

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN
***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ**
ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARININ
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZEHRA VARİŞ KARAKAŞ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa BEHÇET

BOLU, ARALIK - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Zehra VARIŞ KARAKAŞ tarafından hazırlanan “**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARININ ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 5/12/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Doç. Dr. Mustafa BEHÇET

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Prof. Dr. Muhammed Güzel KURTOĞLU

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Doç. Dr. Emel ÇALIŞKAN

Düzce Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

Aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin 01/11/2022 tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %24 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 302 (2021/210 Karar no) sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
ZEHRA VARİŞ KARAKAŞ

ÖZET

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARININ ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Zehra VARİŞ KARAKAŞ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MUSTAFA BEHÇET)

BOLU, ARALIK - 2022

XIII + 88

S. aureus normal florada bulunan ancak etken olduğunda toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara sebep olabilen yüksek morbidite ve mortaliteye sahip Gram pozitif bir bakteridir. Bu bakteri antistafilokokal ilaçlara karşı hızla direnç geliştirerek tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatlarının hastanemizde antibiyotik direnç profillerinin belirlenerek ampirik tedaviye ve antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2018-2021 yılları arasında Mikrobiyoloji laboratuvarına poliklinik, klinik ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 513 *S. aureus* izolatının bakteri tanımlaması için konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 otomatik sistem (bioMérieux, Fransa) kullanıldı. Antibiyotik direnci, sadece VITEK 2 otomatik sistemi kullanılarak EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi. Çalışmamızda 513 *S. aureus* izolatının %74,5'i MSSA, %25,5'i MRSA olarak tanımlandı. İzolatların %34,1'i yara, %29,2'si kan, %15'i balgam ve %21,7'si diğer örneklerden izole edildi. Örneklerin %39,8'i poliklinik, %36,8'i klinik ve %23,4'ü yoğun bakımlardan elde edildi. MSSA ve MRSA'da linezolid, vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, daptomisine, MSSA'larda ayrıca gentamisin'e karşı direnç gözlenmedi. MSSA'larda penisilin (%79,9) ve eritromisine (%13,0), MRSA'larda penisilin (%100), eritromisin (%44,4) ve tetrasikline (%39,2) direnç oranları saptandı. MRSA izolatlarında 2020, 2021 yıllarında trimetoprim sülfametoksazol ve 2021 yılında levofloksasin direncinin azaldığı tespit edildi. Sonuç olarak *S. aureus* izolatlarına karşı MRSA' larda trimetoprim sülfametoksazol ve levofloksasin direncinde azalma saptanmış, MSSA ve MRSA'larda 2018-2021 yıllarında antibiyotik direnç oranlarında değişiklik saptanmamıştır. Ampirik antibiyotik tedavisine başlarken direnç oranlarının bilinmesi ve tedaviye başlamadan önce kültür ve antibiyogram testlerinin yapılması hem tedavide hem de antibiyotik direncini önlemede büyük önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: *S. aureus*, Antibiyotik, Direnç, MSSA, MRSA.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE RATES OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS ISOLATED FROM CLINICAL SAMPLES

MSC THESIS
ZEHRA VARIŞ KARAKAŞ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY
(SUPERVISOR: ASSOC. DR. MUSTAFA BEHÇET)

BOLU, DECEMBER 2022

XIII + 88

S. aureus is a Gram-positive bacterium with high morbidity and mortality, which is found in the normal flora, but can cause community and hospital-acquired infections when it is a causative agent. This bacterium continues to be a serious health problem all over the world by rapidly developing resistance to antistaphylococcal drugs. In this study, it was aimed to determine the antibiotic resistance profiles of *S. aureus* isolates isolated from clinical samples in our hospital and to contribute to the empirical treatment and antibiotic use policies. Conventional methods and VITEK 2 automated system (bioMérieux, France) were used for the bacterial identification of 513 *S. aureus* isolates isolated from various clinical specimens sent to the Microbiology laboratory from outpatient, clinic and intensive care units between 2018-2021. Antibiotic resistance was assessed according to EUCAST criteria using only the VITEK 2 automated system. In our study, 74.5% of 513 *S. aureus* isolates were identified as MSSA and 25.5% as MRSA. Of the isolates, 34.1% were isolated from wounds, 29.2% from blood, 15% from sputum and 21.7% from other samples. Of the samples, 39.8% were isolated from outpatient clinics, 36.8% from clinics and 23.4% from intensive care units. No resistance was observed against linezolid, vancomycin, teicoplanin, tigecycline, daptomycin in MSSA and MRSA, additionally gentamicin in MSSAs. Resistance rates to penicillin (79.9%) and erythromycin (13.0%) in MSSAs, and to penicillin (100%), erythromycin (44.4%) and tetracycline (39.2%) in MRSA detected. In MRSA isolates, resistance to trimethoprim sulfamethoxazole in 2020, 2021 and Levofloxacin resistance in 2021 were found to be decreased. As a result, a decrease in trimethoprim sulfamethoxazole and levofloxacin resistance was detected in MRSA against *S. aureus* isolates, and no change was found in antibiotic resistance rates in MSSA and MRSA in 2018-2021. Knowing the resistance rates when starting empirical antibiotic treatment and performing culture and antibiogram tests before starting the treatment are of great importance both in the treatment and in the prevention of antibiotic resistance.

KEYWORDS: *S. aureus*, Antibiotic, Resistance, MSSA, MRSA.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
FOTOĞRAF LİSTESİ	xi
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xii
TEŞEKKÜR	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Genel Özellikler	3
2.2 Tarihçe.....	3
2.3 Sınıflandırma	6
2.4 Morfolojik ve Kimyasal Özellikler	8
2.5 Hücre Yapıları ve Virulans faktörleri	10
2.5.1 Peptidoglikan Tabaka.....	10
2.5.2 Teikoik Asit.....	11
2.5.3 Protein A.....	11
2.5.4 Kapsül.....	12
2.5.5 Slime Faktör	12
2.6 Toksinleri.....	13
2.6.1 Alfa Toksin	13
2.6.2 Beta Toksin	13
2.6.3 Gama Toksin	13
2.6.4 Delta Toksin	14
2.6.5 Lökositidin (PantonValentine Lökositidini- PVL)	14
2.6.6 Enterotoksinler	14
2.6.7 Eksfoliyatif Toksinler	15
2.6.8 Toksik Şok Sendromu Toksini	15
2.7 Enzimler	16
2.7.1 Katalaz	16
2.7.2 Koagülaz	16
2.7.3 Deoksiribonukleaz (DNaz).....	17
2.7.4 Lipaz.....	17
2.7.5 Hiyaluronidaz	17

