

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN KOAGULAZ
NEGATİF STAFİLOKOKLARDA *STAPHYLOCOCCUS*
LUGDUNENSIS VE BENZERİ BAKTERİLERİN
ARAŞTIRILMASI VE ANTİBİYOTİKLERE KARŞI
DUYARLILIKLARININ SAPTANMASI

DR. AYNUR VELİEV

DANIŞMAN
DOÇ. DR. YAŞAR NAKİPOĞLU

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL 2019

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Aynur VELİEV

İTHAF

Bu tezi, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Yaşar NAKİPOĞLU'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali AĞAÇFİDAN olmak üzere, Prof. Dr. Bülent GÜRLER, Prof. Dr. Şengül DERBENTLİ, Prof. Dr. Yıldız YEĞENOĞLU, Prof. Dr. Nezahat GÜRLER, Prof. Dr. Özden BÜYÜKBABA BORAL, Prof. Dr. Betigül ÖNGEN, Prof. Dr. Çiğdem KAYACAN, Prof. Dr. Meltem UZUN, Prof. Dr. Zayre ERTURAN, Prof. Dr. Derya AYDIN, Prof. Dr. Zerrin AKTAŞ, Prof. Dr. Dilek ŞATANA, Doç. Dr. Lütfiye ÖKSÜZ, Doç.Dr.Gülseren AKTAŞ, Doç.Dr. Sevim MEŞE, Doç.Dr.Hayriye KIRKOYUN UYSAL ve Uzm. Dr. Bahar AKGÜN KARAPINAR'a teşekkürlerimi sunarım.

İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve deneyimlerini paylaşan sevgili çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33881

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Tarihçe	13
2.2. Morfolojik ve kimyasal özellikleri.....	13
Resim 1: Koyun kanlı besiyerinde üreyen <i>S. lugdunensis</i> 'in çeşitli morfolojik kolonileri görülmektedir	14
2.3. Patojenitesi ve neden olduğu klinik enfeksiyonlar:	15
2.4. <i>S. lugdunensis</i> 'in virulans faktörleri	16
Resim 2: <i>S. lugdunensis</i> 'te tanımlanmış temel olası virulans faktörlerinin klinik ve bakteriyolojik rolleri	16
2.5. <i>S. lugdunensis</i> 'in cins düzeyinde tanımlanması.....	17
2.5.1. Gram boyama.....	17
2.5.2. Katalaz deneyi.....	17
2.5.3. Koagülaz deneyi.....	17
Resim 3: Tüpte koagülaz deneyi; üst negatif ve alt pozitifdir.	18
2.5.4. DNaz deneyi.....	18
2.6. <i>S. lugdunensis</i> 'in tür düzeyinde tanımlanması.....	18
2.6.1. Ornitin dekarboksilaz (ODC) testi	19
Resim 4: Ornitin dekarboksilaz deneyi: Sol, negatif (<i>S. aureus</i>). Sağ, pozitif (<i>S. lugdunensis</i>)'tir.	19
2.6.2. Pirolidonil Arilamidaz (PYR) testi	19
Resim 5: Pirolidonil Arilamidaz (PYR); üst negatif test, alt pozitif test.	20
2.7. <i>S. lugdunensis</i> 'e benzeyen diğer stafilokok suşları.....	21

2.7.1. ODC pozitif, PYR pozitif suşlar	21
2.7.2. ODC negatif, PYR pozitif suşlar.....	21
2.7.3. ODC pozitif, PYR negatif suşlar.....	21
2.8. <i>S. lugdunensis</i> ' in antimikrobiyal duyarlılığı.....	21
Şekil 1: <i>S. lugdunensis</i> ' in metisiline direncinin değerlendirilmesi.....	23
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	24
3.1. GEREÇLER.....	24
Tablo 1: Kan kültürlerinden izole edilen 250 suşun biyokimyasal ve klinik özellikleri.....	28
3.2. YÖNTEMLER.....	34
3.2.1. Ornitin Dekarboksilaz (ODC) testi	34
3.2.2. PYR (Pirolidonil Arilamidaz) testi	34
3.2.3. API Staph ile identifikasyon	35
3.2.4. Antibiyotik Duyarlılık Deneyleri	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. ODC ve PYR birlikte pozitif olan KNS suşları	37
4.2. ODC pozitif ve PYR negatif olan KNS suşları.....	37
4.3. PYR pozitif ve ODC negatif olan KNS suşları.....	37
4.4. PYR ve ODC negatif olan KNS suşları	37
4.5. Disk difüzyon yöntemi.....	37
Tablo 2: Kan kültürlerinden izole edilen 22 klinik suş ve bir standart <i>S. lugdunensis</i> suşunun disk difüzyon yöntem sonuçları	38
Grafik 1: Kan kültüründen izole edilen <i>S. haemolyticus</i> suşlarının (14 suş) hasta kliniğine göre dağılımı.	40
Grafik 2: Kan kültüründen izole edilen <i>S. epidermidis</i> suşlarının (5 suş) hasta kliniğine göre dağılımı.	40
Grafik 3: Kan kültüründen izole edilen <i>S. chromogenes</i> suşlarının (3 suş) hasta kliniğine göre dağılımı.	41
Grafik 4: Çeşitli antibiyotiklerin kan kültüründen izole edilen koagülaz negatif stafilokok suşlarına karşı etkinliğinin dağılımı.	42
5. TARTIŞMA	43
6. KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	53

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kan kültürlerinden izole edilen 250 koagülaz negatif stafilokok suşun biyokimyasal ve klinik özellikleri

Tablo 2: Kan kültürlerinden izole edilen 22 koagülaz negatif stafilokok klinik suş ve bir standart *S. lugdunensis* ATCC 49576 suşunun disk difüzyon yöntem sonuçları



ŞEKİLLER, RESİMLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1 : *S. lugdunensis* ' in metisiline direncinin değerlendirilmesi.

Resim 1: Koyun kanlı besiyerinde üreyen *S. lugdunensis* ' in çeşitli morfotip kolonileri görülmektedir.

Resim 2: *S. lugdunensis* ' te tanımlanmış temel olası virülans faktörlerinin klinik ve bakteriyolojik rolleri.

Resim 3: Tüpte koagulaz deneyi; üst negatif ve alt pozitifdir.

Resim 4: Ornitin dekarboksilaz deneyi: Sol, negatif (*S. aureus*). Sağ, pozitif (*S. lugdunensis*)'tir.

Resim 5: Pirolidonil Arilamidaz (PYR); üst negatif test, alt pozitif test.

Resim 6: MİO, Solda negatif örnek, Sağda pozitif örnek.

Resim 7: PYR, Pembe/fuşya renk pozitif örnek, Renksiz negatif örnek

Resim 8 : API Staph deneyi gösterilmektedir.

Grafik 1: Kan kültüründen izole edilen *S. haemolyticus* suşlarının (14 suş) hasta kliniğine göre dağılımı.

Grafik 2: Kan kültüründen izole edilen *S. epidermidis* suşlarının (5 suş) hasta kliniğine göre dağılımı.

Grafik 3: Kan kültüründen izole edilen *S. chromogenes* suşlarının (3 suş) hasta kliniğine göre dağılımı.

Grafik 4: Çeşitli antibiyotiklerin kan kültüründen izole edilen koagulaz negatif stafilokok suşlarına karşı etkinliğinin dağılımı.

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML: Akut Miyeloid Lösemi
ATCC: American Type Culture Collection
CC: Klindamisin
CLSI: Clinical Laboratory and Standards Institute
E: Eritromisin
FOX: Sefoksitin
GN: Gentamisin
İE: İnfektif endokardit
KLL: Kronik Lenfositik Lösemi
KML: Kronik Miyeloid Lösemi
KNS: Koagülaz negatif stafilokoklar
LEV: Levofloksasin
LZD: Linezolid
MHA: Mueller-Hinton Agar
MIO: Motility Indole Ornithine Medium
MR: Metisiline dirençli
MS: Metisiline duyarlı
ODC: Ornitin dekarboksilaz
P: Penisilin
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PYR: Püröhidroliz arilamidaz
SXT: Trimetoprim Sülfometoksazol
TEL: Telitromisin
TSA: Triptik Soy Agar

ÖZET

Koagulaz negatif stafilokok (KNS) olan *S. lugdunensis* normal deri florasının bir üyesidir. CLSI kriterlerine göre KNS oldukları halde *S. lugdunensis* suşlarının metisilin duyarlılıklarının üreme inhibisyon zonları *Staphylococcus aureus* gibi değerlendirilmelidir. Dolayısıyla *S. lugdunensis* suşlarının tanımlanması önemlidir. Bu tanımlamada ise PYR (pirolidonil arilamidaz) ve ODC (ornitin dekarboksilaz) testlerinin birlikte pozitif oldukları tek KNS türü *S. lugdunensis*' tir.

Çalışmamızın amacı kan kültüründen izole edilen KNS'lerde *S. lugdunensis* ve benzeri bakterilerin araştırılması ve antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının saptanmasıdır. Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden izole edilen 250 KNS suşu değerlendirilmeye alınmıştır. KNS suşlarına ODC ve PYR testleri yapılmıştır. Bu iki testten herhangi biri pozitif sonuçlandığında API Staph ile suşun tür tanısı ve disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık deneyleri yapılmıştır.

Çalışmamızda ODC pozitif ve PYR negatif olan beş suş (%2) *Staphylococcus epidermidis*, PYR pozitif ve ODC negatif olan 17 KNS suşundan 14'ü (%5.6) *Staphylococcus haemolyticus* ve 3'ü (%1.2) *Staphylococcus chromogenes* olarak tanımlanmıştır. ODC ve PYR testleri birlikte pozitif olan *S. lugdunensis* suşu saptanmamıştır. KNS'lerin 228'i (%91.2) PYR ve ODC birlikte negatif olarak tanımlanmıştır. Yirmi iki KNS türünden 20'si metisiline dirençli ve ikisi metisiline duyarlı olarak saptanmıştır. En etkili olan antibiyotikler sırasıyla, linezolid (%100), telitromisin (%77.3), gentamisin (%59.0), trimetoprim-sulfametoksazol (%54.5), klindamisin (%27.2), levofloksasin (%22.7) ve eritromisin (%13.6)'dır. Suşların tamamı penisilin dirençlidir.

Sonuç olarak kan kültüründen izole edilen *S.epidermidis*, *S.haemolyticus* ve *S.chromogenes* oranlarımızın beklenenden daha düşük olduğu belirlenmiştir. ODC ve PYR testlerinin *S. lugdunensis* için rutin tanı laboratuvarında kullanımı çok değerli bulunmuştur. Çalışmamızda metisilin direnç oranımız yüksek bulunmuş olup, dolayısıyla ampirik tedavide beta-laktam antibiyotiklerin seçilmemesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, Koagulaz negatif stafilokok, *Staphylococcus lugdunensis*, antibiyotik duyarlılık deneyi

ABSTRACT

Staphylococcus lugdunensis is a coagulase negative staphylococcus (CoNS) and a member of normal skin flora. According to CLSI criteria, although *S. lugdunensis* strains are CoNS, the growth inhibition zone of methicillin should be evaluated as *Staphylococcus aureus*. Therefore, identification of *S. lugdunensis* strains is important. *S. lugdunensis* is the only CoNS species in which PYR (pyrrolidonyl arylamidase) and ODC (ornithine decarboxylase) tests are both positive.

The aim of this study was to investigate *S. lugdunensis* and similar bacteria in CoNS isolated from blood culture and to determine their antibiotic susceptibility. In our study, 250 CoNS strains isolated from blood culture samples were evaluated. ODC and PYR tests were performed on CoNS strains. When positive results were obtained in either of these two tests, the strain was identified with API Staph and antibiotic susceptibility tests were performed by disc diffusion method.

In our study, five strains (2%) were identified as *Staphylococcus epidermidis* being ODC positive and PYR negative, 14 (5.6%) were identified as *Staphylococcus haemolyticus* and three (1.2%) were *Staphylococcus chromogenes* a total of 17 CoNS strains were PYR positive and ODC negative. There were no *S. lugdunensis* strain that was positive for both of ODC and PYR tests. Two hundred and twenty eight (91.2%) of CoNS were PYR and ODC negative. Twenty of the 22 CoNS were found to be methicillin-resistant and two were methicillin-sensitive. The most effective antibiotics were linezolid (100%), telithromycin (77.3%), gentamicin (59.0%), trimethoprim-sulfamethoxazole (54.5%), clindamycin (27.2%), levofloxacin (22.7%) and erythromycin (13.6%) respectively. All strains were resistant to penicillin.

As conclusion, it was found that the rates of *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* and *S. chromogenes* isolated from blood culture were lower than expected. The use of ODC and PYR tests in the routine diagnostic laboratory was found to be very valuable. In our study, it was thought that beta-lactam antibiotics should not be selected in empirical treatment because of our high methicillin resistance rate.

Key Words: Blood culture, Coagulase negative staphylococci, *Staphylococcus lugdunensis*, antibiotic susceptibility test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Staphylococcus lugdunensis insanda normal deri florasının bir üyesidir. Son zamanlarda, *S. lugdunensis*, koagulaz pozitif olan *Staphylococcus aureus* ve koagulaz negatif olan *Staphylococcus epidermidis* grubu arasında “orta konumda” olan ve her iki grubun klinik özelliklerini gösteren Koagulaz Negatif Stafilokok (KNS) türü olarak bilinir hale geldi [1].

S.lugdunensis, öncelikle endokardit ve cilt/yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan önemli bir patojen olarak ortaya çıkmıştır [2]. *S. lugdunensis* 'in diğer KNS'lerden daha virulan endokardite sebep olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır.

CLSI 2005 yılında *S. lugdunensis* 'in oksasilin sınır değerini revize etmiş ve *S. aureus* ile aynı sınır değerlerin kullanılması gerektiğini bildirmiştir [3].

