark olmayanlar “b”, düşük olanlar ise “c” olarak etiketlenmiştir (p<0.05).



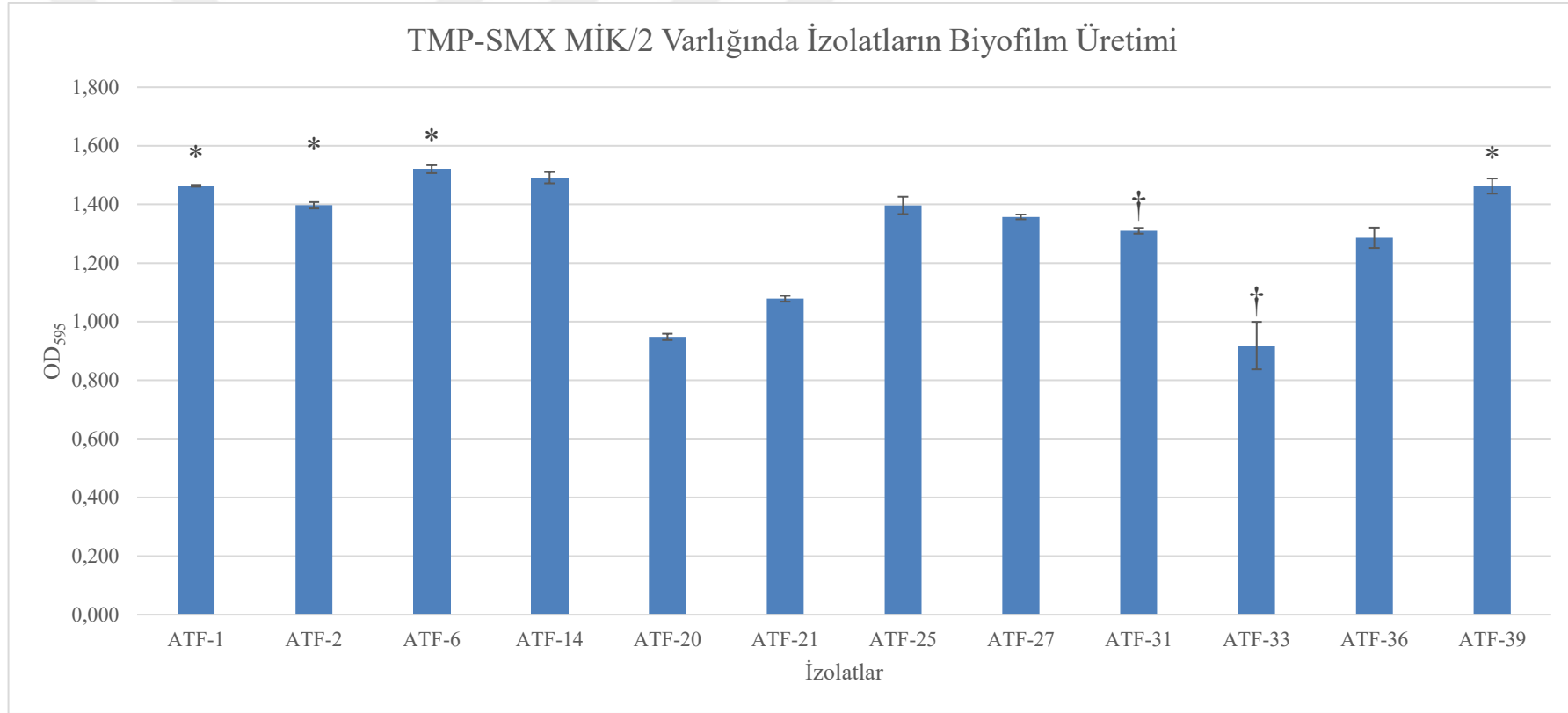
Şekil 4.3. İzolatların eritromisin MİK/2 varlığında biyofilm üretimlerinin OD₅₉₅ değerleri

Antibiyotiksiz ortamdaki biyofilm üretimine göre tetrasiklin MİK/2 varlığında anlamlı artış gösterenler (*: $p < 0.05$); anlamlı azalış gösterenler (†: $p < 0.05$) olarak ifade edilmiştir.



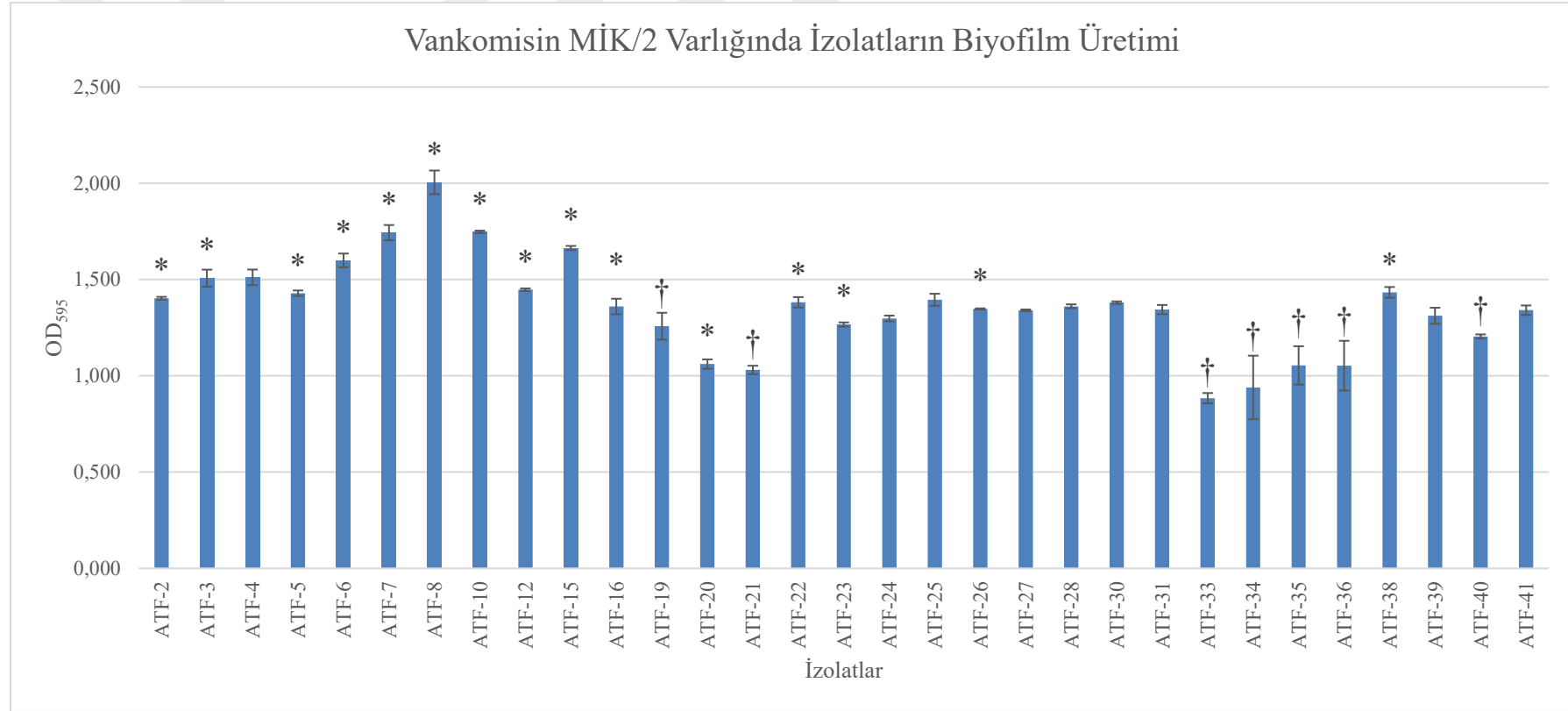
Şekil 4.4. İzolatların tetrasiklin MİK/2 varlığında biyofilm üretimlerinin OD₅₉₅ değerleri

Antibiyotiksiz ortamdaki biyofilm üretimine göre tetrasiklin MİK/2 varlığında anlamlı artış gösterenler (*: $p < 0.05$); anlamlı azalış gösterenler (†: $p < 0.05$) olarak ifade edilmiştir.