2.7.6 Stafilokinaz	18
2.7.7 Fosfatidilinozitol – Spesifik fosfolipaz	18
2.7.8 Beta-laktamaz (Penisilinaz).....	18
2.8 Staphylococcus aureus Epidemiyolojisi.....	19
2.9 S. aureus enfeksiyonları.....	20
2.9.1 Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	21
2.9.2 Toksinlere Bağlı Çıkan Enfeksiyonlar	24
2.9.3 Stafilokokların Yayılımı ile Ortaya Çıkan Enfeksiyonlar	26
2.9.4 Üriner Sistem Enfeksiyonları	27
2.9.5 Bakteriyemi ve Endokardit.....	27
2.9.6 Menenjit	28
2.9.7 Pulmoner Enfeksiyonlar	28
2.9.8 Kemik ve Eklem Enfeksiyonları	29
2.10 Antibiyotik Direnci.....	30
2.10.1 Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları	31
2.10.2 Staphylococcus aureus’ ta Antibiyotik Direnci	39
2.11 Tedavi ve Korunma	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1 Örneklerin Toplanması	50
3.2 Tanımlama Testleri.....	51
3.2.1 Kanlı agara ekim.....	51
3.2.2 Katalaz Testi.....	51
3.2.3 Gram boyama	52
3.2.4 Koagülaz Testi.....	53
3.2.5 Mannitol salt agar testi	54
3.2.6 Protein A.....	54
3.2.7 Otomatize Sistem.....	55
3.2.8 Metisilin Direnci ve antibiyotik duyarlılık testleri	56
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
7. KAYNAKLAR.....	79

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1. Gram boyama aşamaları	51
Şekil 4.1. 2018-2021 MSSA yaş grupları.....	57
Şekil 4.2. 2018-2021 MRSA yaş grupları.....	58
Şekil 4.3. 2018-2021 yıllarında MSSA ve MRSA izolatlarının cinsiyete göre dağılımı.....	58



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. MRSA ve MSSA’larda kullanılan antibiyotiklerin MIC değerleri.....	55
Tablo 4.1. 2018-2021 yıllarında MSSA izolatlarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	57
Tablo 4.2. 2018-2021 yıllarında MRSA izolatlarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	58
Tablo 4.3. 2018-2021 yıllarında izole edilen MSSA ve MRSA izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı.....	59
Tablo 4.4. 2018-2021 yıllarında izole edilen örnek türlerinin kliniklere göre dağılımı.....	60
Tablo 4.5. 2018-2021 yıllarında izole edilen MSSA ve MRSA izolatlarının kliniklere göre dağılımı.....	61
Tablo 4.6. 2018-2021 yıllarına ait MSSA direnç oranları.....	62
Tablo 4.7. 2018-2021 yıllarına ait MRSA direnç oranları.....	63
Tablo 4.8. 2018-2021 yıllarında antibiyotiklerdeki direnç oranlarının istatistiksel sonuçları.....	64

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 3.1. Tüpte koagülaz testi.....	52
Fotoğraf 3.2. Lam deneyi.....	52
Fotoğraf 3.3. Mannitol salt agarda <i>S. aureus</i> koloni görünümü.....	53
Fotoğraf 3.4. VITEK 2 Compact identifikasyon kartları.....	54

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

MSSA	: Metisilin Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP	: Penisilin Bağlayan Protein
VISA	: Vankomisine Orta Derecede Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
GISA	: Glikopeptite Orta Derecede Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
SCC	: Staphylococcal Casette Chromosome
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
NAG	: N-asetilglukozamin
NAMA	: N-asetilmuramik asit
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
TŞS	: Toksik Şok Sendromu
PVL	: Panton Valentine Lökosidini
ETA	: Eksfoliyatif Toksin A
ETB	: Eksfoliyatif Toksin B
CRF	: Coagulase Reacting Factor
DNaz	: Deoksiribonukleaz

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca üzerimde emeği çok olan, tez sürecimde bilgi, tecrübe ve deneyimleriyle bana sabırla yol gösteren ve vakit ayıran her konuda bilgisine başvurduğum değerli tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa BEHÇET'e; eğitimim boyunca bilgi ve desteğini eksik etmeyen Anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU'na; eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Fatma AVCIOĞLU'na; bilgi ve deneyimleriyle desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Yusuf AFŞAR'a; tez sürecinde bilgilerini paylaşarak bana katkı sağlayan bölüm asistanlarımıza ve çalışma arkadaşlarıma; eğitimime bilgisiyle ve anlayışıyla katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Kerem YAMAN'a; tezimin istatistiksel analiz aşamasında yol gösteren Prof. Dr. Seyit Ali KAYIŞ'a; hayatımın her anında olduğu gibi tez sürecimde de manevi desteklerini hissettiğim çalışma arkadaşlarım Seda ÖZTÜRK ve Bahattin DURMAZ'a; eğitim ve tez sürecim boyunca aynı heyecanları paylaştığımız ve desteğini hissettiğim arkadaşım Bahar ÖZDEMİR'e; tez sürecim boyunca deneyimlerini benimle paylaşmaktan hiç çekinmeyen ve daima beni motive eden arkadaşım Dr. Cansu KARA ÖZTABAĞ'a; hayatımın her anında yanımda olan bana güvenen ve desteklerini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşim'e; her daim sevgisini ve desteğini hissettiğim eşim Emre Can KARAKAŞ'a ve canım oğlum Ömer Mete'ye sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), çevremizde, vücudumuzda, cilt yüzeyinde ve üst solunum yolu mukozasında en sık görülen bakteridir. *S. aureus*, insanların %20'sinin vücudunda bulunur ve genellikle klinik semptom göstermez fakat dünya genelinde hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilen, halen insanlar için önemini koruyan bir patojendir (1).

S. aureus, çeşitli doku ve organlarda farklı enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Cilt, yumuşak doku enfeksiyonları, endovasküler enfeksiyonlar, pnömöni, septik artrit, endokardit, osteomyelit, yabancı cisim enfeksiyonları ve sepsisin önemli bir sebebidir (2, 3).

1889 yılında İskoç cerrah Alexander Ogston tarafından tanımlanan stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde 1930'lu yıllarda sulfonamidler kullanılmış, ancak kısa süre sonra direnç geliştiği için sulfonamidlerin tedavide kullanılmasından vazgeçilmiştir (4). 1941 yılında penisilin G (benzil penisilin)'nin klinik kullanıma girmesi ile birlikte *S. aureus*'lara bağlı ortaya çıkan ölümcül enfeksiyonlarda azalma olmasına rağmen penisilin'in sık kullanılması sonucu kısa bir süre sonra penisilin direnci ortaya çıkmış ve hastane enfeksiyonlarına neden olmuştur (5). *S. aureus* izolatları önceleri beta (β)- laktamaz üretimi nedeniyle sadece penisilin ve türevlerine dirençli iken, penisilin bağlayan protein 2 (PBP2) değişimi sonucunda tüm β -laktam antibiyotiklere de direnç geliştirmeye başlamıştır (6). β -laktam enziminin sebep olduğu bu direnç, 1959 yılında β -laktamaz enzimine dayanıklı yarı sentetik bir penisilin olan metisilinin kullanıma girmesi ile giderilmiş, ancak iki yıl sonra metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatları ortaya çıkmıştır (5). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarının çoklu antibiyotik direnci nedeniyle tedavide sorunlara yol açmaya devam etmektedir (7). MRSA tüm β -laktamlara dirençli olmalarının yanı sıra makrolid, kinolon, tetrasiklin, linkozamid ve aminoglikozid grubunda yer alan antibiyotiklere de direnç gösterebilmektedir (8, 9).