S. aureus ve *S. lugdunensis* suşlarının üreme inhibisyon zonu ≤ 21 mm metisilin dirençli (MR), ≥ 22 mm metisiline duyarlı (MS) olarak okunur iken diğer KNS'lerde ise ≤ 24 mm metisilin dirençli (MR) ve ≥ 25 mm metisiline duyarlı (MS) olarak kabul edilmektedir [4]. Dolayısıyla *S. lugdunensis* olarak tanımlanmayan KNS suşlarında metisilin duyarlılığı değerlendirilirken hatalar meydana gelmektedir.

Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD' na gönderilen kan kültürlerinden izole edilen 250 KNS suşunda fenotipik yöntemlerle *S. lugdunensis* ve benzeri bakterilerin araştırılması ve antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe:

Stafilokok terimi ilk kez Alexandar Ongston tarafından 1882 yılında tanımlanmıştır [1]. Fair R.W. 1940 yılında, stafilokok türleri için koagulaz üretimini temel bir ayırt edici olarak tanıtmıştır [1]. Koagulaz negatif bir stafilokok olan *Staphylococcus lugdunensis* (*S. lugdunensis*) 1988 yılında tanımlanmıştır ve önemli bir insan patojeni olarak bildirilmiştir. İsmini ilk izole edildiği yer olan Fransa'nın Lyon şehrinin Latincesi Lugdunum'dan almaktadır [5].

2.2. Morfolojik ve kimyasal özellikleri:

Gram pozitif koklar heterojen bir bakteri grubudur. Ortak özellikleri küre şekilleri, Gram boyanma özelliği ve endosporlarının olmamasıdır [6]. Gram pozitif koklarda hidrojen peroksiti suya ve oksijene dönüştüren bir enzim olan katalazın varlığı veya yokluğu kullanılarak cins ayırımı yapılır [6, 7]. En önemli aerobik katalaz pozitif cins *Staphylococcus* ve en önemli aerobik katalaz negatif cinsler *Streptococcus* ve *Enterococcus*' tur [6].

Stafilokoklar, karakteristik üzüm salkımı gibi küme şeklinde görülen Gram pozitif koklardır. Klinik örneklerde bulunan mikroorganizmalar tek, çift veya kısa zincirler olarak da görülebilirler [6].

Stafilokokların çoğunun ortalama çapı 0.5 ila 1.5 μm 'dir. Yüksek bir tuz konsantrasyonu (örneğin %10 sodyum klorür) mevcudiyetinde aerobik/anaerobik atmosfer gibi çeşitli şartlarda ve 18 °C ile 40 °C arasında değişen sıcaklıklarda üretilirler [6].

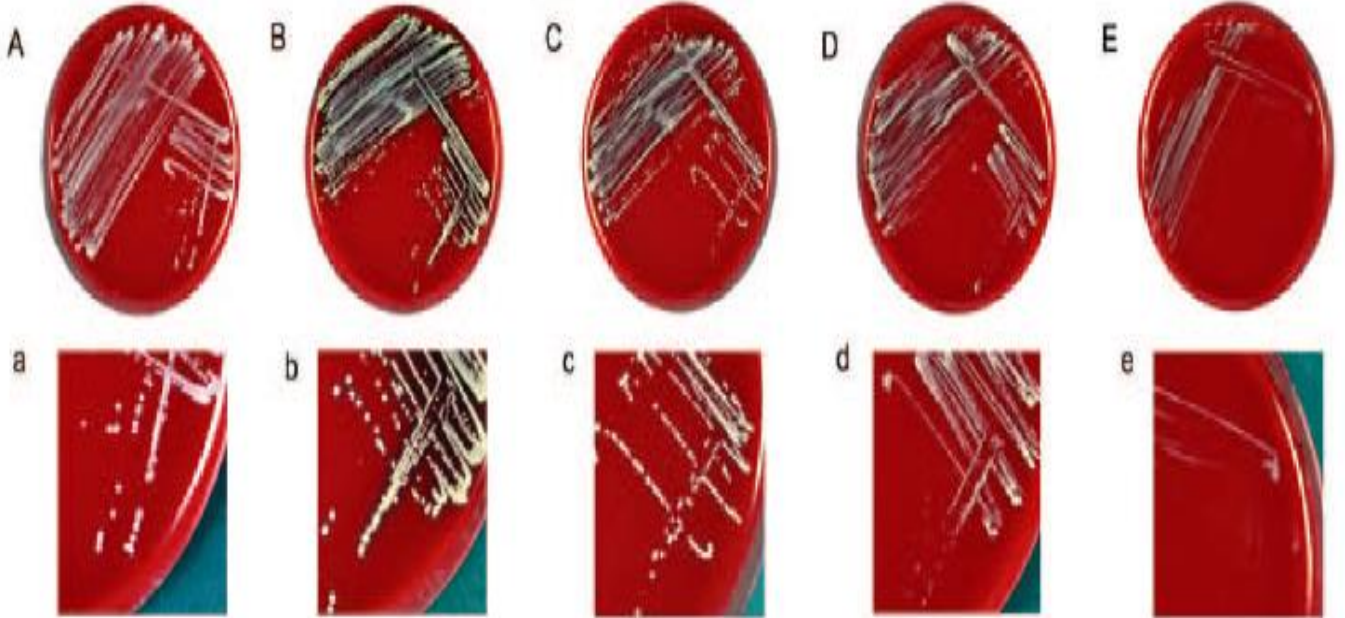
Stafilokok cinsi 49 tür ve 27 alt türden oluşmaktadır [6]. Stafilokoklar insan cilt ve mukozalarında bulunurlar. İnsanlarda önemli patojenlerdir. Fırsatçı enfeksiyonlara ve cilt, yumuşak doku, kemik ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere hayatı tehdit eden sistemik hastalıklara neden olabilirler [6]. İnsan hastalıkları ile en sık ilişkilendirilen türler ise: *Staphylococcus aureus*, cinsin en virülen ve en iyi bilinen üyesidir, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis* ve *Staphylococcus saprophyticus*' tur [6, 8, 9]. Son zamanlarda, *S.*

lugdunensis, koagulaz pozitif olan *S. aureus* ve koagulaz negatif olan *S. epidermidis* grubu arasında “orta konumda” olan ve her iki grubun klinik özelliklerini gösteren Koagulaz Negatif Stafilokok (KNS) türü olarak bilinir hale geldi [1, 10, 11].

S. lugdunensis insanda normal deri florasının bir üyesidir. Freney ve ark. ve Frank ve ark. çalışmalarında *S. lugdunensis* suşunu kan, intrauterin araç, torasik dren, umblikus, aksiller lenf nodu, abse gibi çeşitli klinik örneklerden izole etmişlerdir [5, 9, 12]. Yapılan bir çalışmada *S. lugdunensis* hastaların % 30 ila % 50'sinde kolonize olur [13].

S. lugdunensis, Gram pozitif, hareketsiz, katalaz pozitif koktur. 0.8-1 μ m boyutundadır. Tek tek, küme veya kısa zincirler şeklinde görülürler [7]. *S. lugdunensis* tavşan kanlı agarda hemoliz yapabilir. Koyun kanlı agarda ise 2 gün ya da daha sonra zayıf hemoliz yapar [12].

S. lugdunensis fakültatif anaerob olup 30-45 °C de zengin besiyerlerinde ürerler [5]. *S. lugdunensis* kolonileri krem renkli olup, 5 gün sonra soluk sarıdan altın sarısına değişen renklerde iken, bazı suşlar da pigmentsiz olabilir ve çeşitli koloni morfortipleri vardır [14] (Resim 1).



Resim 1: Koyun kanlı besiyerinde üreyen *S. lugdunensis*'in çeşitli morfortip kolonileri görülmektedir [14].

2.3. Patojenitesi ve neden olduğu klinik enfeksiyonlar:

S. lugdunensis, öncelikle endokardit ve cilt / yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan önemli bir patojen olarak ortaya çıkmıştır [2]. *S. lugdunensis*' in *S. aureus*' a benzer olduğu ve protez kapak endokarditi, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, adenit, bakteriyemi, oküler enflamasyon, idrar yolu enfeksiyonu, fulminan kapak endokarditine neden olduğu tarif edilmiştir. Ayrıca peritoneal kateter enfeksiyonu, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, kemik ve eklem enfeksiyonu ve peritonite de neden olmaktadır [8, 12]. Atrioventriküler (AV) bloğu ile komplike olan *S. lugdunensis* sepsisine sekonder miyokardit de son yıllarda tanımlanmıştır [15].

Diğer KNS' lere bağlı infektif endokardit (İE) vakaları nadirdir. Son dönemlerde *S. lugdunensis*' in neden olduğu İE olgularının sayısı artmaktadır. *S. lugdunensis* diğer KNS' lerden daha virulan endokardite sebep olur. *S. lugdunensis*, enfekte etme yönünden agresiftir ve kateter ilişkili bakteriyemi ve endokardit ile ilişkilendirilmiştir [7, 8, 16].

S. lugdunensis endokarditi yeterli antibiyotik tedavisine rağmen kalp kapakçıklarının hızlı tahrip olmasına neden olabilir ve kapak replasmanı gerektirebilir [17, 18].

Endokardit etkenlerinden *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* ve diğer KNS' ler yapay ve doğal kalp kapakçıklarını enfekte edebilir. Doğal kapakçık enfeksiyonları organizmaların hasarlı kalp kapakçığına yerleşmesinden kaynaklanır. Örneğin, romatizmal kalp hastalığı gibi doğuştan bir malformasyon hastalığına neden olabilir [6, 19, 20].

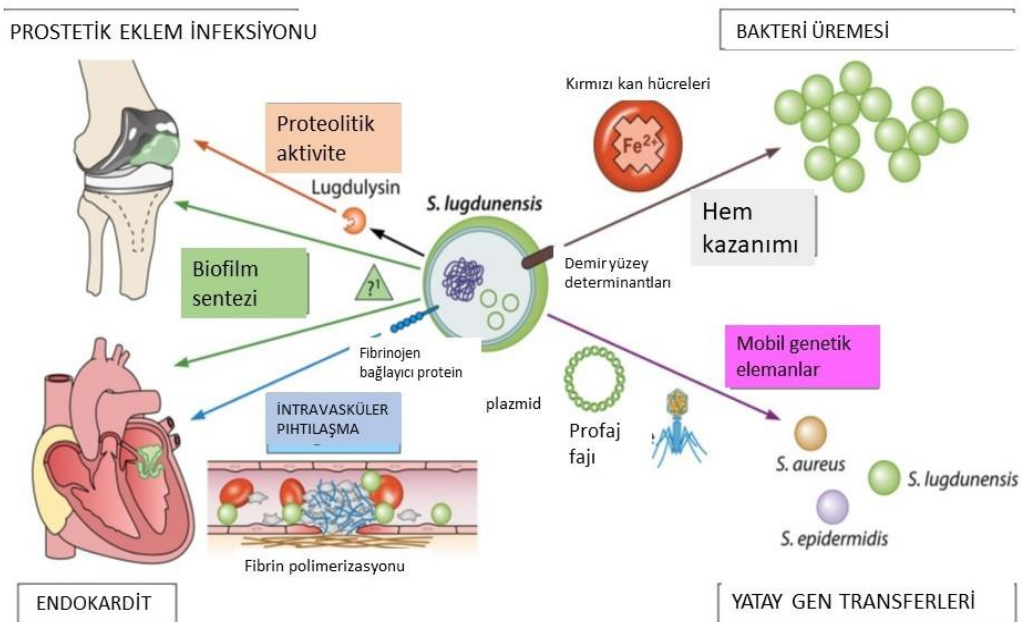
Doğal kapak endokarditine en sık streptokoklar neden olurken stafilokoklarda en sık doğal kapak endokarditiyle ilişkilendirilen tür *S. lugdunensis* 'dir. Buna karşılık, stafilokoklar özellikle yapay kapakçıkların endokarditinin ana nedenlerindendir [6, 19]. *S. lugdunensis*' in neden olduğu endokardit özellikle agresif olup, sıklıkla kapak değişmesi gerektirir ve mortalite oranı yüksektir [7]. Ayrıca miyokard apsesi, septik emboli ve kapak perforasyonu gibi değişen çeşitli komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir [21].

İnfektif endokarditlerin yalnızca %1'i *S. lugdunensis* kaynaklıdır. Ama destrüktif özelliğinden dolayı bu organizmanın kanda izole edilmesi durumunda klinik olarak yoğun bir şekilde infektif endokardit araştırılmalıdır [22].

S. lugdunensis'in, endokardit olgularında *S. aureus*' a benzer şekilde davrandığı düşünülmektedir, ancak *S. lugdunensis* enfeksiyonları için ölüm oranları özellikle toplum kökenli enfeksiyonlar için *S. aureus* enfeksiyonlarından daha düşüktür. *S. lugdunensis* endokarditi hem hastane kökenli, hem de toplum kökenli enfeksiyonlarda görülebilir [23]. Tek kan kültürü şişesinden izole edilen KNS' ler kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir ve taranmalıdır [24].

2.4. *S. lugdunensis*'in virulans faktörleri:

S. lugdunensis çok çeşitli virulans faktörleri üretir [13]. *S. lugdunensis*, artan virülansına rağmen, *S. aureus*' a benzer toksisite faktörlerine sahip değildir. Bununla birlikte, *S. lugdunensis*' in kollajen, IgG, fibrinojen, laminin, vitronektin, fibronektin, trombospondin, VonWillebrand faktörü ve plazminojen benzeri insan konakçı matriks proteinleri üzerine yapılan çalışmalar vardır. *S. lugdunensis* biyofilm üreten bir bakteridir. KNS' lerin oluşturduğu biyofilm matrikslerinin aksine, *S. lugdunensis*' in oluşturduğu biyofilmlerin poli-N-asetilglukozaminden yapılmadığı tanımlanmıştır. Son çalışmalar otolisin atlL' nin biyofilm oluşumundaki rolünü ve yeni bir lokus comEB' nin biyofilm oluşumundaki rolünü tanımlamıştır [8, 13, 20] (Resim 2).