Şekil 4.5. İzolatların trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) MİK/2 varlığında biyofilm üretimlerinin OD₅₉₅ değerleri

Antibiyotiksiz ortamdaki biyofilm üretimine göre TMP-SMX MİK/2 varlığında biyofilm üretimleri anlamlı artış gösterenler (*: $p < 0.05$); anlamlı azalış gösterenler (†: $p < 0.05$) olarak ifade edilmiştir.



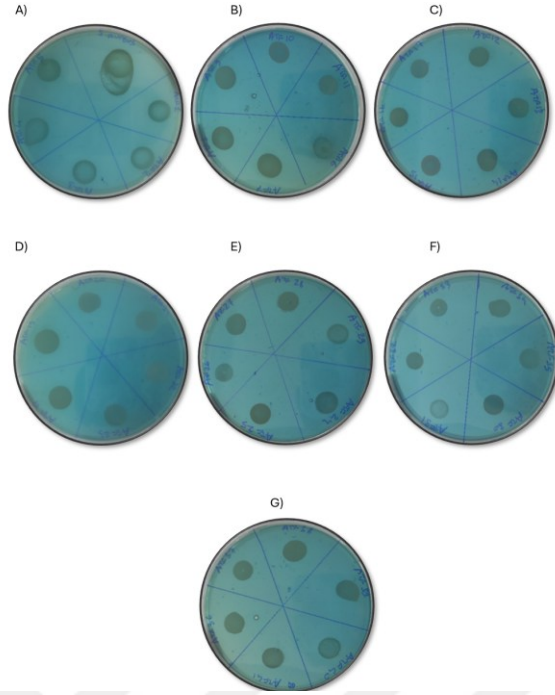
Şekil 4.6. İzolatların vankomisin MİK/2 varlığında biyofilm üretimlerinin OD₅₉₅ değerleri

Antibiyotiksiz ortamdaki biyofilm üretimine göre TMP-SMX MİK/2 varlığında biyofilm üretimleri anlamlı artış gösterenler (*: $p < 0.05$); anlamlı azalış gösterenler (†: $p < 0.05$) olarak ifade edilmiştir.

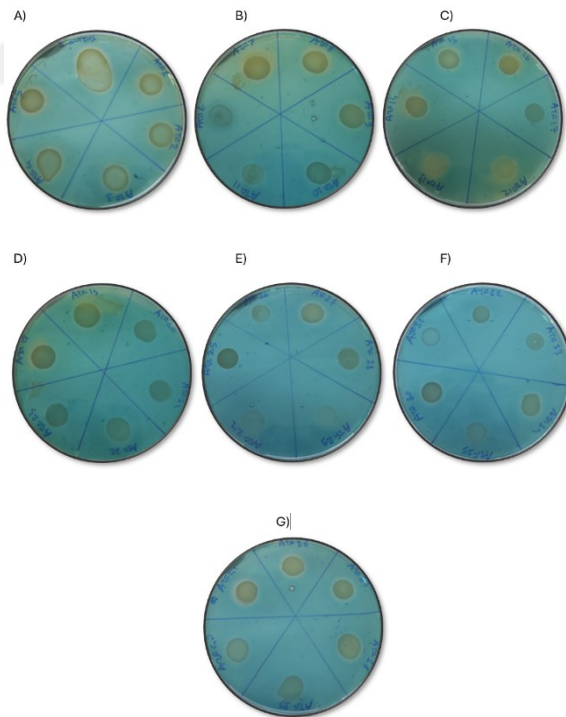
4.4. İzolatların Siderofor Aktivitesi

Bakterilerin yaşaması için demire ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. *S. hominis* de dahil olmak üzere patojenler, bulundukları konaklarında serbest olarak erişebileceği demir kaynakları yoktur. Bunun nedeni besinsel bağışıklık denilen bakterilerin kullanabileceği demirin serbest formda olmaması ve konak tarafından çeşitli demir bağlayıcı moleküllerle tutulması bu bağışıklığa güzel bir örnektir. Konağın demir bağlayıcı bu moleküllerine ferritin, transferrin, hemoglobin, myoglobin ve laktoferrin örnek verilebilir (Skaar 2010; Cassat ve Skaar 2013). Bakterilerin demir alımı için geliştirdikleri stratejilerden biri siderofor üretimidir. Bu sideroforlar düşük moleküler ağırlığa sahip demire yüksek afiniteyle bağlanan moleküllerdir (Oliveira vd. 2021). Katekolatlar, hidroksimatlar ve karboksimatlar bu moleküllerin ana yapısını oluşturmaktadır ve bu sideroforlar konağın ürettiği demir bağlayıcı moleküllerden demiri şelatlayarak demiri kendi bünyesine almaktadır (Holden ve Bachman 2015). Bakteriler bu demir bağlı sideroforlarını ortamdan hücre içine almak için *fhu* benzeri transporterlar kullanmaktadır (Miethke ve Marahiel 2007).