Vankomisin, MRSA enfeksiyonlarında uzun yıllar başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Glikopeptitlerin çok sık kullanımları, duyarlılığı azalmış izolatlarda glikopeptit direncini gündeme getirmiştir Son yıllarda glikopeptidlere de direnç

gelişmeye başlamıştır. 1996 yılında ise ilk defa vankomisine orta duyarlılık gözlenmiştir. Vankomisin uzun süre kullanılması sonucunda, Vankomisine Orta Derecede Duyarlı *S. aureus* (VISA) / Glikopeptite Orta Derecede Duyarlı *S. aureus* (GISA) izolatlarının ortaya çıktığı düşünülmektedir (9). Yine farklı bir direnç tipi olan heterojen VISA izolatı ilk kez 1997 yılında Japonyada tanımlanıp bildirilmiştir (5). ABD’ de 2002 yılında vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) kökenleri rapor edilmiştir (10, 11).

Glikopeptid grubu antibiyotiklere karşı dirençli izolatların bildirilmesiyle alternatif antibiyotiklere de ihtiyaç ortaya çıkmıştır (12). Yaygın ve yanlış antibiyotik kullanımı direnç gelişimine neden olmaktadır. Akılcı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması ile hem direnç gelişimi önlenerek çoklu antibiyotik dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda mortalite ve morbidite oranı minimal düzeye düşürülecek, hem de ekonomik fayda sağlanmış olacaktır (13).

Bu çalışmada Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nden Haziran 2018- Haziran 2021 tarihleri arasında klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatlarının antibiyotik direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açan *S. aureus* izolatları ve özellikle çoklu direnç probleminin en çok rastlandığı MRSA izolatlarının alternatif antibiyotiklere duyarlılıkları saptanarak hastanemizdeki direnç sorununun belirlenerek ampirik tedavide klinisyen hekimlere yardımcı olunması ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Genel Özellikler

Stafilokok türü bakteriler, Staphylococcaceae familyası üyesi olup yapı itibariyle Gram pozitif bakteriler grubundadır. Sporsuz, hareketsiz, genellikle kapsülsüz, fakültatif anaerobik ve mannitolü fermente eden bakterilerdir. Koyun kanlı agar, triptik soy agar, nutrient agar ya da beyin kalp infüzyon agarda üretilen stafilokok türleri genellikle 24 saatte 1 ila 3 mm çaplı koloniler oluştururlar (14). %5 Koyun kanlı agara ekildiklerinde β hemoliz yaparlar ve sarı pigment oluştururlar. *S. aureus* bakterileri katalaz, koagülaz ve deoksiribonükleaz pozitiflerdir (15, 16). Mikroskopik görüntüleri, tek tek, üzüm salkımı görünümü veya kısa zincirler şeklindedir (17). Hücre duvar yapısında yapısal olarak içerdikleri peptidoglikanı sentezleyebilmeleri için gerekli olan monomerik komponentlerin, hücrenin içinde sentezlenmesi gerekmektedir. Sitoplazmik membranda bulunan lipid maddesinin çeşitli taşıyıcılar aracılığıyla hücrenin dışına taşınması ve daha sonra da penisilin bağlayan protein (PBP)' in yeni sentezlenmiş olan peptidoglikan maddesini daha önceden sentezlenmiş olan peptidoglikana bağlamasıyla gerçekleşir (18). Ayrıca, bakterinin konak dokularda kolonize olabilmelerini sağlayan bir takım yüzey proteinlerini içerir. Bunlar: clumping faktör, protein A, kollajen, elastin ve fibronektin bağlayan proteinlerdir (19).

Stafilokoklar doğa şartlarına dayanıklı, doğada sık olarak rastlanan, insanların cilt yüzeyinde, burun ve üst solunum yollarının normal florasında da bulunan mikroorganizmalardır (20, 21). Vücudumuzun normal florasında da yaşamalarına rağmen, fırsatını bulduklarında hayatı önemli derecede tehdit edebilen ciddi klinik tablolara yol açabilmektedirler (19). *S. aureus* tanımlandığından bu yana her geçen gün önemi giderek artan bir enfeksiyon etkenidir (22).

2.2 Tarihçe

Stafilokokları ilk kez 1878 yılında Robert Koch tanımlamış, 1880 yılında Pasteur sıvı besiyerinde üretmiştir (23). 1881'de İskoçyalı cerrah Alexander Ogston tarafından çibandan soyutlanmış ve patojen olduğu ortaya konulmuştur (24). *S. aureus*, 1881 yılında Alexander Ogston tarafından bulunduğu beri

basit deri enfeksiyonlarından ölümcül olabilen enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede patojenite gösteren Gram pozitif bakterilerdir (25). *S. aureus* antibiyotiklerin keşfinden önceki dönemlerde çok ağır seyredebilen, tedavisi zor, ölümcül enfeksiyonlara sebep olmaktaydı (1, 26). Alexander Ogston, stafilokokları Yunanca "staphyle" (üzüm salkımı) anlamına gelen Staphylococcus olarak adlandırmıştır. 1884'de ise Rosenbach isimli bilim adamı, ilk kez insanlardan soyutladığı stafilokok bakterilerinin saf kültürünü üretmiş ve ayırteci özelliklerini de incelemiştir (23, 27, 28).

Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde 1930'lu yıllarda sulfonamidler kullanılmış, ancak direnç gelişmeye başlayınca tedavide sulfonamidlerin kullanılmasından vazgeçilmiştir (29). Antibiyotikler keşfedilmeden önce *S. aureus* bakteriyemisine bağlı ölüm oranı %70'in üzerinde görülüyordu ancak Alexander Fleming tarafından 1928 yılında penisilinin bulunup, 1941 yılında penisilin G'nin klinikte kullanılmaya başlamasıyla stafilokok enfeksiyonları dramatik olarak azalmıştır (10, 28). 1940'lı yıllarda penisilinlerin klinikte kullanılmaya başlanmasıyla stafilokok enfeksiyonları etkili olarak tedavi edilmiştir (30). Bu durum uzun sürmemiş ve çok kısa bir süre sonra penisilinaz (beta-laktamaz) enzimi sentezleyen izolatların ortaya çıkmasıyla birlikte penisilin direnci görülmeye başlamıştır (10). 1944 yılında ilk defa Kirby tarafından penisilinaz enzimi üreten stafilokoklar bildirilmiştir. 1960'lı yılların sonunda hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı izolatların %80'den fazlası penisiline direnç kazanmıştır (31). Penisilin dışında tetrasiklin, eritromisin ve streptomisin gibi diğer antibiyotiklerde de direnç gelişimine rastlanmıştır (1, 32).