Resim 2: *S. lugdunensis*' te tanımlanmış temel olası virülans faktörlerinin klinik ve bakteriyolojik rolleri [13].

S. lugdunensis' in diğ er KNS' lere göre daha virü lan oldu ğ u düşün ülm ektedir. Çünkü hemolitik peptid, kollajen, fibronektin, fibrinojen, laminin ve vitronektin gibi çeş itli toksinler ve adezinler; DNAaz ve lipaz dahil çeş itli enzimler ve biyofilm oluş umuna sahiptirler. Doğ al kapak endokarditindeki endotelyal lezyonların oluş umundan vonWillebrand faktör bağ layıcı bir proteinin varlığı sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca *S. aureus*' a benzer bir aksesuar gen regülatörü (agr lokusu) de mevcuttur [8].

2.5. *S. lugdunensis*' in cins düzeyinde tanımlanması:

2.5.1. Gram boyama:

Gram boyama mikrobiyoloji laboratuvarında en yaygın kullanılan boya olup, baş lıca bakteri gruplarını ayırmak için temel düzenlemeyi sağlar (örneğin; gram-pozitif, gram-negatif). Örnek lam üzerine fikse edildikten sonra (ısıtma veya alkol iş lemi ile) kristal viyole boyası uygulanır ve daha sonra boya ile kompleks oluşturmak için iyot eklenir. Üçüncü aş ama olan alkol veya aseton ile dekolarizasyon sırasında, boya iyot kompleksi gram pozitif bakterilerde korunur ancak gram negatif organizmalarda kaybolur; son boya olan ve zıt boya olarak uygulanan safranin boyası gram negatif organizmalar tarafından tutulur ve renkleri pembe/kırmızı kalır [6]. *S. lugdunensis* Gram pozitif kok olarak boyanır.

2.5.2. Katalaz deneyi:

Stafilokoklar ve mikrokoklar, katalaz enzimine sahiptirler ve bu enzimi olmayan streptokoklar, enterokoklar ve "streptokok benzeri" Gram pozitif kok bakterilerden ayrılır. Katalaz testi, bir cam slayt üzerinde %3 lük hidrojen peroksit (H_2O_2) ile gerçekleştirilir. Hızla kabarcıklanma oluş umu H_2O_2 ' nin su ve oksijen gazına dönüş ümünü gösterir. İdeal olarak, katalaz testi, kan içermeyen bir ortamdan yapılmalıdır, çünkü kırmızı kan hücreleri zayıf bir pozitif katalaz reaksiyonu üretebilir [2].

2.5.3. Koagulaz deneyi:

Stafilokoklarda biri kümeleş me faktörü (Clumping factor) hücre duvarına bağ lı ve diğ eri serbest olarak ortama salınan iki tip koagulaz enzimi bulunmaktadır. *S. lugdunensis*' in kümeleş me faktörüne lam üzerinde bakıldığında pozitif veya negatif değ iş ken sonuç verebilir. Ancak altın standart olarak kabul edilen tüp aglutinasyon

deneyinde ise bu bakterilerin serbest koagulaz enzimi olmadığı için serumda bulunan fibrinojeni fibrine dönüştüremez (pıhtı oluşumu gerçekleşmez) ve deney sonucu negatiftir (Resim 3). Diğer pek çok stafilokok türü, koagulaz üretmez ve topluca KNS olarak adlandırılır [6, 7, 20]. Bu ayırım önemlidir çünkü KNS' ler daha az virülandır ve temel olarak fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar [6].



Resim 3: Tüpte koagulaz deneyi; üst negatif ve alt pozitifdir [12].

2.5.4. DNaz deneyi:

DNA, tekrarlayan purin ve pirimidin mononükleotid monomerik birimlerinden oluşan bir polinükleotittir. Bakteriyel DNazların çoğu iç fosfodiester bağlarını parçalayan daha küçük alt birimler olan endonükleazlardır. Hücre dışı DNaz, *S. aureus* ve *Serratia marcescens* gibi çok sayıda bakteri tarafından üretilir. DNaz testi genellikle % 0.2 DNA içerir. Besiyeri yüzeyine düz bir çizgide yoğun şekilde bakteri çizilir, aynı anda birkaç mikroorganizma test edilebilir. Besiyeri 35 ° C' de 18 ila 24 saat inkübe edilir ve daha sonra besiyerinin yüzeyine 1 N HCl ilave edilir. Hidrolize olmayan DNA, HCl'de çözünmez ve bir çökelti oluşturur. DNaz etkisinden oluşan oligonükleotitler asit içinde erir ve bakteri inokulumu etrafında açık bir bölge (hale) oluşturur [7]. *S. lugdunensis*' in DNaz deneyi zayıf pozitif veya negatiftir [25].

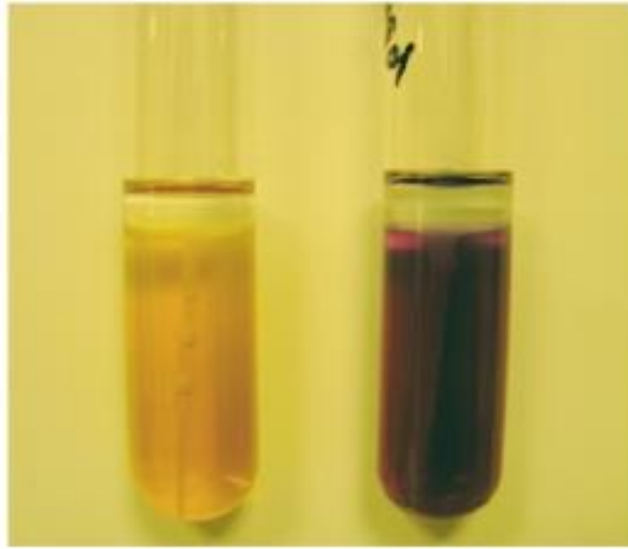
2.6. *S. lugdunensis*' in tür düzeyinde tanımlanması:

S. lugdunensis'in koloni morfolojisi genellikle *S. aureus*'a benzerdir. Bu nedenle rutin mikrobiyoloji laboratuvarında *S. aureus* olarak yanlış tanımlanabilir [7, 17, 26]. *S.*

lugdunensis'i diğer benzer KNS'lerden ayırmak için PYR (pirolidonil arilamidaz) testi ve ODC (ornitin dekarboksilaz) testi yapılmaktadır.

2.6.1. Ornitin dekarboksilaz (ODC) testi:

Ornitin dekarboksilaz (ODC) testi, *S. lugdunensis*' in türünü doğrulamak için en faydalı testtir. Çünkü bu tür ornitin dekarboksilaz pozitif olan tek KNS türüdür. 35 °C' de inkübasyonda glukoz fermente edildiğinde sarıya döner. Bundan sonra ise tüpteki ornitin dekarboksilatlanarak mor bir renge dönmesi ile sonuçlanır. Tüp tabanı sarıya döner ve ODC üretilmezse sarı kalır. Pozitif testlerin çoğu 6-8 saat içinde tespit edilebilirken, 24 saatlik inkübasyondan sonra test okunur. ODC testi, stafilocokları tanımlamak için bazı kit sistemlerine dahil değildir ve ek bir test olarak ayarlanması gerekir [2, 27, 28] (Resim 4).



Resim 4: Ornitin dekarboksilaz deneyi: Sol, negatif (*S. aureus*). Sağ, pozitif (*S. lugdunensis*)'tir [12].

2.6.2. Pirolidonil Arilamidaz (PYR) testi:

PYR testi KNS'leri tanımlamak için fenotipik bir test olarak kullanılır. Enterokoklarda olduğu gibi, L-pirolidonil- β -naftilamid, arilamidaz ile L-pirolidon ve serbest β naftilamide ayrılır ve PYR reaktifi (p-dimetilaminosinamaldehit) ile birleşerek kırmızı renk oluşur. Ticari hızlı PYR disk testlerinden herhangi biri kullanılabilir.

PYR'nin hidrolizi, stafilokokları tanımlamak için mevcut olan bazı kit sistemlerinde de mevcuttur [2](Resim 5).



Resim 5: Piroolidonil Arilamidaz (PYR); üst negatif test, alt pozitif test [12].

S. aureus ve *S. epidermidis*, PYR negatiftir, *S. haemolyticus*, *S. intermedius*, *S. lugdunensis* ve *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* ise PYR pozitifdir [2, 7].

Stafilokokların tanımlanması için çok sayıda otomatik ve hızlı biyokimyasal sistemleri mevcut olmasına rağmen, bunların doğruluğu değişkendir. Çoğu sistem, *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus* suşlarının çoğunun yanı sıra *S. capitis*, *S. haemolyticus*, *S. simulans*, *S. lugdunensis* ve *S. intermedius* gibi bazı diğer stafilokok türlerini de tanımlayabilmektedir [7].

KNS türlerinin belirlenmesi için klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında fenotipik analizler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real time PCR ve MALDI-TOF MS gibi daha hızlı ve daha spesifik yöntemler kullanılmaktadır [8].

S. lugdunensis'i veri tabanında bulunduran sistemler API-Staph, version 4.0 (bioMérieux), Vitek2 GP, version 4.01 (bioMérieux), Rapid Pos ID (LabPro version 1.6) (DadeMicroScan, Inc., West Sacramento, CA), Phoenix-100 GPID PMIC/II-100 (BD Diagnostics), MicroScanConventional Pos ID (LabPro version 1.5) dir. API- Staph ile *S. haemolyticus* suşlarının çoğu doğru bir şekilde tanımlanırken, *S. warneri*, *S. hominis*, *S. capitis* ve *S. lugdunensis* izolatlarının tanımlanması % 40 - 75 arasında değişebilir [2].

S. lugdunensis'in moleküler tanısında 16S rRNA gibi yöntemlerde kullanmak mümkündür.

2.7. *S. lugdunensis*'e benzeyen diğer stafilokok suşları:

S. lugdunensis tür tanımlaması yapılırken PYR ve ODC testlerinden yararlanılır. Ancak bazı KNS suşları PYR/ODC pozitif olabilir ve *S. lugdunensis* ile karıştırılabilir.

2.7.1. ODC pozitif, PYR pozitif suşlar:

S. lugdunensis ve *S. pseudolugdunensis* ODC ve PYR pozitif olan KNS'lerdir [2].

2.7.2. ODC negatif, PYR pozitif suşlar:

S. haemolyticus, *S. intermedius*, *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* ise ODC negatif ve PYR pozitifdir [2, 7]. Ayrıca değişken reaksiyon gösterebilen suşlar mevcuttur. Bunlar: *S. auricularis*, *S. capitis* subsp. *urealyticus*, *S. caprae*, *S. xylosus*, *S. chromogenes* ve *S. kloosii* ' dir [2].

2.7.3. ODC pozitif, PYR negatif suşlar:

S. epidermidis ODC değişken reaksiyon gösterebilir ve PYR negatiftir [2].

2.8. *S. lugdunensis*' in antimikrobiyal duyarlılığı:

KNS' ler, özellikle metisilin direnci içeren çoklu antimikrobiyal direnç mekanizmaları olan nozokomiyal patojenlerdir [29].

S. lugdunensis ' in ise diğer KNS' lerin aksine, çoğu antimikrobiyal maddelere karşı duyarlı olduğu görülmüştür [30-32].

Antistafilokokal antibiyotiklere karşı çok hassastır, çünkü β -laktamaz üretimi suşların sadece %25'inde bulunur ve metisilin direnci çok nadirdir. Ancak bazı *S. lugdunensis* suşlarının oksasilin direncini kodlayan *mecA* genini içerdiği bilinmektedir [7, 11, 13, 33]. *S. lugdunensis* enfeksiyonları *S. aureus*' un neden olduğu enfeksiyonlar gibi tedavi edilir [8].

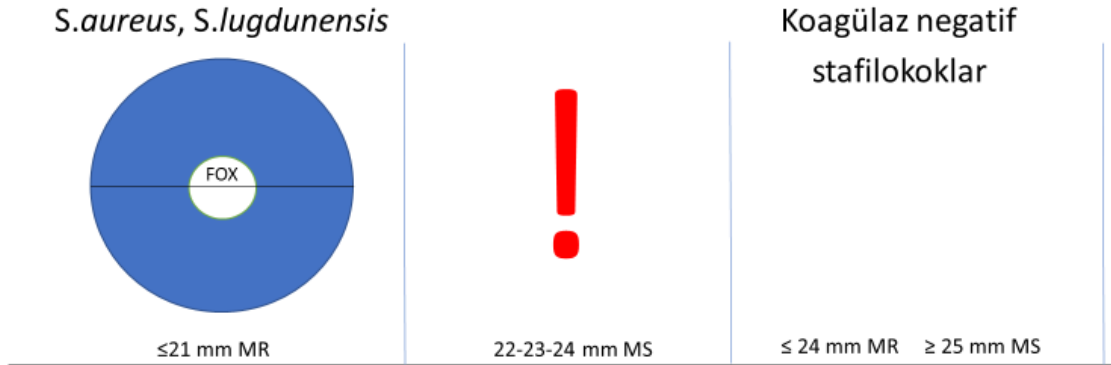
S. lugdunensis novobiosin duyarlıdır. Polimiksin B direnci değişkendir. Geçmişte, oksasilin genellikle stafilokok türleri için metisilin direncinin saptanmasında kullanılmıştır. Klavuzlar metisilin direncini saptamak için sefoksitin kullanılması önerir [31].

KNS'lerdeki metisilin direnci *S. aureus* suşlarına göre çok daha heterotipiktir. Diğer bir deyişle toplumun metisilin direnci gösteren yüzdesi daha azdır. Bu nedenle metisilin direncini saptamak için kullanılan minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri KNS için daha düşüktür (*S. lugdunensis* hariç).

Sefoksitin, *mecA* aracılı direnç için daha iyi bir indükleyicidir. *S. lugdunensis*'nin sefoksitin duyarlılığı (metisiline direnç) değerlendirirken KNS olmasına rağmen *S. aureus* gibi yapılmaktadır [7].

CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute)'a göre *S. lugdunensis* antibiyotik duyarlılığı diğer KNS'ler yerine *S. aureus* eşik değerleri kullanılarak yorumlanır. CLSI 2005 yılında *S. lugdunensis*'in oksasilin sınır değerini revize ederek, *S. aureus* ile aynı sınır değerlerin kullanılması gerektiğini bildirmiştir [3]. Stafilokok cinsi bakterilerde metisilin direncinin saptanması, *S. aureus* ve KNS'ların 30 µg sefoksitin diski kullanılarak standart disk difüzyon yöntemi (33-35 °C, normal atmosfer) ile yapılmaktadır. İnkübasyon süresi *S. aureus*, *S. lugdunensis* için 16 saat iken diğer KNS'lar için 24 saattir. Üreme inhibisyon zonu değerlendirmesi de farklıdır. *S. aureus* ve *S. lugdunensis* suşları için ≤ 21 mm metisilin dirençli (MR), ≥ 22 mm metisiline duyarlı (MS) olarak okunur iken diğer KNS'larda ise ≤ 24 mm metisilin dirençli (MR) ve ≥ 25 mm metisiline duyarlı (MS) olarak kabul edilmektedir [4]. Dolayısıyla *S. lugdunensis* olarak tanımlanmayan KNS suşlarında metisilin duyarlılığı değerlendirilirken hatalar meydana gelmektedir. Örneğin duyarlılık zon çapları 22-24 mm olan suşlar *S. lugdunensis* 'te metisiline duyarlı kabul edilirken KNS olarak değerlendirildiğinde metisiline dirençli olarak bildirilir (Şekil 1).

S.lugdunensis suşu KNS olarak değerlendirilirse...



İnhibisyon zon çapı 22 mm, 23 mm ve 24 mm olan S.lugdunensis suşları KNS olarak değerlendirildiğinde metisilin duyarlı olduğu halde yanlışlıkla metisiline dirençli olarak bildirilecektir.

Şekil 1: *S. lugdunensis*’ in metisiline direncinin değerlendirilmesi

Metisiline dirençli kabul edilen suşlar ise penisilinler, sefalosporinler (5.jenerasyon sefalosporinler hariç) ve karbapenemlere dirençli kabul edilmeli ve bu antibiyotikler tedavide kullanılmamalıdır [4].

S. lugdunensis genellikle gentamisin, rifampisin, vankomisin ve eritromisine duyarlıdır ve suşların <%10'u klindamisine veya fusidik aside dirençlidir.

Antimikrobiyallere karşı duyarlılığına rağmen klonal genişleme ve fbl, ica, atl, vwbl gibi virülans faktörlerini taşıması bu türlerin klinik uygulamada göz ardı edilmemesi gereken önemli bir patojen olmasına nedendir [32].

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER:

3.1. GEREÇLER:

- **Cihazlar:**

Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan cihazlardan yararlanılmıştır:

Otoklav (NÜVE)

pH ölçer

Manyetik karıştırıcı (IKA)

Pasteur fırını

BD Bactec cihazı

- Steril Eppendorff tüpleri
- Steril eküvyon çubuğu
- Steril plastik 9 mm çapında Petri kutuları

Besiyerleri:

Koyun Kanlı Agar (BD, Almanya):

BD Columbia %5 lik koyun kanlı agar ticari olarak kullanılmıştır.

Bileşimi g/l

Kazein	12
Hayvan dokusu peptik özeti	5
Maya özeti	3
Sığır eti özeti	3
Mısır nişastası	1
Sodyum klorür	5
Agar	13,5
Defibrine koyun kanı	%5

DNAaz (HİMEDİA, Hindistan):**Bileşimi g/l**

Kazein enzimik hidrolizat	15
Soya özeti	5
Deoksiribonükleik asit (DNA)	2
Sodyum klorür	5
Agar	15

Triptik Soy Agar (TSA) (BD, Fransa):**Bileşimi g/l**

Kazein	15
Soya özeti	5
Sodyum klorür	5
Agar	15

Mueller Hinton Agar (MHA) (Biolab, Macaristan):**Bileşimi g/l**

Et özeti	2,0
Kazein hidrolizat	17,5
Nişasta	1,5
Agar	17

DNAaz, TSA ve MHA yapımı:

Toz halinde bulunan besiyerleri üretici firmanın önerdiği şekilde tartılıp, 1 litre distile suda eritilerek manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. pH'ı ölçüldükten sonra (6,8-7,2) otoklava konularak 121 °C'da 15 dakika steril edilir. Otoklav sonrasında el değecek kadar soğutulur ve Petri kutularına dökülür.

MİO (Motility Indole Ornithine Medium) (Biolab, Macaristan):**Bileşimi g/l**

Kazein hidrolizat	10
Hayvan peptik özeti	16
Maya özeti	3
L-Ornitin hidroklorür	5
Dekstroz	1
Bromokrezol moru	0.03
Agar	3

1000 ml distile su içinde 31.02 gr süspanse edilir. Tamamen çözmek için ısıtılır. 5 ml miktarında tüplere konulur. 15 dakika boyunca (121 ° C) 15 atmosfer basınçta otoklavlanarak steril edilir. Tüpler dik konumda soğutulur.

PYR (Pirolidonil Arilamidaz) testi (ChemBio, Türkiye):

PYR test stribi: 50 test /strip

Kromojenik solüsyon (PYR Reaktifi) 1 Şişe /2,5 ml

Test stripleri L-piroglutamik asid beta naftilamid emdirilmiştir. Kromojenik reaktif solusyonu p-dimetilaminosinnamaldehyd içermektedir. Reaksiyon sonucu açığa çıkan beta-naftilamid, PYR reaktifi ile reaksiyona girerek pembe/fuşya renk oluşumunu sağlar.

API Staph (bioMerieux, Fransa):

Kit içeriği:

25 API Staph stripi

25 inkubasyon kutusu

25 ampul API Staph Medium

Ayıracılar:

-Mineral yağ

-VP 1+VP 2

-NIT 1+NIT 2

-ZYM A

-ZYM B

Diskler (Bioanalize, Türkiye):

Disk difüzyon için:

CC (Klindamisin): 2 µg

E (Eritromisin): 15 µg

FOX (Sefoksitin): 30 µg

GN (Gentamisin): 10 µg

LEV (Levofloksasin): 5 µg

LZD (Linezolid): 30 µg

P (Penisilin): 10 µg

SXT (Trimetoprim Sulfometoksazol): Trimetoprim 1.25 µg, Sulfometoksazol 23.75 µg

TEL (Telitromisin): 15 µg

Bakteri suşları:

2018-2019 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D.'na gönderilen kan kültürü örneklerinden izolasyonu KNS olarak yapılmış 275 örnek çalışmaya alınmıştır. Aynı hastadan izole edilen 13 KNS suşu ve karışık kontamine olan 12 KNS suşu çalışmaya alınmamıştır. 250 KNS suşu değerlendirilmiştir (18 yaş altı: 119 (%47.6), 18 yaş üstü: 131 (%52.4)). Çalışmamızda ayrıca *S. lugdunensis* ATCC® 49576TM suşu *S. lugdunensis* tür tanısında pozitif kontrol suşu ve disk difüzyon yönteminde *S. aureus* ATCC® 25923 kalite kontrol suşu olarak kullanılmıştır. Tüm suşlar -80 °C'de saklanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Kan kültürlerinden izole edilen 250 koagülaz negatif stafilokok suşun biyokimyasal ve klinik özellikleri

Suş no	PYR	ODC	API	Klinik	Yaş
1	Negatif	Negatif	-	Spina bifida	2
2	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Hodgkin lenfoma	15
3	Negatif	Negatif	-	Alzheimer	88
4	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Trafik kazası	48
5	Negatif	Negatif	-	Over CA	65
6	Negatif	Negatif	-	Akciğer CA	62
7	Negatif	Negatif	-	Tiroid CA	36
8	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	D.İnsipitus+İktiyozis	3
9	Negatif	Negatif	-	HCV sirozu	75
10	Negatif	Negatif	-	Atrial yetmezlik+Pulmoner HT	6
11	Pozitif	Negatif	<i>S. chromogenes</i>	Akciğer CA	65
12	Negatif	Negatif	-	Gastroenterit	4
13	Negatif	Negatif	-	Mide CA	87
14	Negatif	Negatif	-	Beyin TM	47
15	Negatif	Negatif	-	Araç dışı Trafik kazası	14
16	Negatif	Negatif	-	Epidermolisis Bullosa	2 Ay
17	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Epilepsi	1
18	Negatif	Negatif	-	Selülit	67
19	Negatif	Negatif	-	KLL	69
20	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Serebral palsy	6
21	Negatif	Negatif	-	Demans, Parkinson	67
22	Negatif	Negatif	-	Adrenal yetmezlik	1
23	Negatif	Negatif	-	KLL	86
24	Negatif	Negatif	-	Epilepsi	20
25	Negatif	Negatif	-	Metabolik hastalık	2
26	Negatif	Negatif	-	Nötropeni	YD
27	Negatif	Negatif	-	Toxo pozitif anne	YD
28	Negatif	Negatif	-	Pnömoni	64
29	Negatif	Negatif	-	MDS, Febril nötropeni	72
30	Negatif	Pozitif	<i>S. epidermidis</i>	AML	56
31	Negatif	Pozitif	<i>S. epidermidis</i>	Parkinson	54
32	Negatif	Pozitif	<i>S. epidermidis</i>	HCV sirozu	72
33	Negatif	Negatif	-	KLL	60
34	Negatif	Negatif	-	Malignite	42
35	Negatif	Negatif	-	Mitokondriyal Hastalık	2
36	Negatif	Negatif	-	Retinablastom	1
37	Negatif	Negatif	-	Üfürüm	6
38	Negatif	Negatif	-	Prostatit	48
39	Negatif	Negatif	-	FMF	1
40	Negatif	Negatif	-	Goldenhar Sendromu	7
41	Negatif	Negatif	-	Yumuşak doku TM	2

42	Negatif	Negatif	-	Akciğer CA	53
43	Negatif	Negatif	-	Adneksiyal kitle	87
44	Negatif	Negatif	-	Sendromik yüz	2
45	Negatif	Negatif	-	Ateş, huzursuzluk	1 Ay
46	Negatif	Negatif	-	Orak hücreli anemi	48
47	Negatif	Negatif	-	Kalp yetmezliği	76
48	Negatif	Negatif	-	Ateş	67
49	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Nüks ALL	22
50	Negatif	Negatif	-	Ateş, Ensefalit	4
51	Negatif	Negatif	-	KBY	14
52	Negatif	Negatif	-	KBY	67
53	Negatif	Negatif	-	Kistik higroma	9 Aylık
54	Negatif	Negatif	-	KOAH	89
55	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	KML	54
56	Negatif	Negatif	-	Plevral efüzyon	27
57	Negatif	Negatif	-	Pnömoni	25
58	Negatif	Negatif	-	Akut batin ağrısı	64
59	Negatif	Negatif	-	Genel durum bozukluğu	96
60	Negatif	Negatif	-	ARDS	1
61	Negatif	Negatif	-	Epilepsi	8 Aylık
62	Negatif	Negatif	-	Ülseratif kolit	22
63	Negatif	Negatif	-	KBY	7 Aylık
64	Negatif	Negatif	-	Propiyonik asidemi	13 Aylık
65	Negatif	Negatif	-	Preterm, sepsis	YD
66	Negatif	Negatif	-	KOAH	70
67	Negatif	Negatif	-	Mitokondriyal Hastalık	2,5
68	Negatif	Negatif	-	Renal transplantasyon	40
69	Negatif	Negatif	-	Ateş	84
70	Negatif	Negatif	-	ALL	6
71	Negatif	Negatif	-	Ateş	35
72	Negatif	Negatif	-	Ateş	60
73	Negatif	Negatif	-	Özefagus atrezisi	2
74	Negatif	Negatif	-	Metabolik hastalık	14
75	Negatif	Negatif	-	Diabetes mellitus+HT	75
76	Negatif	Negatif	-	Malignite	1
77	Negatif	Negatif	-	Ateş	4
78	Negatif	Negatif	-	Akciğer CA	66
79	Negatif	Negatif	-	Kalp yetmezliği	66
80	Negatif	Negatif	-	Muskuler distrofi	14
81	Negatif	Negatif	-	Siroz	61
82	Negatif	Negatif	-	Kalp anomalisi	20
83	Negatif	Negatif	-	Epilepsi	13
84	Negatif	Negatif	-	Polipektomi	63
85	Negatif	Negatif	-	YD yoğun bakım	6Aylık
86	Negatif	Pozitif	<i>S. epidermidis</i>	Langerhans hücreli histiyositoz	3