Bu tez çalışmasında izolatların siderofor aktivitelerine kalitatif olarak O-CAS ve kantitatif olarak sıvı-CAS yöntemi kullanılarak bakılmıştır. Kalitatif yöntemde izolatların siderofor aktivitesi gelişimlerinin etrafındaki renkler ile gözlemlenmiştir. İzolatların çoğunda mavi renkli besiyerinde turuncu-sarıdan saydam renge dönen renk değişimleri mevcuttur (Şekil 4.7, 4.8). Kantitatif yöntemde elde edilen veriler kontrol suşu olan *S. aureus* ATCC 29213 ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak Şekil 4.8’de görüldüğü gibi izolatların hiçbirisi kontrol suşuna kıyasla benzer ya da anlamlı düzeyde yüksek siderofor aktivitesi göstermemiştir ($p < 0.05$). Siderofor üretimi tespiti ve patojenitedeki rolünü araştırmak için Oliveira vd. (2021)’ *S. epidermidis* bakterisinin siderofor geninin silinmiş mutanı ve yaban tipini uzun bir süre inkübasyondan sonra santrifüjlemiş ve hücresiz kültür süpernatantını filtre ile sterilize ederek O-CAS yöntemiyle analiz etmiştir. Yaban tip siderofor üretimi varlığı aktivitesi göstermiştir. Bu siderofor aktivitesi CAS agar plakalarındaki turuncu-sarı haleler şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Yaban tip *S. epidermidis*’in CAS agar üzerindeki siderofor aktivitesi bu tez kapsamında çalışılan izolatların (Şekil 4.7A, B, C, D) aktivitesine benzer ve turuncu renktedir. Bu çalışmadan farklı olarak bu tez çalışmasında bakterilerin hücresiz kültür süpernatantlarını kalitatif sonuç veren yöntem olan CAS agar yöntemi ile değil kantitatif bir yöntem olan sıvı CAS yönteminde değerlendirilmiştir. Şekil 4. Oliveria vd. (2021) bu yaban ve mutant tipleri deney farelerine intravenöz olarak enjekte ettikten sonra bu farelerin kan, karaciğer ve böbreklerini incelemiş ve bakteriyel yükünü hesaplamışlardır. Elde ettikleri sonuçlar ise siderofor üretimi olan yaban tipin farede daha fazla, mutant suşun ise daha az bakteriyel yükte olduğunu gözlemlemişlerdir. Böylece siderofor etkinliğinin patojenlerin hayatta kalmaları ve virülanslarında elzem olduğu vurgulanmıştır. Zhao vd. (2024), çalışmalarında pamuk faresi nazal boşluğuna var olan yabanıl tip *S. aureus* yerine demir alımı için önem arz eden *fhuC::erm* mutanı *S. aureus* inoküle edilmiş ve kolonizasyon miktarı hesaplanmıştır. Bu çalışmayla birlikte siderofor alımı kısıtlanmış bu mutant suşun pamuk faresi nazal boşluğunda kolonizasyonun anlamlı şekilde azaldığını ve demir alımının kolonizasyon için önemli bir parçası olduğunu göstermiştir.

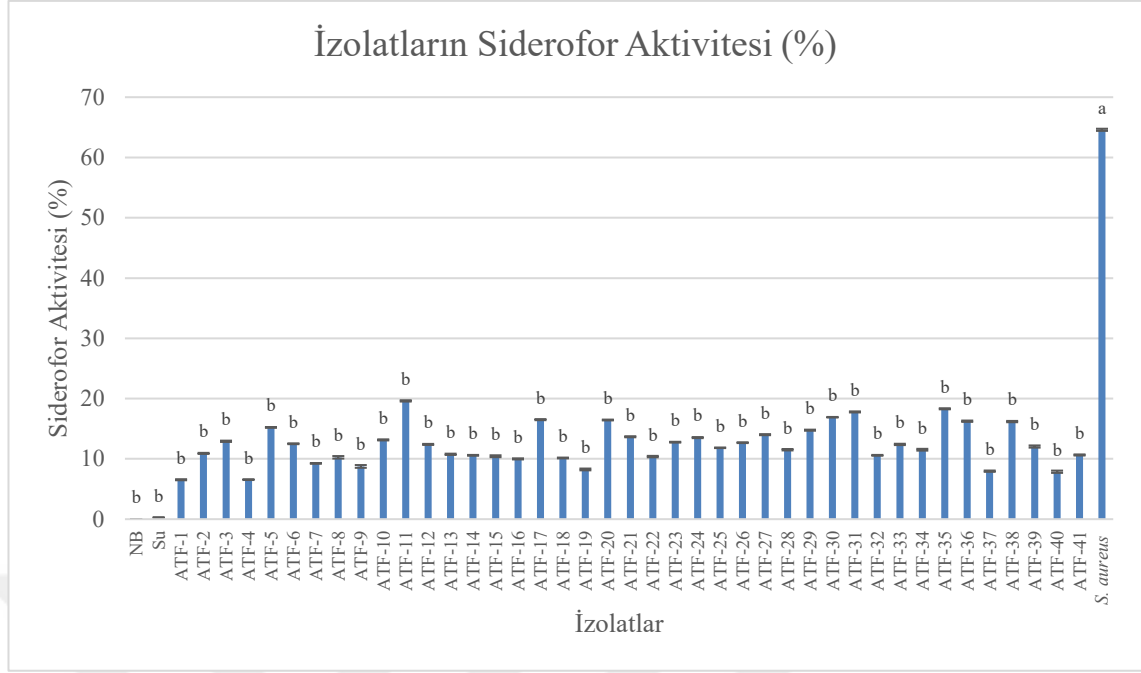


Şekil 4.7. İzolatların O-CAS metodu 0. saat plaka görselleri



Şekil 4.8. İzolatların O-CAS metodu 24. saat plaka görselleri

Her bir plakada 6 izolat olacak şekilde ekim yapılmıştır. A) *S. aureus* ATCC 29213, ATF-1 – ATF5; B) ATF-6 – ATF-11; C) ATF-12 – ATF-17; D) ATF-18 – ATF-23; E) ATF-24 – ATF-29; F) ATF-30 – ATF-35; G) ATF-36 – ATF-41. Şekil 4.7’de 0. saat, Şekil 4.8’de 24. saat görseller verilmiştir.



Şekil 4.9. İzolatların siderofor aktivitesinin yüzdelik gösterimi

Şekil 4.9’da izolatların hiçbirisi *S. aureus* ATCC 29213’e göre yüksek veya benzer bir siderofor aktivitesi göstermemiştir ($p < 0.05$). a: *S. aureus*’a benzer siderofor aktivitesi; b: *S. aureus*’tan düşük siderofor aktivitesi ($p < 0.05$)