Penisiline direnç kazanan *S. aureus* problemini çözmek için, penisilinden türetilen, ancak β -laktamaz enziminin etkili olmadığı yarı sentetik antibiyotik olan metisilin geliştirildi. Metisilin 1959'da Beecham tarafından tanıtıldı (33). 1960'lı yıllarda metisilin, oksasilin, nafsilin gibi penisilinaza dayanıklı yarı sentetik penisilinlerin kullanıma girmesiyle birlikte enfeksiyonların tedavisinde önemli aşama kaydedilmiştir. Ancak bir yıl gibi kısa bir süre içerisinde MRSA izolatları izole edilmeye başlanmıştır. 1970'li yıllardan itibaren MRSA yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe (β -laktam antibiyotiklerin yanı sıra: kinolonlar, klindamisin, makrolid grubu antibiyotikler, kloramfenikol, tetrasiklinler,

aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol, rifampisin) karşı dirençli hale gelmeye başlamıştır (34).

Hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olmaları bakımından, metisiline ve bununla birlikte birçok antibiyotiğe direnç geliştirmeleri bu bakterilerin önemini daha da artırmaktadır (35).

Antibiyotiklere karşı görülen yüksek direnç düzeyi, tedavide başarı şansını azalttığı için, metisilin direncinin doğru tespit edilmesi önem kazanmaktadır. Toplum sağlığı, tedavi başarısı ve ekonomik nedenler dikkate alındığında, *S. aureus* izolatlarının metisiline karşı direnç durumlarının doğru belirlenmesi ciddi öneme sahiptir (1).

Metisilin direncinin belirlenmesindeki hatalar ciddi klinik sorunlara sebep olabilir. Yalancı duyarlı sonuçlar tedavilerin eksik kalmasına ve MRSA izolatlarının yayılmasına, yalancı dirençli sonuçlar ise glikopeptit grubu antibiyotiklerin lüzumsuz kullanılmasına ve gereksiz izolasyon tedbirlerinin alınmasına yol açabilmektedir (36).

Günümüzde direnç probleminin günden güne artması ile birlikte MRSA tüm dünyada hastane enfeksiyonu salgınlarına yol açan çok ciddi bir sorun haline gelmiştir. MRSA’da metisiline duyarlı *S. aureus*’da bulunmayan ve SCCmec olarak adlandırılan bir direnç adası bulunmaktadır. SCC, “staphylococcal cassette chromosome” için; mec ise metisilin direncine neden olan genetik elemanı simgelemek için kullanılmaktadır. mecA, penisilin bağlayan proteinler 2a (PBP2a) olarak isimlendirilen ve metisilin ile diğer beta-laktam ilaçların çoğuna afinitesi düşük olan farklı bir PBP’ i kodlamaktadır (37).

1970 ve 1980’ li yıllarda Archaic klonu İngiltere ve Avrupa’da pandemilere yol açmıştır ve bu yılları takiben yeni SCCmec klonları ortaya çıkmıştır. Çoklu ilaç direnci gösteren değişik MRSA klonları hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara sebep olmuştur (10).

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar glikopeptid (vankomisin, teikoplanin) grubu antibiyotiklerdir. Glikopeptitlerin dışında son yıllarda linezolid, daptomisin, kinupristin-dalfopristin ve tigesiklin gibi antibiyotiklerde kullanılmaktadır (38).

Stafilokoklar, glikopeptitler ve yeni geliştirilen ilaçlara karşı hızlı bir şekilde antibiyotik direnci kazanmaktadır. Hiramatsu ve arkadaşları ilk kez 1996'da Japonya'da vankomisine azalmış duyarlılık gösteren MRSA izolatını tanımlamışlardır. Tanımlanan MRSA izolatının mikrodilüsyon yöntemi ile vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri 8 mg/L olarak saptanmıştır. Bu özelliklere sahip *S. aureus* izolatları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından Vankomisine Orta Derecede Duyarlı *S. aureus* (VISA), European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından Glikopeptite Orta Derecede Duyarlı *S. aureus* (GISA) olarak isimlendirilmiştir. GISA / VISA' ların tanımlanmasından bir süre sonra 1997' de Hiramatsu ve ark. tarafından vankomisine duyarlı ($MİK \leq 2$ mg/L) fakat popülasyon analiz profili ile çok küçük bir popülasyonda ($1/10^6$ hücre) vankomisin MİK'i >2 olan yeni bir direnç tipi bulunmuştur. Bu direnç tipi CLSI tarafından heterojen Vankomisine orta derecede duyarlı *S. aureus* (hVISA), EUCAST tarafından bu özellikteki *S. aureus* izolatları heterojen glikopeptite orta derecede duyarlı *S. aureus* (hGISA) olarak isimlendirilmiştir. 2002 yılında ise ilk kez vankomisine dirençli *S. aureus* izolatları tanımlanmış ve EUCAST tarafından Glikopeptite Dirençli *S. aureus* (GRSA), CLSI tarafından Vankomisine Dirençli *S. aureus* (VRSA) olarak isimlendirilmiştir (5, 10, 39).

Linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler de stafilokokal enfeksiyonlarda kullanılmaktadır (10). Linezolid dirençli MRSA 2001 yılında bir grup araştırmacı tarafından tespit edilirken daptomisine ilk direnç gelişimi de 2005 yılında tespit edilmiştir (40, 41).

2.3 Sınıflandırma

Staphylococcus cinsi bakteriler daha önceleri bildirilen *Micrococcus*, *Planococcus* ve *Stomacoccus* cinsleri ile beraber *Staphylococcaceae* familyası içinde yer almaktadır (41). Moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte yapılan DNA- ribozomal RNA hibridizasyonları, 16S rRNA sekans analizleri gibi genetik çalışmalar ve kemotaksonomik analizler (hücre duvarı kompozisyonu, hücresel yağ asitleri gibi) sonucu aynı aile içinde gösterilen bu mikroorganizmaların aslında birbirinden farklı olduğunu ortaya koymuş ve stafilokokların bu familya içinde yer almaması gerektiğini göstermiştir (42).

Stafilokokları diğer Micrococcaceae ailesinden ayıran özelliklerinden birisi basitrasine dirençli olmalarıdır (29). Özellikle glikozlu besiyerlerinde katalaz pozitif olmaları ile de Streptococcaceae'lerden ayrılırlar (43). 2000 yılında Bergey's Manual of Systematic Bacteriology'de stafilokoklar Firmicutes şubesi, Bacilli sınıfında, Bacillales takımındaki Staphylococcaceae ailesi içinde Genus I olarak düzenlenmiştir (44). Stafilokok cinsi 28 tür ve 32 alt türü kapsamaktadır. Yeni toksinlerin bulunmasıyla bu sınıflandırma da sıklıkla yenilenmektedir. Patojen stafilokokların en önemli üyesi *S. aureus* 'dur (17).