87	Negatif	Negatif	-	YD yoğun bakım	YD
88	Negatif	Negatif	-	KBY	14
89	Negatif	Negatif	-	Metabolik hastalık	14
90	Negatif	Negatif	-	Genel durum bozukluğu	98
91	Negatif	Negatif	-	Vasküler Behçet	46
92	Negatif	Negatif	-	YD yoğun bakım	13 Gün
93	Negatif	Negatif	-	Fallot tetralojisi	8 Aylık
94	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Ateş	1
95	Negatif	Negatif	-	Ateş	84
96	Negatif	Negatif	-	KBY	4
97	Negatif	Negatif	-	YD yoğun bakım	YD
98	Negatif	Negatif	-	YD yoğun bakım	YD
99	Negatif	Negatif	-	Ortopedi yoğun bakım	73
100	Negatif	Negatif	-	ÜSYE	1
101	Negatif	Negatif	-	Multipl Myelom	52
102	Negatif	Negatif	-	Diabetes mellitus+HT+KOA	67
103	Negatif	Negatif	-	Ateş	YD
104	Negatif	Negatif	-	Over CA	41
105	Negatif	Negatif	-	YD yoğun bakım	YD
106	Negatif	Negatif	-	Karın ağrısı	41
107	Negatif	Negatif	-	Ateş	35
108	Negatif	Negatif	-	KML	52
109	Negatif	Negatif	-	Venöz yetmezlik	67
110	Negatif	Negatif	-	Over CA	60
111	Negatif	Negatif	-	Malignite	53
112	Negatif	Negatif	-	YD yoğun bakım	YD
113	Negatif	Negatif	-	Ateş	45
114	Negatif	Negatif	-	Metabolik hastalık	YD
115	Negatif	Pozitif	<i>S. epidermidis</i>	Ateş	5 Aylık
116	Negatif	Negatif	-	Baş ağrısı	56
117	Negatif	Negatif	-	Yok	29
118	Negatif	Negatif	-	Yok	6 Aylık
119	Negatif	Negatif	-	Yok	62
120	Negatif	Negatif	-	Çocuk Yoğun Bakım	4
121	Negatif	Negatif	-	Diabetes mellitus+HT+KBY	71
122	Negatif	Negatif	-	Yok	24
123	Negatif	Negatif	-	Kalp damar Yoğun Bakım	11 Aylık
124	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Nefrotik sendrom	13
125	Negatif	Negatif	-	Yok	60
126	Negatif	Negatif	-	Renal transplantasyon	45
127	Negatif	Negatif	-	Kalp damar Yoğun Bakım	3
128	Negatif	Negatif	-	Yok	2
129	Negatif	Negatif	-	Polisitemia vera	54
130	Negatif	Negatif	-	Yok	10 Aylık
131	Negatif	Negatif	-	Yok	1

132	Negatif	Negatif	-	Yok	36
133	Negatif	Negatif	-	Metabolik hastalık	11
134	Negatif	Negatif	-	Malignite	18
135	Negatif	Negatif	-	Yok	57
136	Negatif	Negatif	-	İmmün yetmezlik hastalığı	9
137	Negatif	Negatif	-	Yok	3 Aylık
138	Negatif	Negatif	-	Yok	1
139	Negatif	Negatif	-	Yok	YD
140	Negatif	Negatif	-	Yok	90
141	Negatif	Negatif	-	Yok	30
142	Negatif	Negatif	-	Yok	67
143	Negatif	Negatif	-	Yok	89
144	Negatif	Negatif	-	Yok	59
145	Negatif	Negatif	-	Allerji	2
146	Negatif	Negatif	-	Yok	1
147	Negatif	Negatif	-	Metabolik hastalık	63 gün
148	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Çocuk Nefroloji	85 gün
149	Negatif	Negatif	-	Hematoloji	7
150	Negatif	Negatif	-	Yok	52
151	Negatif	Negatif	-	T hücreli lenfoma	68
152	Negatif	Negatif	-	Yok	11 Aylık
153	Negatif	Negatif	-	Yok	2
154	Negatif	Negatif	-	Öksürük	1
155	Negatif	Negatif	-	Yok	11 Aylık
156	Negatif	Negatif	-	Fenilketonüri	2
157	Negatif	Negatif	-	Renal transplantasyon	61
158	Negatif	Negatif	-	KML	29
159	Negatif	Negatif	-	Yok	40
160	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Çocuk Endokrinoloji	4 Aylık
161	Negatif	Negatif	-	Malignite	6
162	Negatif	Negatif	-	Yok	5 Aylık
163	Negatif	Negatif	-	Multipl Myelom	59
164	Negatif	Negatif	-	YD yoğun bakım	YD
165	Negatif	Negatif	-	Çocuk Nefroloji	6 Aylık
166	Negatif	Negatif	-	Yok	2
167	Negatif	Negatif	-	Yok	79
168	Negatif	Negatif	-	Çocuk Nefroloji	4 Aylık
169	Negatif	Negatif	-	Down send. + Komplet AVSD	1
170	Negatif	Negatif	-	Yok	4 Aylık
171	Negatif	Negatif	-	Yok	40 gün
172	Negatif	Negatif	-	KBY	15
173	Negatif	Negatif	-	MDS, Febril nötropeni	58
174	Pozitif	Negatif	<i>S. chromogenes</i>	Malignite	75
175	Negatif	Negatif	-	Tiroid CA	76
176	Negatif	Negatif	-	Yok	14

177	Negatif	Negatif	-	Yok	58
178	Negatif	Negatif	-	Yok	4 Aylık
179	Negatif	Negatif	-	Yok	19
180	Negatif	Negatif	-	Yok	8 Aylık
181	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	KLL	73
182	Negatif	Negatif	-	Malignite	60
183	Negatif	Negatif	-	Renal transplantasyon	67
184	Negatif	Negatif	-	Yok	69
185	Negatif	Negatif	-	Epilepsi	12
186	Negatif	Negatif	-	Mitokondriyal Hastalık	9
187	Negatif	Negatif	-	Yok	74
188	Negatif	Negatif	-	Kalp kapak hastalığı	13
189	Negatif	Negatif	-	Kistik fibroz+DM	10
190	Negatif	Negatif	-	Yok	61
191	Negatif	Negatif	-	Yok	80
192	Negatif	Negatif	-	Diabetes mellitus+HT	79
193	Negatif	Negatif	-	Down send. + Pnömoni	2
194	Negatif	Negatif	-	Multipl Myelom	50
195	Negatif	Negatif	-	Yok	1
196	Negatif	Negatif	-	Meningiom	64
197	Negatif	Negatif	-	Yok	45
198	Negatif	Negatif	-	KLL	65
199	Negatif	Negatif	-	Yok	67
200	Negatif	Negatif	-	Karın ağrısı	29
201	Negatif	Negatif	-	Yok	1
202	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Fenilketonüri	2
203	Negatif	Negatif	-	Baş ağrısı	85
204	Negatif	Negatif	-	Karın ağrısı	18
205	Negatif	Negatif	-	YD yoğun bakım	YD
206	Negatif	Negatif	-	Öksürük	1
207	Negatif	Negatif	-	Yok	25
208	Negatif	Negatif	-	Metabolik hastalık	4
209	Negatif	Negatif	-	ÜSYE	1
210	Negatif	Negatif	-	Yok	9 Aylık
211	Negatif	Negatif	-	Baş ağrısı	85
212	Negatif	Negatif	-	Ateş	34
213	Negatif	Negatif	-	Ateş	47
214	Negatif	Negatif	-	Yok	2
215	Negatif	Negatif	-	ÜSYE	2
216	Negatif	Negatif	-	ÜSYE	2
217	Negatif	Negatif	-	Karın ağrısı	61
218	Pozitif	Negatif	<i>S. haemolyticus</i>	Metabolik hastalık	1
219	Negatif	Negatif	-	Venöz yetmezlik	77
220	Negatif	Negatif	-	Ateş	6
221	Negatif	Negatif	-	Ateş	12

222	Negatif	Negatif	-	ÜSYE	38
223	Negatif	Negatif	-	KBY	12
224	Negatif	Negatif	-	ASYE	1
225	Negatif	Negatif	-	Karın ağrısı	68
226	Negatif	Negatif	-	Huzursuzluk	YD
227	Negatif	Negatif	-	Multipl Myelom	52
228	Negatif	Negatif	-	Ateş	53
229	Negatif	Negatif	-	Ateş	42
230	Negatif	Negatif	-	Ateş	71
231	Negatif	Negatif	-	Karın ağrısı	70
232	Negatif	Negatif	-	Purpura	8
233	Negatif	Negatif	-	Astım	8 Aylık
234	Negatif	Negatif	-	Protein malnutrisyonu	58
235	Negatif	Negatif	-	Ağrı	54
236	Negatif	Negatif	-	Çocuk Nefroloji	3
237	Pozitif	Negatif	<i>S. chromogenes</i>	Ateş	55
238	Negatif	Negatif	-	Baş ağrısı	65
239	Negatif	Negatif	-	Ateş	48
240	Negatif	Negatif	-	Solunum yetmezliği	89
241	Negatif	Negatif	-	Ateş	54
242	Negatif	Negatif	-	HT	62
243	Negatif	Negatif	-	Ağrı	45
244	Negatif	Negatif	-	ALL	2
245	Negatif	Negatif	-	Ağrı	56
246	Negatif	Negatif	-	Ateş	82
247	Negatif	Negatif	-	Anemi	54
248	Negatif	Negatif	-	Epilepsi	5
249	Negatif	Negatif	-	Epilepsi	10
250	Negatif	Negatif	-	Metabolik hastalık	19

- : ODC ve PYR testi birlikte negatif olan suşlara API Staph testi yapılmamıştır.

3.2. YÖNTEMLER

Saklanan KNS suşları önce TSA besiyerine ekilmiştir. 36 ± 2 °C’da, ortalama 18-24 saatlik inkübasyon sonrasında üreyen bakterilere ODC ve PYR testi yapılmıştır.

3.2.1. Ornitin Dekarboksilaz (ODC) testi:

Ornitin dekarboksilaz testi MİO besiyeri ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Gram negatif bakteri tanımlamada kullanılan MİO besiyerinin pH’ı $6,5 \pm 0,2$ ’den $5,6 \pm 0,2$ ’ye ayarlanmıştır. Stafilokok kültüründen öze ile alınarak MİO besiyerine ekim yapılmıştır. 36 ± 2 C° de 24 saatlik inkübasyon sonucunda değerlendirilmiş olup sarı renk ornitin dekarboksilaz testinin negatif, mor renk ise pozitif olarak gözlemlenmiştir [2]. *S. lugdunensis* ATCC® 49576™ pozitif kontrol suşu olarak, *S. epidermidis* hasta suşu negatif kontrol olarak kullanılmıştır (Resim 6).

3.2.2. PYR (Pirolidonil Arilamidaz) testi:

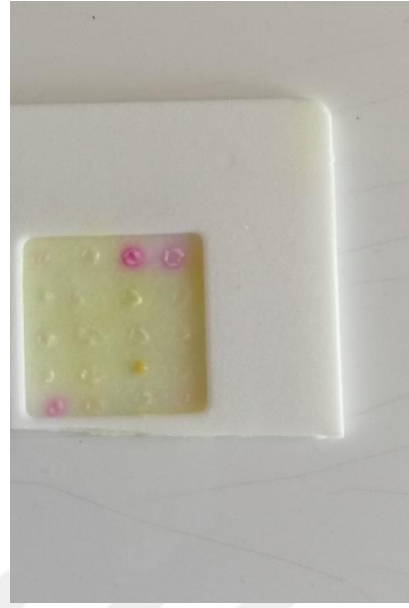
PYR testi pirolidonil arilamidaz enzimine bakılarak spesifik bakterilerin belirlenmesinde kullanılan hızlı bir yöntemdir [2]. Test firmanın önerdiği şekilde yapılmıştır.

Strip tüpü oda sıcaklığına gelene kadar beklenir. Kanlı agar gibi seçici olmayan bir ortamda üretilmiş kültürden bir öze ile 2-3 koloni alınarak strip reaksiyon alanına yayılır. Strip üzerine 1 damla distile su damlatılır. En az 2 dakika bekledikten sonra 1 damla kromojenik solüsyon damlatılır. Yaklaşık 30-60 saniye içinde sonuç belirlenir.

Reaksiyon sonucu mavi veya renk değişikliği yok ise test negatif olarak değerlendirilir. Pembe veya fuşya renk değişimi görülür ise test pozitif olarak değerlendirilir (Resim 7). *S. lugdunensis* ATCC® 49576™ pozitif kontrol suşu olarak, *S. epidermidis* hasta suşu negatif kontrol olarak kullanılmıştır.



Resim 6: MİO,
Solda: Negatif örnek: Sarı
Sağda: Pozitif örnek: Mor



Resim 7: PYR,
Pembe/fuşıya renk: Pozitif örnek,
Renksiz: Negatif örnek

3.2.3. API Staph ile identifikasyon:

Kit *Staphylococcus*, *Micrococcus* ve *Kocuria* cinsi bakterilerin biyokimyasal özelliklerine dayanarak tanımlanmasında yardımcı olan ticari bir yöntemdir. Test firmanın önerdiği şekilde yapılmıştır (Resim 8).

API Staph Medium'a bakteri suşundan 0.5 McFarland ayarlanarak eklenmiş ve pipet ile API Staph stribine inoküle edilmiştir. ADH ve URE mikrotüplerine mineral yağ eklenmiştir. İnkubasyon edilecek kutuya 5 ml distile su eklenerek 36 °C' de 18-24 saat inkube edilmiştir. Strip okunurken VP, NIT, PAL testlerine sırasıyla VP1 ve VP2, NIT1 ve NIT2, ZYM A ve ZYM B eklenerek 10 dakika sonunda sonuç değerlendirilmiştir.



Resim 8: API Staph deneyi gösterilmektedir

3.2.4. Antibiyotik Duyarlılık Deneyleri:

Antibiyogram yapılırken CLSI önerileri temel alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi uygulanmış olup yorumlanması CLSI standartlarına göre yapılmıştır [4].

Çalışmaya alınan suşların MHB besiyerinde 0.5 McFarland yoğunluğunda hazırlanan süspansiyonları MHA besiyerine ekilmiştir ve diskler konulmuştur. 24 saat 35°C’de inkübasyondan sonra, inhibisyon zonu ölçülmüştür. Disk difüzyon yönteminde kalite kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC® 25923 kullanılmıştır.

S. lugdunensis’in değerlendirilmesi CLSI’nin önerdiği şekilde *S. aureus* gibi yapılmıştır. Diğer KNS’ler ise KNS gibi zon çapları değerlendirilmiştir[4].

4. BULGULAR

Çalışmamıza kan kültürlerinden izole edilen 250 KNS suşu dahil edilmiştir. KNS suşlarına ODC, PYR ve disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık deneyleri yapılmıştır. Sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

4.1. ODC ve PYR birlikte pozitif olan KNS suşları:

Çalışmamızda 250 KNS suşunun hiçbirinde böyle bir özellik görülmemiştir. Dolayısıyla *S. lugdunensis* suşu saptanmamıştır.