5. SONUÇLAR

Bu tez çalışması, klinikte çoğu zaman göz ardı edilen bakteriyemi ve sepsis başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara neden olan *S. hominis* izolatlarının antibiyotik direnç ve hemolitik aktivite profillerini ortaya koyarak literatürde KoNS'ların patojenitesinin seyredilmesi açısından gerekli bir boşluğu doldurmaktadır. Çalışma klinikte sıklıkla kullanılan antibiyotiklerle birlikte aynı zamanda özellikle stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere (klindamisin, tetrasiklin, vankomisin ve trimetoprim-sulfametoksazol) karşı izolatların çoğunun dirençli olduğunu göstermektedir. Özellikle izolatların hepsinin klindamisin direncine sahip olduğu ve bunların %97.6'sında ise çoklu antibiyotik direnci olduğu bulunmuştur. Direnç profiline ek olarak, tez kapsamında izolatların virülanslarında önemli rol oynayan biyofilm üretim kapasiteleri de incelenmiş ve literatürde güçlü biyofilm üreticisi olarak geçen *S. aureus* ATCC 29213 suşuyla kıyaslandığında, 31 suşun kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek biyofilm üretebildiği görülmüştür. Çalışmada özellikle eritromisin, tetrasiklin, son çare ilaç olarak bilinen vankomisin ve onun alternatifi olarak kullanılan trimetoprim-sulfametoksazol gibi önemli antistafilokok antibiyotiklerin sub-MİK'lerinin izolatların biyofilm üretimleri üzerine etkilerinin de araştırılması amaçlanmıştır. Buna göre, eritromisin antibiyotiğinin ½ MİK değerinde çalışılan 5 izolatın 4 tanesinde biyofilm üretimi azalmıştır ($p<0.05$). Tetrasiklin antibiyotiğinin sub-MİK'lerinde ATF-1 ve ATF-29 izolatlarında biyofilm üretiminde artış ATF-33'te ise azalış görülmüştür ($p<0.05$). Trimetoprim-sulfametoksazol antibiyotiğinde 4 izolatta biyofilm üretiminde artış, 2 izolatta ise azalış görülmüş ($p<0.05$). Son çare antibiyotik olarak bilinen vankomisin antibiyotiğinde ise çalışılan 31 izolatın 15 tanesinde (%48.4) artış, 6 tanesinde ise azalış belirlenmiş ($p<0.05$). Öldürücü olmayan antibiyotik konsantrasyonlarında dahi izolatların çoğunda biyofilm üretiminin anlamlı şekilde artması, *S. hominis* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antibiyotiğin dikkatle seçilmesi ve dozajının titizlikle ayarlanması gerektiğini vurgulamaktadır. Biyofilm üretimindeki bu artış, türün katater ve implantlar gibi tıbbi cihaz ve ekipman kaynaklı enfeksiyonlardaki potansiyel rolünü güçlendirmektedir. Halihazırda bakterinin çoklu ilaç direncine sahip olması, tedavide kullanılacak antibiyotikleri de epey kısıtlamaktadır. Bakteriler için hayati öneme sahip olan demir edinimi ise bu tez çalışmasında α , β ve γ hemolitik aktivite ve siderofor aktivitesi tayini yoluyla kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Elde edilen veriler, 41 izolatın 19 tanesinin (%46.3) hemolitik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. İzolatların siderofor aktivitesine bakıldığında, kontrol suşu olarak kullanılan *S. aureus* ATCC 29213'e göre benzer ya da anlamlı bir artış tespit edilmemiştir. Genel olarak, izolatların siderofor aktivitesi kontrol suşundan düşük olup, %10 ile %20 arasında değişmektedir.

Antibiyotiklerin ve diğer terapötik ajanların kombine kullanımı araştırılarak çoklu ilaç dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlar için alternatif tedavi stratejileri geliştirilebilir. Çeşitli antibiyotiklerin direnç mekanizmaları, öldürücü olmayan konsantrasyonlardaki biyofilm üretimi, quorum sensing sistemleri, sideroforlar ve diğer

virölans faktörlerinin moleküler mekanizmaları üzerindeki etkilerinin araştırılmasıyla *S. hominis* virölansı daha kapsamlı şekilde anlaşılabilir.

Böylece, KoNS türleri arasında üçüncü sırada en çok izole edilen tür olan *S. hominis* türünün, bu tez çalışmasıyla birlikte göz ardı edilmemesi gereken kritik bir fırsatçı patojen olabileceği bir kez daha güçlü bir şekilde vurgulanmıştır. Ortaya konan antibiyotik duyarlılık profilleri ve biyofilm üretim yetenekleri, ampirik antibiyotik tedavilerine ve enfeksiyon prognozuna yön verecek nitelikte temel bir bilgi sağlamaktadır. Bu çalışmanın, *S. hominis*'in klinik önemine dikkat çekerek enfeksiyon kontrol stratejilerine değerli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.



6. KAYNAKLAR

- Ahmed, N. H., Baruah, F. K., & Grover, R. K. 2017. *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus*, an emerging multidrug-resistant bacterium, as a causative agent of septicemia in cancer patients. *Indian Journal of Medical Research*, 146(3), 420-425.
- Albrecht, T., Raue, S., Rosenstein, R., Nieselt, K., & Götz, F. 2012. Phylogeny of the staphylococcal major autolysin and its use in genus and species typing. *Journal of bacteriology*, 194(10), 2630-2636.
- Alekshun, M. N., & Levy, S. B. 2007. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 128(6), 1037-1050.
- Alter, S. J., Sanfilippo, C. M., Asbell, P. A., & DeCory, H. H. 2019. Antibiotic resistance among pediatric-sourced ocular pathogens: 8-year findings from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) surveillance study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 38(2), 138-145.
- Aminov, R. I. 2010. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1, 134.
- Arabacı, Ç., Uzun, B., & Ak, K. 2023. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B (MLS_B) Direnç fenotipleri ve mupirosin/Fusidik Asit etkinliği. *Klinik Dergisi*, 36(4), 262-7.
- Argudín, M. A., Deplano, A., Meghraoui, A., Dodémont, M., Heinrichs, A., Denis, O., Nonhoff, C. & Roisin, S. 2017. Bacteria from animals as a pool of antimicrobial resistance genes. *Antibiotics*, 6(2), 12.
- Arora, N. K., & Verma, M. 2017. Modified microplate method for rapid and efficient estimation of siderophore produced by bacteria. *3 Biotech*, 7(6), 381.
- Asaad, A. M., Qureshi, M. A., & Hasan, S. M. 2015. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. *Infectious Diseases*, 48(5), 356-360.
- Aydın, M., Kaşıkçıoğlu, C., Nargiz-Koşucu, S., Timurkaynak, F., & Arslan, H. 2016. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Direnç Oranları. *Klinik Journal / Klinik Dergisi*, 29(2), 82-85.
- Ayepola, O. O., Olasupo, N. A., Egwari, L. O., & Schaumburg, F. 2014. Antibiotic susceptibility pattern and biofilm formation in coagulase negative staphylococci. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(12), 1643-1645.
- Beasley, F. C., Vines, E. D., Grigg, J. C., Zheng, Q., Liu, S., Lajoie, G. A., Murphy, M. E. P., & Heinrichs, D. E. 2009. Characterization of staphyloferrin B synthesis and transport in *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology*, 72(4), 947-963.
- Becker, K., Heilmann, C., and Peters, G. 2014. Coagulase-Negative Staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(4), 870-926.
- Beekmann, S. E., Diekema, D. J., & Doern, G. V. 2005. Determining the Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated From Blood Cultures. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 26(6), 559-566.
- Bıçak, İ., Varışlı, A. N., & Peker, S. A. 2020. Kan Kültüründen İzole Edilen Etkenlerin

- Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları: Dört Yıllık Verilerimiz. *Cerrahi Ameliyathane Sterilizasyon Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Dergisi*, 1(1), 8-19.
- Bouchami, O., Ben Hassen, A., De Lencastre, H., & Miragaia, M. 2011. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus hominis* (MRSHo): low clonality and reservoirs of SCCmec structural elements. *PloS one*, 6(7), e21940.
- Bouchami, O., Hassen, A. B., Lencastre, H. de, and Miragaia, M. 2011. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus hominis* (MRSHo): Low Clonality and Reservoirs of SCCmec Structural Elements. *PLOS ONE*, 6(7), e21940.
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. 2018. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 143–155.
- Cameron, D. R., Lin, Y. H., Trouillet-Assant, S., Tafani, V., Kostoulas, X., Mouhtouris, E., Skinner, N., Visvanathan, K., Baines, S. L., Howden, B., Monk, I. R., Laurent, F., Stinear, T. P., Howden, B. P. & Peleg, A. Y. 2017. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates are attenuated for virulence when compared with susceptible progenitors. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(10), 767-773.
- Cassat, J. E., & Skaar, E. P. 2013. Iron in infection and immunity. *Cell Host & Microbe*, 13(5), 509-519.
- Catalano, A., Iacopetta, D., Ceramella, J., Scumaci, D., Giuzio, F., Saturnino, C., Aquaro, S., Rosano, C. & Sinicropi, M. S. 2022. Multidrug resistance (MDR): A widespread phenomenon in pharmacological therapies. *Molecules*, 27(3), 616.
- CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019 <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html> [Son Erişim Tarihi 10.07.2025]
- CDC, Public Health Image Library, Image ID#: 11156, Janice Haney Carr, 2001. <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=11156> [Son Erişim tarihi: 15.06.2025]
- Chajęcka-Wierzchowska, W., Zadernowska, A., Nalepa, B., Sierpińska, M., & Łaniewska-Trokenheim, Ł. 2015. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) isolated from ready-to-eat food of animal origin–phenotypic and genotypic antibiotic resistance. *Food microbiology*, 46, 222-226.
- Chambers, H. F., & DeLeo, F. R. 2009. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629–641.
- Chaves, F., García-Álvarez, M., Sanz, F., Alba, C., & Otero, J. R. 2005. Nosocomial spread of a *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* strain causing sepsis in a neonatal intensive care unit. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(9), 4877-4879.
- Choby, J. E., & Skaar, E. P. 2016. Heme synthesis and acquisition in bacterial pathogens. *Journal of molecular biology*, 428(17), 3408-3428. Smith, A. B., & Jones, C. D. 2020. Stress responses in *Staphylococcus*: Survival in diverse environments. *Journal of Bacteriology*, 202(5), e00510-19.
- Chopra, I., & Roberts, M. 2001. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and*

- Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232-260.
- Clardy, J., Fischbach, M. A., & Currie, C. R. 2009. The natural history of antibiotics. *Current Biology*, 19(11), R437–R441.
- CLSI. 2024. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Coccitto, S. N., Cinthi, M., Morroni, G., Pocognoli, A., Simoni, S., D'Achille, G., Brenciani, A., & Giovanetti, E. 2022. Co-existence of *cfr* and *fosB* genes in an MDR *Staphylococcus hominis* blood isolate from an Italian hospital. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 31, 391-393.
- Corrente, M., D'Abramo, M., Latronico, F., Greco, M. F., Bellacicco, A. L., Greco, Martella, V. & Buonavoglia, D. 2009. Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci isolated from horses. *The new microbiologica*, 32(3), 311.
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. 1999. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318-1322.
- Cunha, M. L. R. S., Lopes, C. A. M., Rugolo, L. M. S. S., & Chalita, L. V. A. 2006. Clinical significance of *Staphylococcus hominis* isolates from an outbreak in a neonatal intensive care unit in Campinas, São Paulo, Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(5), 1786-1790.
- Cvetković, S., Tenji, D., Mitić-Ćulafić, D., Vuletić, S., Ganić, T., Djekić, I., & Nikolić, B. 2023. Potential of yellow gentian aqueous-ethanolic extracts to prevent *Listeria monocytogenes* biofilm formation on selected food contact surfaces. *Food Bioscience*, 54, 102857.
- Çaycı, Y. T., Daştan, M., Vural, D. G., Bilgin, K., & Bırcı, A. 2021. Menenjit Şüpheli Hastaların Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinde Menenjit Paneli ile Etkenlerin Araştırılması. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 5(2), 98-104.
- Dale, S. E., Doherty-Kirby, A., Lajoie, G., & Heinrichs, D. E. 2004. Role of siderophore biosynthesis in virulence of *Staphylococcus aureus*: identification and characterization of genes for staphyloferrin A synthesis. *Infection and Immunity*, 72(1), 29-37.
- Davies, J., & Davies, D. 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417–433.
- Davis, J. S., van Hal, S., & Tong, S. Y. C. 2015. Combination antibiotic treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 36, No. 01, pp. 003-016). Thieme Medical Publishers.
- d'Azevedo, P. A., Trancesi, R., Sales, T., Monteiro, J., Gales, A. C., & Pignatari, A. C. 2008. Outbreak of *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* bloodstream infections in Sao Paulo city, Brazil. *Journal of medical microbiology*, 57(2), 256-257.
- de Silva, G. D. I., Kantzanou, M., Justice, A., Massey, R. C., Wilkinson, A. R., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. 2002. The *ica* operon and biofilm production in coagulase-negative Staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal

- intensive care unit. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(2), 382-388.
- Desouky, S. E., El-Gamal, M. S., Mohammed, A. F., & Abu-Elghait, M. A. 2014. Determination of some virulence factors in *Staphylococcus* spp. isolated from clinical samples of different Egyptian patients. *World Appl Sci J*, 32, 731-740.
- Dhakarwal, P., Bhalothia, S. K., Singhal, V., Meena, D. S., Parihar, H. R. & Kataria, A. K. 2024. Detection of *hla* and *hly* gene in *Staphylococcus aureus* isolates from buffaloes with subclinical mastitis. *Int. J. Adv. Biochem. Res.* 8(1S):738-742.
- Diekema, D. J., Hsueh, P. R., Mendes, R. E., Pfaller, M. A., Rolston, K. V., Sader, H. S., & Jones, R. N. 2019. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(7), 10-1128.
- Doichinova, T. G., Gancheva, G. I., & Totsev, N. I. 2014. Staphylococcal meningitis: review of five cases. *JMED Res*, 2014.
- Dong, Y., Speer, C. P., & Glaser, K. 2018. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence*, 9(1), 621-633.
- Donlan, R. M. 2001. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clinical Infectious Diseases*, 53(8), 837-842.
- Donlan, R. M., & Costerton, J. W. 2002. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 167-193.
- Dunne Jr, W. M. 1990. Effects of subinhibitory concentrations of vancomycin or cefamandole on biofilm production by coagulase-negative staphylococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 34(3), 390-393.
- Dziadas, M., Pachura, N., Duda-Madej, A., Garbicz, M., Gębarowski, T., Dominguez-Martin, A., & Rowińska-Żyrek, M. 2025. Chloramphenicol glycoside derivative: a way to overcome its antimicrobial resistance and toxicity. *Carbohydrate Research*, 109387.
- Fariña, N., Carpinelli, L., Samudio, M., Guillén, R., Laspina, F., Sanabria, R., ... & de Kaspar, H. M. 2013. *Staphylococcus* coagulasa-negativa clínicamente significativos: Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Revista chilena de infectología*, 30(5), 480-488.
- Fortman, J. L., & Mukhopadhyay, A. 2016. The future of antibiotics: emerging technologies and stewardship. *Trends in microbiology*, 24(7), 515-517.
- Foster, T. J. 2017. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 430-449.
- Fredheim, E. G. A., Klingenberg, C., Rohde, H., Frankenger, S., Gaustad, P., Flægstad, T., & Sollid, J. E. 2009. Biofilm formation by *Staphylococcus haemolyticus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(4), 1172-1180.
- Freitas, A. R., & Werner, G. 2023. Nosocomial pathogens and antimicrobial resistance: modern challenges and future opportunities. *Microorganisms*, 11(7), 1685.
- Gastmeier, P., Loui, A., Stamm-Balderjahn, S., Hansen, S., Zuschneid, I., Sohr, D., Behnke, M., Obladen, M., Vonberg, R. & Rüden, H. 2007. Outbreaks in neonatal