Stafilokoklar, fenotipik özellikleri ve DNA'larına göre 4, patojenitelerine göre ise 3 grupta incelenebilir. Bunlar: fenotipik özellikleri ve DNA'larına göre, *Staphylococcus simulans* (*S. simulans*) grubu, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) grubu, *Staphylococcus sciure* (*S. sciure*) grubu ve *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) grubudur. *S. epidermidis* grubunda: *S. epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus warneri* (*S. warneri*), *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*), *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) *Staphylococcus saccharolyticus* (*S. saccharolyticus*) türleri, *S. simulans* grubunda: *S. simulans* ve *Staphylococcus carnosus* türleri, *S. sciure* grubunda: *S. sciure* ve *Staphylococcus lentus* türleri ve *S. saprophyticus* grubunda ise; *S. saprophyticus*, *Staphylococcus cohnii* (*S. cohnii*) ve *Staphylococcus xylosus* türleri bulunmaktadır (45).

Stafilokoklar, patojenitelerine göre: sık patojenler, nadir patojenler ve seyrek patojenlerdir. Sık patojenler grubunda *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, seyrek patojenler grubunda *S. simulans*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. saccharolyticus*, *Staphylococcus cohnii* (*S. cohnii*), *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus capitis* ve nadir patojenler grubunda da *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus xylosus* türleri yer alır (45).

S. aureus, optimum 37 °C' ve %5 koyun kanı içeren Columbia agar besiyerinde 24 saatte porselen görünümüne benzeyen, düzgün yüzeyli, konveks ve çoğunlukla sarı pigmentli koloniler oluşturur. Kolonilerin etrafında tipik hemoliz zonları görülür (46).

S. epidermidis: *S. aureus*'a göre daha küçük, konveks, granüllü ya da düz yüzeyli koloniler oluşturan, kirli beyaz renkli Gram pozitif koklardır. Fakültatif anaerobtur fakat oksijen bulunan ortamda daha iyi ürerler. En iyi 30 – 37 °C sıcaklık arasında ürerler. Konjunktiva, yumuşak doku apseleri, yara, menenjit, artrit, sepsis, pnömoni, bazen idrar yolları hastalıkları gibi enfeksiyonlarda rastlanılmıştır. İnsanların mukozalarında bulunmalarına rağmen sıklıkla insan derisine tutunmuşlardır (45).

S. saprophyticus: Görünümleri ve üreme özellikleri bakımından *S. epidermidis*' e benzemektedir. Aerob koşullarda üremesi zayıftır ve genellikle anaerob koşullarda üreme gözlemlenir. Kişilerin direnci düştüğü zamanlarda fırsatçı patojen olarak enfeksiyonlara neden olabilirler. Genellikle kadınlarda idrar yolu enfeksiyonlarına neden olurlar (45).

Staphylococcus capitis: Nadiren idrar yolları ve yara enfeksiyonlarına neden olmakla birlikte sıklıkla baş derisi, ense, kaş, yüz, kulak bölgelerinin derisinde ve bu derinin yağ bezleri çevresinde yerleşmişlerdir (45).

Staphylococcus hominis: Stafilokoklar arasında insan derisinde en fazla bulunan türdür. İnguinal bölge cilt, pubis ve koltuk altlarında yerleşirler (45).

2.4 Morfolojik ve Kimyasal Özellikler

Stafilokoklar 0,5 - 1,5 µm çapında, yuvarlak, oval, sporsuz, hareketsiz, kapsülsüz veya az miktarda kapsül içeren, katalaz pozitif mikroorganizmalardır. Bakterilerin katı besiyerinde çoğalırken üç boyutta da bölünebilmeleri ve bölünmeden sonra tam ayrılmamanın gerçekleşmesi sonucu üzüm salkımına benzeyen yapılar oluştururlar. Sıvı besiyerinde ise diplokoklar veya kısa zincirler halinde ürerler. Anilin boyaları ve bazik boyalarla boyanabilen Gram pozitif bakterilerdir (23, 46, 47). Stafilokoklar çeşitli bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar. Eski kültürlerinde bazı koklar çabuk renksizleşerek Gram negatif gibi görünebilmektedirler (45).

S. aureus bakterisi %10' a kadar tuz bulunan ortamlarda büyüyebilirler. Altın veya sarı renkli koloniler meydana getirirler (aureus: altın veya sarı anlamına gelir) Bu mikroorganizmalar aerobik veya anaerobik olarak (fakültatif anaerobik) ve 18° C ile 40° C arası sıcaklıkta büyüyebilirler. Karakteristik

biyokimyasal tanımlama testlerine bakıldığında katalaz pozitifler (tüm patojenik stafilokok türleri). *S. aureus*, koagülaz pozitif (*S. aureus*' u diğer *Stafilokok* türlerinden ayırt etmek için), Novobiyosine duyarlı (*S. saprophyticus*' tan ayırt etmek için) ve mannitolu fermante eder (*S. epidermidis*' ten ayırt etmek için). (34, 48). Stafilokoklar birçok karbonhidratın yanı sıra glikozda parçalarlar. Glikozun fermantasyonu sonucunda laktik asit ortaya çıkar. Ancak şekerlerden mannitolu yalnızca koagülaz pozitif stafilokoklar parçalar ve *Staphylococcus aureus*' u ayırt etmede önemli bir testtir. (49).

S. aureus bakterisi basit besiyerlerinde bile kolaylıkla üreyebilir fakat kanlı agarda daha iyi üreme özelliği gösterir (50). Besiyerlerinde oluşturdukları koloniler; yuvarlak kenarlı, opak ve hafif kabarık olmakla birlikte yaklaşık 1-4mm çapına sahip düz (S) kolonilerdir (45, 49). Genellikle krem rengi ile altın sarısı koloniler oluşturular. Kapsül içeren izolatlar mukoid koloni (M) yapabilir. *S. aureus*, kanlı agarda beta hemoliz özelliği gösterir ve uzun süreli inkübasyonlarda hemoliz daha barizdir (23, 51)

S. aureus bakterisinin koagülaz enzimi sayesinde tür ayrımı yapılabilmektedir. Plazmada bulunan protrombine etki ederek fibrin oluşturan koagülaz enzimi sayesinde *S. aureus* diğer stafilokoklardan ayrılır. İnsan veya tavşan plazması kullanılarak lamda koagülaz ya da tüpte koagülaz testleri yapılabilir. Stafilokokların yüzeyindeki bağlı koagülaz' ın (clumping faktör) tespit edilmesi için lam koagülaz testinden faydalanılmaktadır. Genellikle *S. aureus* türlerinde lam koagülaz testi pozitifdir. Serbest koagülaz içerenlerin lam koagülaz testi negatif çıkacağı için mutlaka tüp koagülaz testi yapılması gerekmektedir. *S. aureus* türü için en güvenilir tanımlama testi tüpte koagülaz testidir (19).