4.2. ODC pozitif ve PYR negatif olan KNS suşları:

250 KNS suşunun 5'inin (%2) ODC pozitif ve PYR negatif olduğu saptanmıştır. Bu suşlar API Staph ile yapılan tanımlamada *S. epidermidis* olarak bulunmuştur.

4.3. PYR pozitif ve ODC negatif olan KNS suşları:

250 KNS suşunun 17'si (%6,8) PYR pozitif ve ODC negatif olarak saptanmıştır. Bu suşların API Staph ile yapılan tanımlamasında 14'ü *S. haemolyticus* ve 3'ü *S. chromogenes* olarak tanımlanmıştır.

4.4. PYR ve ODC negatif olan KNS suşları:

250 KNS suşunun 228'i (%91,2) PYR ve ODC negatif olarak tanımlanmıştır. Bu suşlar *S. lugdunensis* tanımlanmasında karıştırılmadığı için API Staph deneyi ve tür tanımlaması yapılmamıştır.

4.5. Disk difüzyon yöntemi:

Çalışmaya dahil olan 250 KNS suşundan ODC, PYR ve API Staph sonucuna göre 14'ü *S. haemolyticus*, 5'i *S. epidermidis* ve 3'ü *S. chromogenes* olmak üzere toplam 22 klinik suş ve bir standart *S. lugdunensis*'e disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Kan kültürlerinden izole edilen 22 klinik koagülaz negatif stafilokok suş ve bir standart *S. lugdunensis* ATCC 49576 suşunun disk difüzyon yöntem sonuçları

Suş no	Bakteri adı	FOX	P	E	CC	LEV	SXT	GN	TEL	LZD
	<i>S. lugdunensis</i> ATCC® 49576™	Du	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
2	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	O	Du
4	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Du	Du
8	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	O	Di	Di	O	Di	Du	Du
11	<i>S. chromogenes</i>	Di	Di	Di	Di	Di	Di	O	Di	Du
17	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	O	Di	Di	O	Di	Du	Du
20	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Di	O	Di	O	Du
30	<i>S. epidermidis</i>	Di	Di	Du	Du	Di	Di	Du	Du	Du
31	<i>S. epidermidis</i>	Du	Di	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du
32	<i>S. epidermidis</i>	Di	Di	Di	O	Du	Du	Du	Du	Du
49	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Di	O	Di	Du	Du
55	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	O	O	Di	Di	Du
86	<i>S. epidermidis</i>	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Du	Di	Du
94	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Di	Du
115	<i>S. epidermidis</i>	Di	Di	Di	Di	Di	O	Di	Du	Du
124	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Di	O	Du	Di	Du
148	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Du	Di	O	Du	Du
160	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Di	O	Di	Du	Du
174	<i>S. chromogenes</i>	Di	Di	Di	Du	Di	Di	Du	Du	Du
181	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	O	Di	Di	Di	Du	Du
202	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Di	O	Di	Du	Du
218	<i>S. haemolyticus</i>	Di	Di	Di	Di	Di	O	Di	Du	Du
237	<i>S. chromogenes</i>	Du	Di	Di	Du	Du	Di	Du	Du	Du

Kısaltmalar: Di: Dirençli, Du: Duyarlı, O: Orta Duyarlı

Bu sonuçlara göre 22 suştan 20'si metisilin dirençli ve ikisi (biri *S. epidermidis*, diğeri *S. chromogenes*) metisiline duyarlı olarak saptanmıştır. Metisiline dirençli ve duyarlı olan suşların tamamı penisilin dirençli saptanmıştır. Yirmi iki suşun 19' u eritromisin dirençli iken, ikisi orta duyarlı ve biri duyarlı saptanmıştır. On altısı klindamisine dirençli, dördü duyarlı ve ikisi orta duyarlı bulunmuştur. Levofloksasine 17' si dirençli, dördü duyarlı ve biri orta duyarlıdır. On suş trimetoprim-sulfametoksazole dirençli, 10 orta duyarlı ve iki duyarlı saptanmıştır. Telitromisine 15 duyarlı, beş dirençli ve iki orta duyarlı suş saptanmıştır. On üç suş gentamisine dirençli iken, yedi duyarlı ve iki orta duyarlı bulunmuştur. Yirmi iki suştan tamamı linezolid

duyarlı bulunmuştur. *S. haemolyticus* suşları çoğu antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Bir *S. epidermidis* ve bir *S. chromogenes* suşu penisilin ve eritromisin dirençli iken metisilin duyarlı bulunmuştur.

250 KNS üremesi olan hastanın kan kültüründen izole edilen *S. chromogenes*, *S. haemolyticus* ve *S. epidermidis* suşlarının kliniklere göre dağılımları ise:

On dört *S. haemolyticus* suşlarından; 22 ateşli hastanın birinde, dokuz metabolik bozukluğu olan hastadan birinde, yedi epilepsi hastasının birinde, beş Kronik Lenfositer Lösemi (KLL) tanılı hastadan birinde, dört böbrek hastasından birinde , üç Kronik Miyoloid Lösemi (KML) hastasından birinde, iki fenilketonüri hastasından birinde, hormonal bozukluğu olan bir çocuktan, diyabetik insipidus olan bir hastadan, Hodgkin lenfoma olan bir hastadan, nefrotik sendromlu bir hastadan, nüks Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)'li bir hastadan, serebral palsy olan bir hastadan ve trafik kazası geçiren bir hastadan izole edilmiştir (Grafik 1).

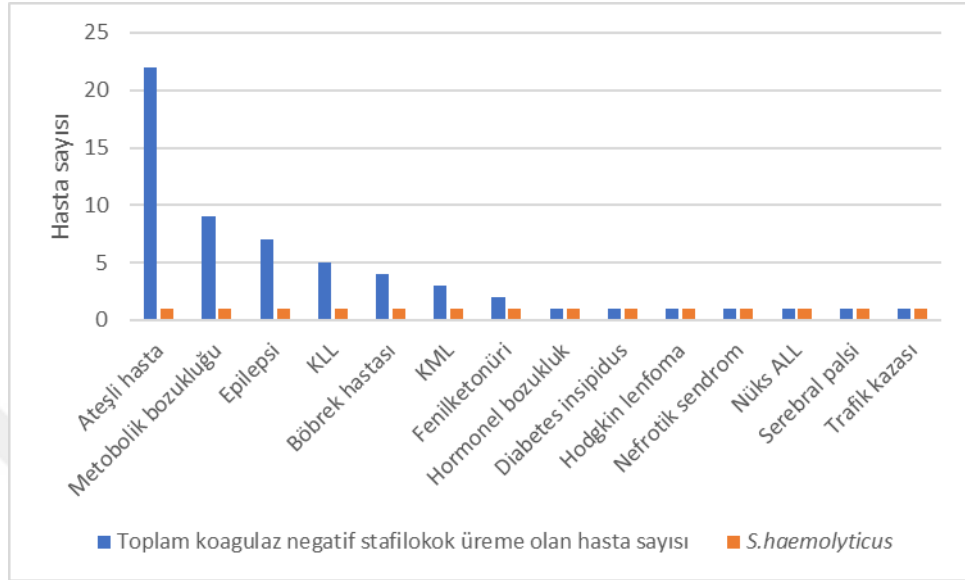
Beş *S. epidermidis* suşu ise; 22 ateşli hastanın birinde, iki HCV sirozu olan hastanın birinde, bir Langerhans hücreli histiyositoz hastadan, bir Akut Miyoloid Lösemi (AML)'li hastadan ve bir Parkinson hastasından izole edilmiştir (Grafik 2).

Üç *S. chromogenes* suşu ise; 22 ateşli hastanın birinde, yedi maligniteli hastanın birinde ve dört akciğer kanserli hastanın birinde izole edilmiştir (Grafik 3).

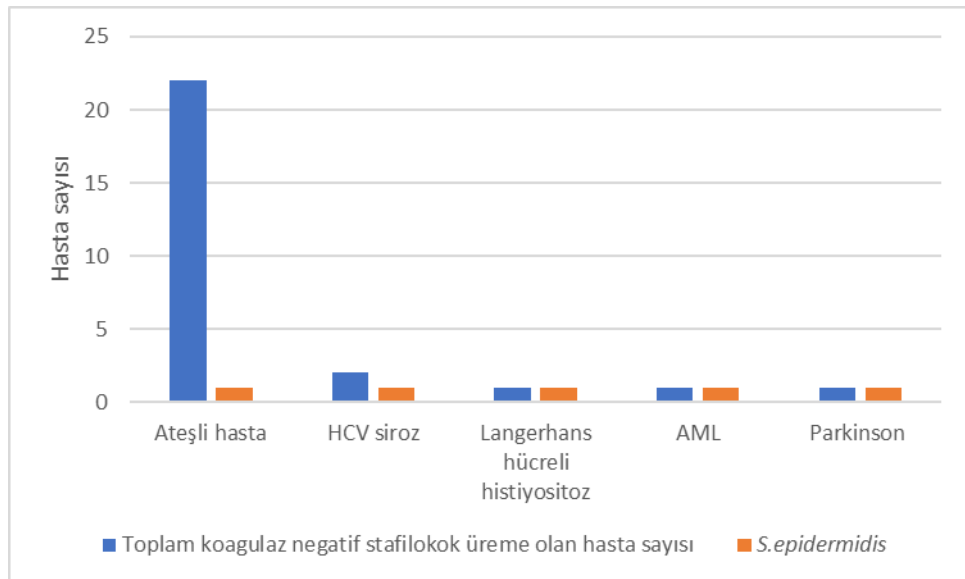
Çalışmamızda en dirençli suş ateş şikayeti ile gelen bir yaşındaki hastada tek şişeden izole edilen 94 numaralı *S. haemolyticus* suşudur. En duyarlı suş ise 56 yaşındaki AML hastasından izole edilen 31 numaralı *S. epidermidis* suşudur.

S. lugdunensis ATCC 49576 suşu sadece penisilin dirençli bulunmuştur, diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

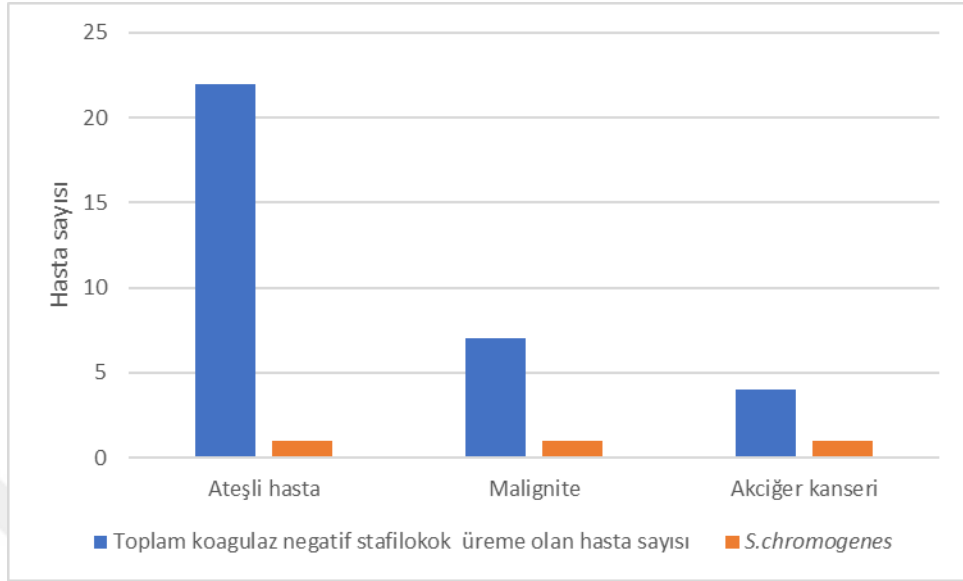
Grafik 1: Kan kültüründen izole edilen *S. haemolyticus* suşlarının (14 suş) hasta kliniğine göre dağılımı.



Grafik 2: Kan kültüründen izole edilen *S. epidermidis* suşlarının (5 suş) hasta kliniğine göre dağılımı.

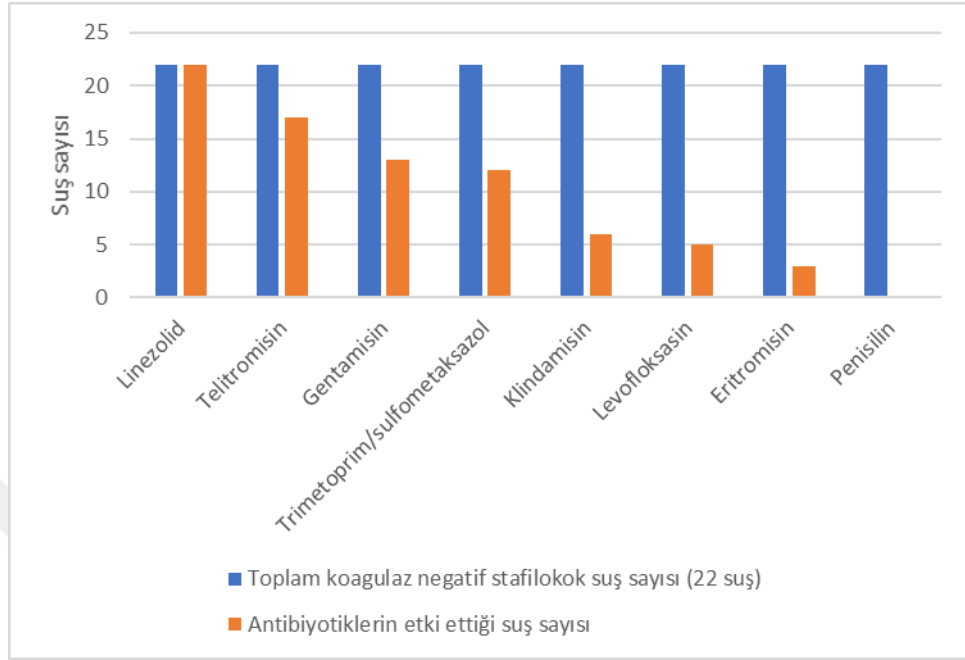


Grafik 3: Kan kültüründen izole edilen *S. chromogenes* suşlarının (3 suş) hasta kliniğine göre dağılımı.