- intensive care units—they are not like others. *American journal of infection control*, 35(3), 172-176.
- Gündem, N. S. 2025. Kan kültürlerinde kalite göstergelerinin ve etken olan mikroorganizmaların dağılımının değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 82(1), 21-32.
- Hall-Stoodley, L., Costerton, J. W., & Stoodley, P. 2004. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), 95-108.
- Heilmann, C., Ziebuhr, W., & Becker, K. 2019. Diversity of clinical isolates of coagulase-negative staphylococci and their molecular characteristics. In K. Becker, C. Heilmann and G. Peters (Eds.), *Staphylococcus epidermidis and other Coagulase-Negative Staphylococci* (pp. 3-44). *Academic Press*.
- Holden, V. I., & Bachman, M. A. 2015. Diverging roles of bacterial siderophores during infection. *Metallomics*, 7(6), 986-995.
- Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. 2016. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(9), a025320.
- John, J. 2020. The treatment of resistant staphylococcal infections. *F1000Research*, 9.
- Katz, D. S. 2010. Coagulase-Test-Protocol. American Society for Microbiology. <https://asm.org/ASM/media/Protocol-Images/Coagulase-Test-Protocol.pdf?ext=.pdf/1000> [Son erişim tarihi: 14.04.2025]
- Kloos, W. E., & Musselwhite, M. S. 1975. Distribution and Persistence of *Staphylococcus* and *Micrococcus* Species and Other Aerobic Bacteria on Human Skin'. *Applied Microbiology* (ss. 381-395).
- Kloos, W. E., & Schleifer, K. H. 1975. Simplified scheme for routine identification of human *Staphylococcus* species. *Journal of Clinical Microbiology*, 1(1), 82-88.
- Kloos, W. E., George, C. G., Olgiate, J. S., Van Pelt, L., McKinnon, M. L., Zimmer, B. L., Muller, E., Weinstein, M. P., & Mirrett, S. 1998. *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* subsp. nov., a novel trehalose-and N-acetyl-D-glucosamine-negative, novobiocin-and multiple-antibiotic-resistant subspecies isolated from human blood cultures. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 48(3), 799-812.
- Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., & Collins, J. J. 2010. How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*, 8(6), 423-435.
- KURT, İ. H. 2012. İlk Bulgusu Atrioventriküler Tam Blok Olan İnterventriküler Septuma Yayılım Gösteren Abse: Native Aort Kapak Endokarditi. *Ortadogu Medical Journal/Ortadogu Tip Dergisi*, 4(2).
- Lade, H., & Kim, J. S. 2021. Bacterial targets of antibiotics in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, 10(4), 398.
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K., Wertheim, H. F., Sumpradit, N., Vlieghe, E., Hara, G. L., Gould, I. M., Goossens, H. et al & Cars, O. 2013. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet infectious*

- diseases, 13(12), 1057-1098.
- Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. 2018. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18033.
- Lewis, K. 2010. Persister cells. *Annual Review of Microbiology*, 64, 357–372.
- Lewis, K. 2013. Platforms for antibiotic discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(5), 371–387.
- Li, W., Yang, Z., Hu, J., Wang, B., Rong, H., Li, Z., Sun, Y., Wang, Y., Zhang, X., Wang, M. & Xu, H. 2022. Evaluation of culturable ‘last-resort’ antibiotic resistant pathogens in hospital wastewater and implications on the risks of nosocomial antimicrobial resistance prevalence. *Journal of Hazardous Materials*, 438, 129477.
- Lowy, F. D. 1998. *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine*, 339(8), 520–532.
- Marek, A., Pyzik, E., Stępień-Pyśniak, D., Dec, M., Jarosz, Ł. S., Nowaczek, A., & Sulikowska, M. 2021. Biofilm-formation ability and the presence of adhesion genes in coagulase-negative staphylococci isolates from chicken broilers. *Animals*, 11(3), 728.
- Mendoza-Olazarán, S., Morfin-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., Llaca-Díaz, J., Flores-Treviño, S., González-González, G. M., Villarreal-Treviño, L., & Garza-González, E. 2013. Microbiological and Molecular Characterization of *Staphylococcus hominis* Isolates from Blood. *PLoS ONE*, 8(4).
- Mendoza-Olazarán, S., Morfin-Otero, R., Villarreal-Treviño, L., Rodríguez-Noriega, E., Llaca-Díaz, J., Camacho-Ortiz, A., González G. M., Casillas-Vega, N. & Garza-González, E. 2015. Antibiotic susceptibility of biofilm cells and molecular characterisation of *Staphylococcus hominis* isolates from blood. *PLoS One*, 10(12), e0144684.
- Mermel, L. A., Allon, M., Bouza, E., Craven, D. E., Flynn, P., O'Grady, N. P., Raad, I.I., Rijnders, B. J. A., Sheretz, R. J. & Warren, D. K. 2009. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 49(1), 1-45.
- Miethke, M., & Marahiel, M. A. 2007. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiology and molecular biology reviews*, 71(3), 413-451.
- Milagres, A. M., Machuca, A., & Napoleao, D. 1999. Detection of siderophore production from several fungi and bacteria by a modification of chrome azurol S (CAS) agar plate assay. *Journal of Microbiological Methods*, 37(1), 1-6.
- Miragaia, M. 2018. Factors contributing to the evolution of *mecA*-mediated methicillin resistance in staphylococci. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2630.
- Missiakas, D. M., & Schneewind, O. 2013. Growth and laboratory maintenance of *Staphylococcus aureus*. *Current protocols in microbiology*, 28(1), 9C-1.
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., Han,