Stafilokoklar çok dayanıklı bakterilerdir. Çoğu bakteri 60 °C sıcaklıkta 30 dakika bekletildiklerinde ölürler ancak stafilokoklar bir saat sonra bile canlılıklarını koruyabilirler. Sporsuz olmalarına rağmen kuruluğa karşı dayanıklılıkları fazladır. Cerahat içinde kurutulduklarında haftalarca canlılıklarını korurlar. Sodyum klorür' ün %9-10 yoğunluğunda bile üremeye devam ederler. Kristal viyole ve malaşit yeşili gibi boyaların alçak konsantrasyonlarında ölürler ancak bazı dezenfektanların alışılmış konsantrasyonlarına dayanıklıdırlar. Diğer bakterilere kıyasla sulfonamid ve antibiyotik maddelere karşı dayanıklıdırlar ve

kemoterapötiklere hızla direnç kazanarak onlardan etkilenmeyen hale gelirler (45).

2.5 Hücre Yapıları ve Virulans faktörleri

Hücre duvarı; mikoplazmalar hariç diğer prokaryotların tümünde yer alan, birden fazla tabakadan oluşan, sitoplazmik zarın dışında bulunan, bakteriye şekil veren ve hücre içi osmotik basınca karşı hücreyi koruyan kompleks bir yapıdır (34, 50). Genellikle Gram pozitif bakterilerin sahip olduğu hücre duvarı, tipik bir stafilocok hücre duvarını göstermektedir (52). Elektron mikroskopuyla incelendiğinde 20-40 nm kalınlığında, homojen bir yapıdadır (53). *S. aureus*'un hücre duvarı üç temel komponentten oluşmaktadır. Bunlar: Peptidoglikan, teikoik asit ve protein-A' dır (49).

2.5.1 Peptidoglikan Tabaka

Karmaşık bir makromolekül olan peptidoglikan tabaka hücre duvarının asıl yapısını oluşturan, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde bulunan ve hücre duvarının kuru ağırlığının yaklaşık %50-60'ını oluşturan bir yapıdır. İnsan hücrelerinin aksine bakteri hücrelerinde bulunduğu için antibakteriyel ilaçların hedef noktasıdır. Bu tabaka üç yapıdan oluşmaktadır. B 1- 4 glikozid bağları ile bağlı N-asetilglukozamin (NAG) ve N-asetilmuramik asit (NAMA) alt grupları birinci tabakayı oluşturur. N-asetilmuramikasite bağlanan D ve L aminoasitlerinden oluşmuş pentapeptid zincir olan L-alanin, D-glutamik asit, lizin, D-alanin ikinci tabakayı oluşturur. Son tabakayı ise NAMA' ya bağlı olan pentapeptid yan zincirleri, pentaglisin köprüleri ile bir zincirde D-alanin ile diğer zincirdeki L-lizin arasında olacak şekilde birbirlerine çapraz bağlanan yapı oluşturur (54).

Peptidoglikan tabaka; insanda Gram negatif bakterilerin endotoksinlerine benzer şekilde aktivite göstererek, makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, komplemanın etkinleşmesine yol açar ve trombosit kümeleşmesine sebep olur. Bunun yanı sıra monositlerden interlökin-1 salınımını harekete geçirerek parçalı çekirdekli lökositlerin enfeksiyon gelişen bölgesinde toplanarak apse oluşturmaya yol açar (20).

2.5.2 Teikoik Asit

Stafilokokların hücre duvarında bulunan teikoik asit antijenik bir maddedir. (45). Teikoik asitler ribitol veya gliserol birimlerinin fosfodiester bağlar ile bağlanmaları sonucu oluşan polimerlerdir. Stafilokoklar iki tür teikoik asidi de (ribitolteikoik asit ve gliserolteikoik asit) içerir (28). Stafilokoklar konak hücreye, teikoik asidin mukozalardaki özgül reseptörleri (vitronektin, fibronektin, laminin, trombospondin, elastin, fibrinojen, sialoprotein ve kollajen) ile birleşmesi sonucu tutunur (29). Teikoik asit hücre duvarının sertliğini ve esnek olmasını da sağlar (20).

Teikoik asitler bulundukları yerlere göre membran teikoik asitleri ve hücre duvarı teikoik asitleri olmak üzere 2'ye ayrılır;

1. Hücre duvar teikoik asitleri; Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan tabakasına bağlanmıştır. Esas yapısını poliribitol fosfat (*S. aureus*) veya poligliserol fosfat (*S. epidermidis*) oluşturur.
2. Membran teikoik asitleri; sitoplazma zarının dış yüzeyinde bulunur ve duvar teikoik asitlerine benzer bir kimyasal yapıya sahip gliserol fosfat molekülleri içerir (54).

2.5.3 Protein A

Stafilokoklar kimyasal yapı ve hücre duvarı yerleşimleri birbirine benzeyen çok sayıda yüzey proteini (protein A, elastin, kollejen ve fibronektin bağlayan proteinler ve “clumping” faktör) içerir. Yüzey proteinleri, stafilokokların konak dokularda kolonizasyonunda önemlidir (20, 29). “Clumping” faktör (bağlı koagülaz) çoğu *S. aureus* izolatında bulunur ve fibrinojene bağlanarak, fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. *S. aureus*'un tanımlanmasında bu proteinin saptanması temel bir testtir (16).

S. aureus yüzeyinde peptidoglikan tabakasına bağlı olarak bulunan protein A (SpA), grup spesifik bir antijendir (45). IgG3 dışında tüm IgG ve IgA2 ile bazı IgM'lerin Fc ucuyla reaksiyona girmektedir (45, 49). Bu yol ile mikrorganizmayı fagositozdan korur. Hücre dışına salınan protein A aynı reseptörlerle birleşerek komplemanın aktivasyonunu sağlar (55).

Protein A varlığını tespit etmek amacıyla çoğunlukla ticari olarak sağlanan insan fibrinojeni ve IgG si ile kaplanmış olan lateks parçacıkları içeren bir ayıraç reaksiyon kartına damlatılır. Bir miktar stafilokok kolonisi uygulama çubuğuna alınıp karıştırılarak sonuç görülür. Aglütinasyon varlığı sonucun pozitif olduğunu gösterir (19).

2.5.4 Kapsül

S. aureus'un mukoid türlerinde, bakteriyi fagositozdan koruyan ve konak hücrelerine özellikle de kateterler gibi yabancı maddelere yapışmasını kolaylaştıran polisakkarid yapıda bir mikrokapsülü bulunur. *S. aureus* izolatlarında %70-80'i tip 5 ve tip 8 olmak üzere 11 mikrokapsül polisakkarit serotipi saptanmıştır. Toksik şok sendromu toksini üreten izolatlar tip 8 kapsül içerirken penisiline dirençli *S. aureus* izolatları tip 5 kapsül içermektedir (54, 56).

Kapsül ile ilgili yapılan çalışmalarda son dönemlerde aşı geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır. Çoklu antibiyotik direnci gelişmiş *S. aureus* izolatları üzerinde yapılan çalışmalarda aşının *S. aureus* enfeksiyonlarında etkili olacağı düşünülmektedir (57).