Çalışmamızda en etkili antibiyotikler ise sırasıyla; LZD (%100: 22/22 suş), TEL (%77.3: 17/22 suş), GEN (%59.0: 13/22 suş), SXT (%54.5:12/22 suş), CC (%27.2: 6/22 suş), LEV (%22.7: 5/22 suş), E (%13.6: 3/22 suş) ve P (%0: 0/22 suş) olarak saptanmıştır (Grafik 4).

Grafik 4: Çeşitli antibiyotiklerin kan kültüründen izole edilen koagülaz negatif stafilokok suşlarına karşı etkinliğinin dağılımı.



5. TARTIŞMA

Son zamanlarda, *S. lugdunensis*, koagulaz pozitif olan *S. aureus* ve koagulaz negatif olan *S. epidermidis* grubu arasında “orta konumda” olan ve her iki grubun klinik özelliklerini gösteren KNS türü olarak bilinir hale gelmiştir [1].

S. lugdunensis, özellikle endokardit ve cilt/yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan önemli bir patojen olarak ortaya çıkmıştır [2]. *S. lugdunensis*' in *S. aureus*' a benzer olduğu ve protez kapak endokarditi, cilt/yumuşak doku enfeksiyonları, adenit, bakteriyemi, oküler enflamasyon, idrar yolu enfeksiyonu, fulminan kapak endokarditine neden olduğu bildirilmiştir. [8]

Çalışmamızda *S. lugdunensis*' i araştırmamızın sebebi kan kültürlerinde tür tanımlaması yapılmadan hatalı olarak KNS şeklinde bildirilmesidir. Bu bakterinin KNS olduğu halde antibiyotik duyarlılık deneyinin *S. aureus* gibi değerlendirilmesi gerekmektedir.

Literatürde *S. lugdunensis* için Türkiye’ de yapılmış geniş çalışmalar bulunmamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamıza benzer şekilde, sadece kan kültüründe izole edilen KNS’ lerde *S. lugdunensis* araştırılması ile ilgili bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda kan kültüründen izole edilen 250 KNS suşunda *S. lugdunensis* ve benzeri bakterilerin araştırılması ve antibiyotiklerin duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonucunda 250 KNS suşunun 14(%5,6)’ü *S. haemolyticus*, 5’(%2)’i *S. epidermidis* ve 3(%1,2)’ü *S. chromogenes* olmak üzere toplam 22 suş elde edilmiştir. Çalışmamızda türlerin tanısında ODC, PYR ve API Staph testleri kullanılmıştır. ODC ve PYR’nin birlikte pozitif olması *S. lugdunensis* için yeterli kabul edilmiştir. ODC/PYR tek başına pozitif olması *S. lugdunensis* tanısını uzaklaştırıp benzer *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* ve *S. chromogenes* gibi diğer türleri akla getirmiştir. Tür tanısını doğrulamak için API Staph kiti ayrıca kullanılmıştır.

2003 yılında Arjantin’de yapılan bir çalışmada “beş testli basit şema” yöntemi ile klinik örneklerde en sık izole edilen KNS türlerinin tanımlamasında referans yöntemle iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu basit şemada novobiyosin direnci, üreaz, D-mannoz, PYR ve ODC testleri kullanılmıştır. Bu yöntemin KNS türlerinin ve

tür gruplarının tanımlaması için herhangi bir klinik mikrobiyoloji laboratuvarında faydalı olacağını belirtmişlerdir [29].

Hindistan'da Goyal ve ark. 2006'daki çalışmada 102 KNS suşunu pratik olarak şematize etmişlerdir. Tüp koagülaz testi, ODC testi, novobiyosin duyarlılığı bakarak tür tayini yapmışlardır. KNS'lerin patojenik potansiyelinin artması ve ilaç direncinin ortaya çıkması nedeniyle, basit laboratuvar prosedürlerinin benimsenmesi gerektiğini vurgulamışlardır [34].

2007 yılında Kore'de Shin ve ark.'ları 358 KNS izolatında üç adet *S. lugdunensis* saptamışlardır. Bu üç izolattan biri PYR pozitif ve ikisi ODC pozitif olarak bildirilmiştir. İki izolat da API Staph ile tanımlanabilmiştir [35].

Singapurda Tan ve ark.'ları 2008'deki çalışmalarında klinik örneklerden izole edilen 106 KNS suşundan 46'sının *S. lugdunensis* olduğunu bildirmişlerdir. ODC ve PYR test protokolu ile *S. lugdunensis* suşlarının tümünün doğru tanımlandığını bildirmişlerdir [36].

İsviçre'de 2008'deki bir çalışmada *S. lugdunensis* ve *S. aureus* bakterileri yanlış tanımlanabilir ve bu yüzden birbirinden ayırmak için tüp koagülaz testi yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. *S. lugdunensis* bir kümelenme faktörü yapabilir ve / veya termostabil bir DNaz üretebilir diye belirtmişlerdir. Çok agresif bir stafilokok endokardit formuyla karşılaşırsa, *S. lugdunensis* enfeksiyonu olasılığı akılda tutulması gerektiğini bildirmişlerdir [31].

Tayvan'da Yen Liu ve ark.'ları 2010 yılında yaptıkları derlemelerinde *S. lugdunensis*'in ciddi infektif endokardit etkeni olduğunu ve araştırılmasında PYR ve ODC testlerinin bakılmasının önemini vurgulamışlardır [16].

İngiltere'de Elamin ve ark.'ları 2015 yılında yayınladıkları bir çalışmada 24 ayda çeşitli örneklerden (kan, idrar, gastrik sıvı ve solunum örneği) toplam 20.806 KNS cinsi bakteride MALDI-TOF MS ile 559 *S. lugdunensis* izole etmiştir. Aynı çalışmada önceki 24 aylık zaman diliminde konvansiyonel yöntemler kullanılarak sadece 31 izolat tanımlanmıştır. MALDI-TOF MS kullanılarak yapılan tür düzeyinde tanımlamayla, *S. lugdunensis* en yaygın 6. KNS izolatı olarak bildirilmiştir [37].

Türkiye'deki bir çalışmada Dünder ve ark.'ları 2006-2009 yılları arasındaki çoğunluğu deri ve yumuşak doku örneklerinde tespit edilen 41 *S. lugdunensis* suşundan 21 suşa tekrar kültür yaparak tüp koagülaz, DNaz, PYR ve ODC bakmışlardır. Bütün

suşlar PYR pozitif iken, ODC pozitifliği %90 olarak saptanmıştır [25]. Bu çalışmada ODC negatif suşların mutant suş olabileceğini düşünmekteyiz.

Bir KNS olan *S. lugdunensis*, *S. aureus* kadar zararlı ve yıkıcıdır. Bu nedenle, *S. lugdunensis*'in enfeksiyonun klinik seyri sırasında, özellikle steril bölgelerde şüphelenilmesi durumunda, türlerin hızlı bir şekilde belirlenmesi hayat kurtarıcıdır [12, 25].

Ülkemizde Çelebi ve ark.'ları 2009 yılında *S. lugdunensis* endokarditinde, bakterinin doku nekrozuna yol açan agresif virülans özellikleri nedeniyle, tek başına antibiyotik tedavisi veya gecikmiş kardiyak cerrahinin çoğunlukla yetersiz kaldığını bildirmiştir. Bu nedenle *S. lugdunensis*'e bağlı enfektif endokardit tedavisinde erken kardiyak cerrahinin her zaman göz önünde tutulması gerektiğini bildirmişlerdir [38].

İsveç'te 2005 yılında 39 *S. lugdunensis* izolatından %15.4'ü beta laktamaz pozitif bulunmuştur. Bir izolat ise klindamisin pozitif olarak bildirilmiştir [17].

A.B.D.'de Kleiner ve ark.'larının 2010 yılındaki çalışmasında bir senede steril vücut sıvıları ve yara örneklerinde 576 KNS'de 42 *S. lugdunensis* izole etmişlerdir. Hastaların üçte birinde yakın zamanda travma veya cerrahi işlem geçirilmiş olmasına rağmen, neredeyse yarısında önemli bir komorbid durum bildirilmemiştir. Bu çalışmada *S. lugdunensis*'in sağlıklı erişkinlerde özellikle yumuşak doku ve deri enfeksiyonlarına yol açtığı bildirilmiştir [39].

Kore'de 2010 yılında yapılan bir çalışmada 10 yılda 63 *S. lugdunensis* suşu izole edilmiş ve 15'inde bakteriyemi saptanmıştır. *S. lugdunensis* bakteriyemisi olan hastalar, endokardit ve kateterle ilişkili enfeksiyonların varlığı açısından değerlendirilmesi gerektiğini ancak *S. lugdunensis* bakteriyemisine bağlı ölüm riskinin düşük olduğu bildirilmiştir [30].

Kan kültüründe tek bir pozitif kültürde *S. lugdunensis* saptanmasının önemini vurgulayan ilk çalışma 2011 de Fadel ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. Çalışmada kan kültürü olan olguların %45'inde *S. lugdunensis* bakteriyemisinin görülmesi nedeniyle, klinik laboratuvarlarda KNS saptanan tüm kan kültürü izolatlarında *S. lugdunensis*'in taranması gerektiği ve kültürlerin kontaminasyon olarak sınıflandırılmaması gerektiği öne sürülmüştür [24].

S. lugdunensis'in agresif endokardit etkeni olarak bilinmesine rağmen, 2015 yılında Elamin ve ark.'ları çalışmalarında *S.lugdunensis* bakteriyemisinin her zaman klinik sendrom veya sepsise yol açmadığını bildirmişlerdir [37].

2017'de Fransa'da yapılan çalışmada *S. lugdunensis*'in *S. aureus*'a benzer yüksek bir virülans seviyesi göstermese de virülansının diğer tüm KNS'lerden daha yüksek olduğu ve bakterinin virülans faktörlerinin klinik gözlemlerle bağlantılı mekanizmalarla açıklanmaya devam edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir [13].

Türkiye'de 2006 yılında Köksal ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 1999-2006 yılları arasında kan kültürlerinden 200 KNS suşu izole etmişler ve tanımlamışlardır. En yaygın tür *S. epidermidis* (%43,5:87/200) dir. Bunu takip edenler sırasıyla *S. haemolyticus* (%11.5 :23/200), *S. hominis* (%9.5: 19/200), *S. lugdunensis* (%9: 18/200), *S. capitis* (%7.5:15/200), *S. xylosus* (%5:10/200), *S. warneri* (%4: 8/200), *S. saprophyticus* (%2.5:5/200), *S. lentus* (%2.5:5/200), *S. simulans* (%2:4/200), *S. chromogenes* (%1.5:3/200), *S. cohnii* (%0.5:1/200), *S. schleiferi* (%0.5:1/200) ve *S. auricularis* (%0.5:1/200) olmuştur. Metisiline direnç KNS suşlarının %67.5'inde tespit edilmiştir. Çalışmalarında özellikle hastane ortamında çok dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önleyen enfeksiyon kontrol önlemleriyle nozokomiyal stafilokokların antibiyotik direnç eğilimlerini izlemenin önemli olduğunu göstermişlerdir [40]. Çalışmamızda ise MR oranımız daha yüksek (%90.9: 20/22 suş), *S. haemolyticus* (%5.6: 14/250), *S. epidermidis* (%2: 5/250) ve *S.chromogenes* (%1.2: 3/250) oranının ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hiç *S. lugdunensis* izole edilmemiştir.

Kore'de Shin ve ark.'ları 2007 yılında yaptıkları çalışmada 358 KNS'de saptanan üç *S. lugdunensis* suşunun tümünün β -laktamaz ürettiğini ve penisiline dirençli olduğunu bildirmişlerdir [35].

2009 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada Kathie ve ark.'ları nozokomiyal KNS izolatlarının genellikle metisiline ve tüm β -laktam antibiyotiklere direnç sağlayan *mecA* genine sahip olduğunu bildirmiştir [20].

Kleiner ve ark.'ları 2010 yılında yaptıkları çalışmada *S. lugdunensis*'in çoğu antimikrobiyal ajana duyarlı olarak bilinmesine rağmen antibiyotik direncinin gelişmekte olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında *S. lugdunensis* izolatlarının sadece

%45'inin tüm antibiyotiklere duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bir izolatta ise klindamisin, sefazolin ve oksasilin direnci bildirilmiştir [39].

Kore'de 2010 yılında yapılan bir çalışmada 14 *S. lugdunensis* suşundan 12'si penisilin dirençli bulunmuştur. Dört *S. lugdunensis* suşunda ise oksasilin direnci saptanmıştır [30].

Brezilya'da 2011 yılında Keim ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada klinik olarak önemli KNS izolatlarının prevelansına bakılmıştır. 1998-2002 yıllarında 191 hastadan 204 KNS izole edilmiştir. En sık izole edilen tür %34 ile *S. epidermidis*'dir. KNS'lerin metisiline direnç insidansı ise %38 olarak saptanmıştır. Yazarlar KNS enfeksiyonlarında klinik olarak önemli olanlar ile olmayanları ayırmak için sınıflandırma yapılırken sıkı kriterlerin uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir [41].

2014 yılında Becker ve ark.'ları çalışmalarında *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus* bakterilerinin aksine diğer klinik önemi olan KNS'lerin genellikle oksasiline daha az dirençli olduğunu belirtmişlerdir [1]. Çalışmamızda da 22 suştan 20 si (%90.9) metisiline dirençli bulunmuştur.

Tayvan'da 10 yılda toplanan *S. lugdunensis* izolatlarının antimikrobiyal direnç genlerini moleküler olarak araştıran Yeh ve ark.'ları özellikle 2009'dan sonra metisiline direncin arttığını bildirmişlerdir [42].