- C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., *et al.* 2022. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The lancet*, 399(10325), 629-655.
- Nanoukon, C., Argemi, X., Sogbo, F., Orekan, J., Keller, D., Affolabi, D., Schramm, F., Riegel, P., Baba-Moussa, L. & Prévost, G. 2017. Pathogenic features of clinically significant coagulase-negative staphylococci in hospital and community infections in Benin. *International Journal of Medical Microbiology*, 307(1), 75-82.
- Neu, H. C. 1992. The crisis in antibiotic resistance. *Science*, 257(5073), 1064–1073.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. 2020. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803.
- Nostro, A., Marino, A., Blanco, A. R., Cellini, L., Di Giulio, M., Pizzimenti, F., Roccaro, A. S., & Bisignano, G. 2009. *In vitro* activity of carvacrol against staphylococcal preformed biofilm by liquid and vapour contact. *Journal of Medical Microbiology*, 58(6), 791-797.
- Oliveira, F., & Cerca, N. 2013. Antibiotic resistance and biofilm formation ability among coagulase-negative staphylococci in healthy individuals from Portugal. *The Journal of antibiotics*, 66(12), 739-741.
- Oliveira, F., Lima, T., Correia, A., Silva, A. M., Soares, C., Morais, S., Weißelberg, S., Vilanova, M., Rohde, H., & Cerca, N. 2021. Siderophore-mediated iron acquisition plays a critical role in biofilm formation and survival of *Staphylococcus epidermidis* within the host. *Frontiers in Medicine*, 8, 799227.
- Oliveira, M. A. D., Barros, A. B., Araújo, G. S. D., Araújo, A. R. D., Soares, M. J. dos S., Oliveira, D. F. D., Lima, F. C. D. A., Batagin-Neto, A., Leite, J. R. de S. D. A., Cesário, H. P. S. D. F., Pessoa, O. D. L., Filho, J. D. B. M., & Araújo, A. J. 2023. Natural cordiaquinones as strategies to inhibit the growth and biofilm formation of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. *Journal of Applied Microbiology*, 134(8).
- Ortega-Peña, S., Franco-Cendejas, R., Salazar-Sáenz, B., Rodríguez-Martínez, S., Cancino-Díaz, M. E., & Cancino-Díaz, J. C. 2019. Prevalence and virulence factors of coagulase negative *Staphylococcus* causative of prosthetic joint infections in an orthopedic hospital of Mexico. *Cirugia y cirujanos*, 87(4), 428-435.
- Otto, M. 2008. Staphylococcal biofilms. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 322, 207–228.
- Otto, M. 2009. *Staphylococcus epidermidis* – the “accidental” pathogen. *Nature Reviews Microbiology*, 7(8), 555–567.
- Otto, M. 2013. Staphylococcal biofilm formation: mechanisms and clinical implications. *Cellular Microbiology*, 15(6), 877-886.
- Otto, M. 2014. *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*, 17, 32–37.
- Öcal, D., Tekeli, A., & Dolapçı, İ. 2022. Investigation of biofilm formation properties of coagulase negative staphylococci isolated from catheter-related bloodstream

- infections. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 56(3), 506-524.
- Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O. 2018. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4), e00088-17.
- Patil, G., Agarwala, P., Das, P., & Pathak, S. 2024. Rise in the Pathogenic Status of Coagulase-Negative Staphylococci Causing Bloodstream Infection. *Cureus*, 16(3).
- Paul, M., Bishara, J., Yahav, D., Goldberg, E., Neuberger, A., Ghanem-Zoubi, N., Dickstein, Y., Nseir, W., Dan, M. & Leibovici, L. 2015. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by meticillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial. *bmj*, 350.
- Pérez-Miranda, S., Cabirol, N., George-Téllez, R., Zamudio-Rivera, L. S., & Fernández, F. J. 2007. O-CAS, a fast and universal method for siderophore detection. *Journal of Microbiological Methods*, 70(1), 127-131.
- Piette, A., & Verschraegen, G. 2009. Role of coagulase-negative staphylococci in human disease. *Veterinary Microbiology*, 134(1-2), 45-54.
- Pinheiro, L., Brito, C. I., de Oliveira, A., Pereira, V. C., & de Souza, M. D. L. R. 2016. *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus*: detection of biofilm genes and biofilm formation in blood culture isolates from patients in a Brazilian teaching hospital. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 86(1), 11-14.
- Podkowik, M., Bystron, J., & Bania, J. 2012. Prevalence of antibiotic resistance genes in staphylococci isolated from ready-to-eat meat products. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, (2).
- Poole, K. 2005. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(1), 20–51.
- Rayner, C., & Munckhof, W. J. 2005. Antibiotics currently used in the treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Internal medicine journal*, 35, S3-16.
- Roberts, M. C. 2012. Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiology Letters*, 327(1), 1-20.
- Rupp, M. E., & Archer, G. L. 1994. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clinical Infectious Diseases*, 231-243.
- Ryder, M. A. 2005. Catheter-related infections: it's all about biofilm. *Topics in Advanced Practice Nursing eJournal*, 5(3).
- Sakoulas, G., Eliopoulos, G. M., Moellering Jr, R. C., Wennersten, C., Venkataraman, L., Novick, R. P., & Gold, H. S. 2002. Accessory gene regulator (*agr*) locus in geographically diverse *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibility to vancomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(5), 1492-1502.
- Schoenfelder, S. M. K., Lange, C., Eckart, M., Hennig, S., Kozytska, S., & Ziebuhr, W. 2010. Success through diversity – How *Staphylococcus epidermidis* establishes as a nosocomial pathogen. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(6), 380-386.

- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., & Cloeckaert, A. 2004. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(5), 519-542.
- Schwyn, B., & Neilands, J. 1987. Universal chemical assay for the detection and determination of siderophores. *Analytical biochemistry*, 160(1), 47-56.
- Seng, R., Kitti, T., Thummeepak, R., Kongthai, P., Leungtongkam, U., Wannalerdsakun, S., & Sitthisak, S. 2017. Biofilm formation of methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MR-CoNS) isolated from community and hospital environments. *PLOS ONE*, 12(8), e0184172.
- Sipahi, N., Kaya, E., Çelik, C., & Pınar, O. 2023. The characterization and beta-lactam resistance of staphylococcal community recovered from Raw Bovine milk. *Antibiotics*, 12(3), 556.
- Skaar, E. P. 2010. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathogens*, 6(8), e1000949.
- Smith, A. C., & Hussey, M. A. 2005. Gram stain protocol. American Society for Microbiology. <https://asm.org/getattachment/5c95a063-326b-4b2f-98ce-001de9a5ece3/gram-stain-protocol-2886.pdf> [Son erişim tarihi: 25.02.2025]
- Smith, I. M., Beals, P. D., Kingsbury, K. R., & Hasenclever, H. F. 1958. Observations on *Staphylococcus albus* septicemia in mice and men. *A.M.A. Archives of Internal Medicine*, 102(3).
- Sorlozano, A., Gutierrez, J., Martinez, T., Yuste, M. E., Perez-Lopez, J. A., Vindel, A., Guillen, J., & Boquete, T. 2009. Detection of new mutations conferring resistance to linezolid in glycopeptide-intermediate susceptibility *Staphylococcus hominis* subspecies *hominis* circulating in an intensive care unit. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 29, 73-80.
- Soumya, K. R., Philip, S., Sugathan, S., Mathew, J., & Radhakrishnan, E. K. 2017. Virulence factors associated with Coagulase Negative Staphylococci isolated from human infections. *3 Biotech*, 7(2), 140.
- Soydınç, H. E., Yüce, M., Sari, E., Sari, I., Yildirim, C., Davutoglu, V., & Ercan, S. 2012. *Staphylococcus hominis* Native Tricuspid Valve Endocarditis Following Spontaneous Abortus/Spontan Abortus Sonrasında 'Stafilokokus Hominis' in Neden Oldugu Nativ Triküspit Kapak Endokarditi. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*, 11(1), 47.
- Spink, W. W., & Vivino, J. J. 1942. The Coagulase Test For Staphylococci and Its Correlation With The Resistance Of The Organisms To The Bactericidal Action Of Human Blood. *The Journal of Clinical Investigation*, 21(3), 353-356.
- Srinivasan, L., Kilpatrick, L., Shah, S. S., Abbasi, S., & Harris, M. C. 2016. Cerebrospinal fluid cytokines in the diagnosis of bacterial meningitis in infants. *Pediatric research*, 80(4), 566-572.
- Stepanović, S., Vuković, D., Hola, V., Bonaventura, G. D., Djukić, S., Ćirković, I., & Ruzicka, F. 2007. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *Apmis*, 115(8), 891-899.