2.5.5 Slime Faktör

İlk kez Christensen ve ark. tarafından gösterilen slime faktör, etrafı bir matriks ile çevrili olan ve bir yüzey üzerinde çoğalabilen hücrelerden oluşan amorf kapsül yapısındadır (16, 58). İçeriğinde %40 karbonhidrat, %27 protein bulunan güçlü antijenik yapıya sahiptir (49). Mikroorganizmaların protez, endotrakeal tüp, kateter gibi yabancı maddelerin üzerinde biyofilmler oluşturmalarını kolaylaştırır. Slime faktör, nötrofillerin yıkıcı etkisini önler, lenfosit hücrelerin etkinliğini azaltır ve bakteriyi fagosit olmaktan korur. Antibakteriyel tedavilerde; slime üreten izolatlar, oluşturmayanlara göre daha dirençli olabilirler (59-61). Slime maddesini yok etmek çok zor olduğu için slime oluşturabilme yeteneğine sahip *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) zorlu enfeksiyonlara yol açabilirler. Bakterinin antibiyotiklerden etkilenebilmesi için antimikrobiyal maddelerin slime tabakaya difüze olabilmesi gerekmektedir (61, 62).

2.6 Toksinleri

S. aureus'lar enzimatik reaksiyonları ile toksik etki göstererek yada süperantijen özelliğiyle sitokin salınımını harekete geçirerek hücre yapısını ve hücre işlevlerini bozabilmektedir. Stafilokok bakterileri toksinleri sayesinde enfeksiyon olan bölgelerde de üremeye devam etmektedirler (19).

2.6.1 Alfa Toksin

Kraus ve Clairmont tarafından ilk kez 1900'de alfa toksin tanımlanmıştır. Alfa toksin *S. aureus* insan izolatının ana hemolizindir. İnsan trombosit ve makrofajları ile doku kültürleri üzerine hemolitik etkinliği bulunmaktadır. Monosit hücreleri Alfa toksine direnç gösterir (23). Alfa toksin hücre membranına çok fazla hasar verir. En yüksek hemolitik etkisi tavşanlar üzerinedir. Etki noktası konak hücre membranının hidrofobik kısımlarınadır. Bu etki sayesinde 1-2 nm çapında porlar ortaya çıkar. Kısa bir süre sonra bu porlardan potasyum (K) atılımı gerçekleşir. Kalsiyum (Ca) ve başka küçük moleküllerle de hücre şişerek parçalanır (63).

2.6.2 Beta Toksin

1935 yılında Glenney ve Stevens tarafından tanımlanmış olup stafilotoksin veya sfingomiyelinaz olarak da bilinir (23). Hemolitik etki, 37 °C sıcaklığa tabi tutulduktan sonra ve 10 °C 'de inkübasyon ile daha çok artmasından dolayı Beta toksin "sıcak-soğuk" hemolizin olarak da adlandırılır (52). Lökosit, fibroblastlar, eritrosit ve makrofaj hücrelerine etki ederek fosfolipidleri parçalarlar (19). Bunun yanı sıra Beta toksin B grubu streptokoklar ve *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) tarafından üretilen CAMP faktörle etkileşen ve *S. aureus*'un hemolizini arttıran bir etkiye sahiptir (41).

2.6.3 Gama Toksin

1938'de Smith ve Price tarafından tanımlanmıştır. Gama toksine insan, tavşan ve koyun eritrositleri duyarlı durumda iken; at ve kuş eritrositleri dirençlidir (23). Etki mekanizması bilinmemesine rağmen stafilokokların neden olduğu kemik enfeksiyonlarında kanda gama toksine karşı antikor seviyesinin yüksek bulunması, gama toksinin kemik enfeksiyonlarında etkili olduğunu düşündürmektedir (32, 45).

2.6.4 Delta Toksin

Delta toksini Williams ve Harper tarafından 1947 yılında bildirilmiştir. İmmünolojik olarak alfa ve beta toksininden farklı olan delta toksin antijenik değildir. İnsan, koyun, tavşan ve maymun eritrositlerini eritir (23). Biyolojik membranlarda deterjan benzeri etki göstererek hasar oluşmasına neden olur. Biyolojik etki alanı geniş olduğu için eritrosit, lökosit, makrofaj, lenfosit ve trombositlere zarar veren bir proteindir. Delta toksin, adenilat siklazı etkinleştirerek ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) salınmasına neden olarak kolera toksinine benzeyen bir etki gösterir. Oluşan bu etkinin toksik şok sendromu (TŞS) ve stafilokoksik besin zehirlenmelerinde görülen diyarenin oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (29). Delta toksinin moleküler ağırlığı 3 kDa olup hücre dışı bir proteindir. KNS' ların %50-70'inde, *S. aureus* türlerinin ise %97'inde delta toksin bulunur. Hücre duvarında bulunan surfaktanı parçalar ve bunun sonucunda onarılamaz bir membran hasarı oluşturur (45).

2.6.5 Lökosidin (PantonValentine Lökosidini- PVL)

S. aureus izolatları tarafından meydana getirilen lökosidinin, insan parçalı çekirdekli lökositlerin ve makrofajların üzerine eritici bir etkisi vardır. Bakterinin fagosite olmasını engelleyerek bakterinin virulansını artırır. Lökosidin toksini hücrede potasyum ve diğer iyonların geçirgenliğini değiştirerek etki gösterir (23).

Lökosidin elektroforetik olarak birbirinden ayrı olan, sinerjik etkili ve antijenik özellikte F (Fast) ve S (Slow) diye ayrılmış iki ayrı komponentden oluşur. (23, 45, 49).

2.6.6 Enterotoksinler

İlk kez 1914 yılında Barber, stafilokok mastitisi olan bir ineğin sütünün içilmesi sonucu oluşan akut gastroenterit tablosunu bildirmiş; 1930'da Dack, enterotoksin oluşturabilen stafilokok hücre sıvılarının sindirim yolu ile alınmasıyla ortaya çıkan besin zehirlenmesinden söz etmiştir (23). Enterotoksinler ısıya karşı dirençli ve polipeptit yapısındadır. 100 °C sıcaklığa 30 dakika dayanabilirler. Genellikle karbonhidrat ve protein barındıran CO₂'li ortamlarda üreyen stafilokoklar tarafından üretilir (45). *S. aureus* izolatlarının hemen hemen %50'si enterotoksin üretebilmektedir (23, 41).

İmmünolojik ve kimyasal olarak birbirinden farklı 6 tipi vardır. Bunlar; A, B, C1, C2, D ve E olarak adlandırılır. Daha önceleri enterotoksin F olarak tiplendirilen toksinin, stafilokokal TSST-1 olduğu ortaya çıkmıştır (64). B, hastane infeksiyonlarında; A ve D besin zehirlenmelerinde sık rastlanan bir toksindir. Enterotoksijenik stafilokoklar birçok besinde üreyebilirler (23). Bu besinler yendikten sonra yaklaşık 2-6 saat içinde bulantı, kusma ve ishal semptomları gözlenir. Çoğunlukla 24 saat içinde semptom ve bulgular kendiliğinden düzelebilir. Jambon, patates, yağ, süt tozu ve mayonez gibi gıdalar genel olarak enterotoksijenik stafilokok üremesine uygun ortamlardır (49).