2015 yılında *S. haemolyticus* ile ilgili yapılan bir derleme çalışmada Czekaj ve ark.'ları kuvvetli virulans faktörleri olmamasına rağmen, antimikrobiyallere çoklu direnç göstermesi nedeniyle *S. haemolyticus*'un KNS'ler arasında önemli bir yeri olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar direnç genlerinin transfer mekanizmaları ile ilgili ileri çalışmalar gerektiğini vurgulamışlardır [43].

Fransa'da 2016 yılında yapılan bir çalışmada periprostetik eklem enfeksiyonlu 88 hastada iyileşme oranları *S. lugdunensis* %89, *S. aureus* %83 ve *S. epidermidis*'de %97 bulunmuştur. Ancak *S. epidermidis*'in diğer iki bakteriden penisilin, metisilin ve klindamisin antibiyotiklerine karşı direncinin çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Linezolid ise hepsinde duyarlı bulunmuştur [44]. Çalışmamızda *S. epidermidis* suşlarının tamamı penisiline dirençli, beş suşun dördü metisiline dirençli ve ikisi klindamisin dirençli bulunmuştur.

Hindistanda 2016 yılında yapılan bir çalışmada Singh ve ark.'ları 42.693 kan kültüründen 59 KNS suşu izole etmişlerdir. En sık *S. haemolyticus* (%47.5), ikinci sıklıkta ise *S. epidermidis* (%33.9) izole edilmiştir. Tüm KNS'lerin %57.6'sı metisilin dirençli olarak saptanmıştır. Bu çalışmada KNS'lerin yüksek antibiyotik direnci göstererek tedavi seçeneklerini sınırladığı vurgulanmıştır [45].

2018' de Bora ve ark.'ları 120 KNS izolatında sırasıyla en sık *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* ve *S. lugdunensis* bakterilerini saptamışlardır. Antibiyotik dirençlerinin penisilin ve kotrimoksazolde artışını, linezolid için ise %100 duyarlı kaldığını 120 KNS suşu üzerinden bildirmişlerdir. Duyarlı olan antibiyotiklerin yedek olarak tutulması gerektiği ve akıllıca kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. Ayrıca personele el hijyeni talimatının verilmesi gerektiğine değinmişlerdir [46]. Çalışmamızda tür tanısı yapılan 22 KNS suşun tamamı linezolid duyarlı ve penisilin dirençli ,ayrıca suşların %54.5'u kotrimoksazole duyarlı saptanmıştır.

Çalışmamızdaki antibiyotik duyarlılık deneyimizde penisilin %100 dirençli iken, linezolid %100 duyarlı olarak bulunmuştur. Bu bağlamda antibiyotik tedavisinde duyarlılık paterninin dikkate alınarak ve antibiyotiğin akıllıca kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

İzole edilen 22 KNS türünün kliniğine göre dağılımında *S. haemolyticus* ve *S. chromogenes*' in kanser ve immünsuprese hastalarda daha baskın olduğu belirlenmiştir. Örneğin *S. haemolyticus* izole edilen 6 hastanın (3 KML,1 ALL, 1 nüks ALL ve 1 Hodgkin lenfoma) dördünde ve *S. chromogenes*'in ise 11 hastadan (7 malignitesi olan ve 4 akciğer kanseri) ikisinde etken olduğu saptanmıştır. *S. epidermidis* ise 5 hastadan AML'li 1 hastanın kanından izole edilmiştir.

S. lugdunensis' in antibiyotik duyarlılık deneyinin diğer KNS'lerden farklı değerlendirilmesi ve virulan bir bakteri olması bu çalışmadaki amaçlarımızdan birini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda *S. lugdunensis* suşunun saptanamaması, bu bakterinin kan kültür örneklerindeki oranının düşük olduğunu ve suş sayısını artırmak için çalışma süresinin bir yıldan daha uzun olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu bakterinin antibiyotik duyarlılık deneyinin yorumlanmasının farklılığı ve hastanın kliniği dikkate alınarak değerlendirildiğinde önemli olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca *S. lugdunensis* tür tanısı yapılırken *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* ve *S. chromogenes* gibi benzeri bakterilere

ODC ve PYR deneyi yapılması ve gerekirse API Staph ile doğrulanması gerekir. Antibiyotik duyarlılık deneylerinin yapılması tedavinin doğru yönlendirilmesi için önemlidir. Çalışmamızda metisilin direnç oranımızın yüksek olduğu ve ampirik tedavide penisilin, sefalosporin gibi beta-laktam antibiyotiklerin kullanılmaması onun yerine linezolid, telitromisin veya gentamisin gibi antibiyotiklerin kullanılması daha doğru seçenek olarak düşünülmüştür.



6. KAYNAKLAR

1. Becker, K., C. Heilmann, and G. Peters, *Coagulase-negative staphylococci*. Clin Microbiol Rev, 2014. **27**(4): p. 870-926.
2. Procop, G.W., *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology* 7ed. 2017.p.691-717, Philadelphia.
3. CLSI, *The Clinical & Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 15th ed. CLSI supplement M 100-S15*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2005.
4. CLSI, *The Clinical & Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 28th ed. CLSI supplement M 100*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018.
5. Jean Freney, Y.B., Michele Bes, Helene Meugnier, Francine Grimont, Patrick A. D. Grimont, Chantal Nervi, Jean Fleurette, *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov., Two Species from Human Clinical Specimens International Journal of Systematic Bacteriology, 1988. **38**(2): p. 168-172.
6. Murray, P.R., *MEDICAL MICROBIOLOGY*. 8 ed. 2016.p.171-182, Philadelphia.
7. Connie R. Mahon, D.C.L., George Manuselis, *TEXTBOOK OF DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY*. FIFTH ed. 2015.p.315-324, Missouri.
8. JOHN E. BENNETT, R.D., MARTIN J. BLASER, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 8ed. Vol. 1. 2015.p.1006, Philadelphia.
9. Herchline, T.E. and L.W. Ayers, *Occurrence of Staphylococcus lugdunensis in consecutive clinical cultures and relationship of isolation to infection*. J Clin Microbiol, 1991. **29**(3): p. 419-21.
10. Sabe, M.A., et al., *Staphylococcus lugdunensis: a rare but destructive cause of coagulase-negative staphylococcus infective endocarditis*. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 2014. **3**(3): p. 275-280.
11. Argemi, X., et al., *Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(5).
12. Frank, K.L., J.L. Del Pozo, and R. Patel, *From clinical microbiology to infection pathogenesis: how daring to be different works for Staphylococcus lugdunensis*. Clin Microbiol Rev, 2008. **21**(1): p. 111-33.
13. Argemi, X., et al., *Is Staphylococcus lugdunensis Significant in Clinical Samples?* J Clin Microbiol, 2017. **55**(11): p. 3167-3174.
14. Seifert, H., et al., *Staphylococcus lugdunensis pacemaker-related infection*. Emerg Infect Dis, 2005. **11**(8): p. 1283-6.
15. Ngan, A.T.L., et al., *A rare case of Staphylococcus lugdunensis septicemia associated with myocarditis and atrioventricular block*. J Geriatr Cardiol, 2019. **16**(1): p. 63-66.
16. Liu, P.Y., et al., *Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: a literature review and analysis of risk factors*. J Microbiol Immunol Infect, 2010. **43**(6): p. 478-84.
17. Hellbacher, C., E. Tornqvist, and B. Soderquist, *Staphylococcus lugdunensis: clinical spectrum, antibiotic susceptibility, and phenotypic and genotypic patterns of 39 isolates*. Clin Microbiol Infect, 2006. **12**(1): p. 43-9.

18. Kyaw, H., et al., *Staphylococcus Lugdunensis Endocarditis and Cerebrovascular Accident: A Systemic Review of Risk Factors and Clinical outcome*. Cureus, 2018. **10**(4): p. e2469.
19. Patel, R., et al., *Frequency of Isolation of Staphylococcus lugdunensis among Staphylococcal Isolates Causing Endocarditis: a 20-Year Experience*. Journal of clinical microbiology, 2000. **38**(11): p. 4262-4263.
20. Rogers, K.L., P.D. Fey, and M.E. Rupp, *Coagulase-negative staphylococcal infections*. Infectious disease clinics of North America, 2009. **23**(1): p. 73-98.
21. AlDhaleei, W.A., A.S. Bhagavathula, and R. Aldoghaither, *Embolic Stroke and Meningitis Secondary to Staphylococcus lugdunensis Native Valve Endocarditis*. Case reports in infectious diseases, 2019. **2019**.
22. Umanzor, E.J.F., et al., *Staphylococcus lugdunensis: an unusual and aggressive cause of infective endocarditis*. BMJ case reports, 2016. **2016**.
23. Yeh, C.-F., et al., *Clinical features, outcomes, and molecular characteristics of community-and health care-associated Staphylococcus lugdunensis infections*. Journal of clinical microbiology, 2016. **54**(8): p. 2051-2057.
24. Fadel, H.J., et al., *Clinical significance of a single Staphylococcus lugdunensis-positive blood culture*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(4): p. 1697-9.
25. Dundar, D., G.S. Tamer, and M. Kasap, *Features of Staphylococcus lugdunensis isolated in western region of Turkey*. African Journal of Microbiology Research, 2012. **6**(12): p. 2999-3004.
26. Shuttleworth, R. and W.D. Colby, *Staphylococcus lugdunensis endocarditis*. J Clin Microbiol, 1992. **30**(8): p. 1948-52.
27. Freney, J., et al., *Recommended minimal standards for description of new staphylococcal species. Subcommittee on the taxonomy of staphylococci and streptococci of the International Committee on Systematic Bacteriology*. Int J Syst Bacteriol, 1999. **49 Pt 2**: p. 489-502.
28. Barker, K., J. O'Driscoll, and A. Bhargava, *Staphylococcus lugdunensis*. Journal of clinical pathology, 1991. **44**(10): p. 873-874.
29. De Paulis, A.N., et al., *Five-test simple scheme for species-level identification of clinically significant coagulase-negative staphylococci*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(3): p. 1219-24.
30. Choi, S.H., et al., *Incidence, characteristics, and outcomes of Staphylococcus lugdunensis bacteremia*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(9): p. 3346-9.
31. Zinkernagel, A.S., et al., *Significance of Staphylococcus lugdunensis bacteremia: report of 28 cases and review of the literature*. Infection, 2008. **36**(4): p. 314-21.
32. Giormezis, N., et al., *Virulence factors among Staphylococcus lugdunensis are associated with infection sites and clonal spread*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015. **34**(4): p. 773-8.
33. Chang, S.-C., et al., *Characterization of two novel variants of staphylococcal cassette chromosome mec elements in oxacillin-resistant Staphylococcus lugdunensis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2017. **72**(12): p. 3258-3262.
34. Goyal, R., et al., *Simple and economical method for speciation and resistotyping of clinically significant coagulase negative staphylococci*. Vol. 24. 2006. 201-4.
35. Shin, J.H., et al., *Prevalence, identification, and antimicrobial susceptibility of Staphylococcus lugdunensis from various clinical specimens in Korea*. Japanese journal of infectious diseases, 2007. **60**(5): p. 312.

36. Tan, T.Y., S.Y. Ng, and J. He, *Microbiological characteristics, presumptive identification, and antibiotic susceptibilities of Staphylococcus lugdunensis*. Journal of clinical microbiology, 2008. **46**(7): p. 2393-2395.
37. Elamin, W.F., D. Ball, and M. Millar, *Unbiased species-level identification of clinical isolates of coagulase-negative Staphylococci: does it change the perspective on Staphylococcus lugdunensis?* J Clin Microbiol, 2015. **53**(1): p. 292-4.
38. Celebi, G., et al., *Necrotising endocarditis of mitral valve due to Staphylococcus lugdunensis*. Mikrobiyoloji bulteni, 2009. **43**(2): p. 319-323.
39. Kleiner, E., et al., *Clinical significance of Staphylococcus lugdunensis isolated from routine cultures*. Clinical infectious diseases, 2010. **51**(7): p. 801-803.
40. Koksall, F., H. Yasar, and M. Samasti, *Antibiotic resistance patterns of coagulase-negative staphylococcus strains isolated from blood cultures of septicemic patients in Turkey*. Microbiological research, 2009. **164**(4): p. 404-410.
41. Keim, L.S., et al., *Prevalence, aetiology and antibiotic resistance profiles of coagulase negative staphylococci isolated in a teaching hospital*. Brazilian Journal of Microbiology, 2011. **42**(1): p. 248-255.
42. Yeh, C.-F., et al., *Molecular characteristics of disease-causing and commensal Staphylococcus lugdunensis isolates from 2003 to 2013 at a tertiary hospital in Taiwan*. PloS one, 2015. **10**(8): p. e0134859.
43. Czekaj, T., M. Ciszewski, and E.M. Szewczyk, *Staphylococcus haemolyticus—an emerging threat in the twilight of the antibiotics age*. Microbiology, 2015. **161**(11): p. 2061-2068.
44. Lourtet-Hascoët, J., et al., *Staphylococcus lugdunensis, a serious pathogen in periprosthetic joint infections: comparison to Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis*. International Journal of Infectious Diseases, 2016. **51**: p. 56-61.
45. Singh, S., et al., *Coagulase-negative staphylococci causing blood stream infection at an Indian tertiary care hospital: prevalence, antimicrobial resistance and molecular characterisation*. Indian journal of medical microbiology, 2016. **34**(4): p. 500.
46. Bora, P., et al., *Characterization and antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from clinical samples*. J Lab Physicians, 2018. **10**(4): p. 414-419.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Aynur	Soyadı	Veliev
Doğ.Yeri	Bakü/Azerbaycan	Doğ.Tar.	06.02.1988
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	TC Kim No	43319127280
Email	aynurveliev@gmail.com	Tel	05378300421

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2012
Lise	Kartal Süleyman Demirel Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Asistan Doktor	İstanbul Tıp Fakültesi	2015-2019

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	Orta	55	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):