- Sunbul, M., Demirag, M. K., Yilmaz, O., Yilmaz, H., Ozturk, R., & Leblebicioglu, H. 2006. Pacemaker lead endocarditis caused by *Staphylococcus hominis*. *Pacing and clinical electrophysiology*, 29(5), 543-545.
- Szczuka, E., Krzysińska, S., Bogucka, N., & Kaznowski, A. 2018. Multifactorial mechanisms of the pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus hominis* isolated from bloodstream infections. *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology*, 111(7), 1259-1265.
- Szczuka, E., Telega, K., & Kaznowski, A. 2015. Biofilm formation by *Staphylococcus hominis* strains isolated from human clinical specimens. *Folia microbiologica*, 60, 1-5.
- Szemraj, M., Glajzner, P., Olszowiec, K., & Sienkiewicz, M. 2025. The prevalence of multidrug resistance in *Staphylococcus hominis* isolated from clinical materials. *Scientific Reports*, 15(1), 414.
- Szemraj, M., Grazul, M., Balcerczak, E., & Szewczyk, E. M. 2020. Staphylococcal species less frequently isolated from human clinical specimens-are they a threat for hospital patients?. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 128.
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G., Jr. 2015. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661.
- Udo, E. E., Jacob, L. E., & Chugh, T. D. 1995. Antimicrobial resistance of coagulase-negative staphylococci from a Kuwait hospital. *Microbial Drug Resistance*, 1(4), 315-320.
- Vasconcellos, D., Weng, B., Wu, P., Thompson, G., & Sutjita, M. 2022. *Staphylococcus hominis* infective endocarditis presenting with embolic splenic and renal infarcts and spinal discitis. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2022(1), 7183049.
- Verdon, J., Girardin, N., Lacombe, C., Berjeaud, J. M., & Héchard, Y. 2009. δ -hemolysin, an update on a membrane-interacting peptide. *Peptides*, 30(4), 817-823.
- Vestergaard, M., Frees, D., & Ingmer, H. 2019. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology Spectrum*, 7(2).
- Waksman, S. A. 1947. What is an antibiotic or an antibiotic substance?. *Mycologia*, 39(5), 565-569.
- Walsh, C. 2003. Antibiotics: Actions, origins, resistance. *ASM Press*. Washington, 3 s.
- Wang, Y., Huang, W., Ali, S. W., Li, Y., Yu, F., & Deng, H. 2022. Isolation, identification, and characterization of an efficient siderophore producing bacterium from heavy metal contaminated soil. *Current Microbiology*, 79(8), 227.
- WHO, Antimicrobial resistance, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Son Erişim Tarihi: 10.07.2025]
- Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M., Seifert, H., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. 2004. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*, 39(3), 309–317.

- Xie, B., Wei, X., Wan, C., Zhao, W., Song, R., Xin, S., & Song, K. 2024. Exploring the biological pathways of siderophores and their multidisciplinary applications: A comprehensive review. *Molecules*, 29(10), 2318.
- Xu, Z., Li, Y., Xue, L., Xu, A., Yu, G., Soteyome, T., Yuan, L., Li, X. & Liu, J. 2025. Genomic-transcriptomic analysis of *Staphylococcus aureus* biofilm formation under sub-MIC antibiotic exposure. *Food Research International*, 116386.
- Yarwood, J. M., & Schlievert, P. M. 2003. Quorum sensing in *Staphylococcus* infections. *Journal of Clinical Investigation*, 112(11), 1620–1625.
- Yilmaz, N., Altinkanat Gelmez, G., & Soyletir, G. 2023. The Change in Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic in Türkiye. *MIKROBIYOLOJİ BULTENİ*, 57(4), 507-534.
- Zhang, L., Thomas, J. C., Miragaia, M., Bouchami, O., Chaves, F., d'Azevedo, P. A., Aanesen, D. M., de Lencastre, H., Gray, B. M, & Robinson, D. A. 2013. Multilocus sequence typing and further genetic characterization of the enigmatic pathogen, *Staphylococcus hominis*. *PLoS One*, 8(6), e66496.
- Zhang, Y., Li, S., Li, Y., Zheng, J., & Dong, Y. 2024. Analysis and risk factors of deep vein catheterization-related bloodstream infections in neonates. *Medicine*, 103(12), e37184.
- Zhao, Y., Bitzer, A., Power, J. J., Belikova, D., Torres Salazar, B. O., Adolf, L. A., Gerlach, D., Krismer, B., & Heilbronner, S. 2024. Nasal commensals reduce *Staphylococcus aureus* proliferation by restricting siderophore availability. *The ISME Journal*, 18(1), wrae123.

7. EKLER

KÜLTÜR ORTAMLARININ VE ÇÖZELTİLERİN HAZIRLANMASI

Nutrient Broth/Agar Besiyeri (pH 7.0 ±0.2)

Nutrient Broth	g/L	Marka, CAT. No.
Pepton from meat	5	Merck, 1.05443.0500
Meat extract	3	
Glukoz (biyofilm için)	10	Merck, 8346.1000
Agar (katı besiyeri için)	15	Biolife, 4110302

Krom Azurol Sulfonat Çözeltisi

Krom azurol sulfonat çözeltisi	g/L	Çözücüsü	Marka, CAT. No.
Chrome azurol sulphonate	1.2	dH ₂ O	Nacali tesque, 08830-32
FeCl ₃ ·6H ₂ O	0.27	10mM HCl	
HDTMA	1.825	dH ₂ O	IsoLAB, 930.05P.0100

Serum Fizyolojik Çözeltisi

Serum Fizyolojik	g/L	Çözücüsü	Marka, CAT.No.
NaCl	8.5	dH ₂ O	IsoLAB, 969.033.1000

%60 Gliserol çözeltisi

%60 Gliserol çözeltisi	L/L	Seyreltici	Marka, CAT.No.
%100 Gliserol	0.6	dH ₂ O	Merck, 1.04092.2500

ÖZGEÇMİŞ

Semih YALÇINÖZ

ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans 2024-2025 (Yatay Geçiş)	Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Antalya
Yüksek Lisans 2022-2024	Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara
Lisans 2017-2022	Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji (%100 İngilizce) Bölümü, Ankara

MESLEKİ VE İDARİ GÖREVLER

Araştırma Görevlisi 2024-Devam ediyor	Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Antalya
--	---

ESERLER

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

Yalçınöz S., and Tefon Öztürk, B. E. 2025. Biofilm Production of Clinical *Staphylococcus hominis* Isolates at Low Antibiotic Concentrations, 11th International Artemis Scientific Research Congress, vol.1, Bucuresti, Romania, pp.77-78 (Oral Presentation).