Stafilokok enterotoksinlerinin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Mide ve bağırsaklardaki reseptörler vasıtasıyla nervus vagus ve sempatik sinirlerden kusma merkezine gönderilen uyarı yoluyla kusturucu etkileri olmaktadır. Bir stafilokok izolatu bu toksinlerden sadece birini oluşturabilceği gibi birden fazlasını da oluşturabilir (45).

2.6.7 Eksfoliatif Toksinler

Stafilokokal haşlanmış deri sendromu stafilokok bakterilerinin eksfoliatif toksinleri ile ortaya çıkan ve yenidoğanlarda ciltte yaygın büller ve soyulmayla karakterize bir tablodur (65). 5 yaş altındaki çocuklarda daha sık görülür. Yenidoğanlarda hastane salgınları şeklinde ortaya çıkabilir. Bu yaş grubundakilerin hastalığına Ritter hastalığı denir (20).

Eksfoliyatif toksin A (ETA) ve eksfoliyatif toksin B (ETB)], aynı biyolojik aktiviteye sahip olup yapısal ve immünolojik özellikleri farklılıklar göstermektedir. ETA kromozomal kökenlidir ve ısıya direnç gösterir. ETB plazmid kökenli ve ısıya duyarlıdır. ETA ve ETB toksinlerinin genel özellikleri süper antijen özelliği gösteriyor olmaları ve proteolitik (serin proteazlar) aktiviteye sahip olmalarıdır (19, 41). Her iki toksin de epidermis tabakasında stratum granulosumu meydana getiren hücrelerin intraselüler bağlarının ayrılmasına ve bu tabakanın derinin alt katmanlarından ayrılmasına sebep olur (29).

2.6.8 Toksik Şok Sendromu Toksini

S. aureus izolatları; toksik şok sendromu gelişiminde görev yapan Toksik Şok Sendromu (TŞS) toksini salgılamaktadır ve toksini hastane kaynaklı

izolatların salgıladığı düşünülmektedir (66). Toksik şok sendromunda; ateş, deri döküntüleri, kusma, diare, tansiyon düşüklüğü ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden bir tablo ortaya çıkmaktadır. Bunun yanısıra karaciğer, böbrek dokusu, kalp kası ve iskelet sistemi üzerine direkt toksik etkisi vardır (20).

Toksik şok sendromu tanımlandıktan bir süre sonra TŞS'lu hastalardan soyutlanan *S. aureus* izolatlarında ekzotoksin F ve enterotoksin C toksinleri saptanmıştır. Sonraki çalışmalarda iki toksinin aynı özellikte olduğu belirlenmiş toksik şok sendromu toksini1 olarak adlandırılmıştır (29). Menstrasyona bağlı toksik şok sendromunun %90'ından, menstrasyonla ilgili olmayan toksik şok sendromunun %50'sinden TŞST-1 sorumludur (67). Menstrasyona bağlı olmayan toksik şok sendromu vakalarının geri kalan %50'sinden enterotoksin B ve C üreten *S. aureus* sorumludur. Enterotoksin B, C ve TŞST-1 süper antijen özeliğine sahiptir (29).

Stafilokok bakterilerinin %1' i TŞST-1 salgılamaktadır. Makrofajların ürettiği IL-1' in sentezlenmesini uyarır. *S. aureus* tarafından üretilir ve toksik şok sendromuna neden olur. Genel olarak sağlıklı insanların %90' ında TŞST-1'e karşı koruyucu antikor bulunmaktadır (19).

2.7 Enzimler

2.7.1 Katalaz

Katalaz enzimini bütün stafilokoklar üretir. Katalaz enzimi, bakterilerin fagositoz ile hücre içine girdikten sonra ortaya çıkan hidrojen peroksidi (H_2O_2) parçalara ayırıp su ve oksijene dönüştürür. Stafilokokların fagositoz sonrası toksik oksijen radikallerinden korunmasını katalaz enzimi sağlar ve böylece bu bakteriler bir savunma mekanizmasına sahip olmuş olurlar (19). Katalaz enzimi varlığıyla stafilokok ve streptokoklar birbirinden ayırt edilebilmektedir. (23).

2.7.2 Koagülaz

Koagülaz enzimi ısıya direnç gösterebilen bir enzimdir (19). *S. aureus* izolatlarında serbest koagülaz ve bağlı koagülaz (clumping factor / kümeleşme faktörü) olarak bulunan hücre dışı bir proenzimdir. Serbest koagülaz, Coagulase Reacting Factor (CRF) ile tepkimeye girer ve CRF fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalize eder. Fibrinojeni doğrudan fibrine dönüştürüp stafilokokların kümeleşmesini ise bağlı koagülaz (clumpingfactor) sağlar (42).

Koagülaz enzimi taşıması bakterinin patojenitesini belirler. Bu enzime sahip stafilokoklar girdikleri organizmada koagülaz enzimi varlığıyla fibrin zırhı ile kaplanarak fagosit olmaktan korunmanın yanı sıra serumun bakterisid etkisini de önledikleri için patojen özellik kazanırlar (45). *S. aureus* bakterileri için standart belirleyici test koagülaz testidir (42).

2.7.3 Deoksiribonukleaz (DNaz)

S. aureus izolatlarının %90'ından fazlasında bulunan, ısıya dirençli, endonükleaz ve ekzonükleaz aktiviteye sahip bir enzimdir (27).

Stafilokok bakterilerinde koagülaz enziminden sonra patojeniteyi belirleyen en önemli özellik DNaz enziminin üretimidir. DNaz enzimi, DNA' yı hidrolize eder. İçeriğinde DNA bulunan besiyerine ekilen bakteri *S. aureus* ise DNaz enzimi sayesinde DNA' yı parçalayarak besiyerinde renk değişikliğine neden olur (19).

2.7.4 Lipaz

Koagülaz negatif stafilokokların (KNS) hemen hemen 1/3' ü; *S. aureus* bakterilerinin ise tümü lipaz enzimi sentezler (41, 68). Lipaz, vücudun lipid bulunan bölgelerindeki yağları parçalayarak stafilokokların yaşamasını sağlamakta ve yüzeyel dokular üzerinde fronkül ve karbonkül benzeri enfeksiyonlara sebep olmaktadır (41, 64, 68).

2.7.5 Hiyaluronidaz

Hyaluronik asit (HA), birbirini takip eden β -1,3 ve β -1,4 glikozidik bağlarla birbirine bağlanan N-asetilglukozamin ve glukuronik asitten oluşan lineer bir polisakkarittir. Doğada hiyalüronidazlar; omurgalılarda, omurgasızlarda ve bakterilerde bulunabilir. HA, omurgalılarda hücre ve dokulara homeostaz ve yapısal tümlük sağlayan hücre dışı matrislerin önemli bir komponentidir. HA' i parçalayan enzimlere hiyalüronat liyaz veya hiyalüronidaz denir (69).

Stafilokokal hiyalüronidaz aktivitesi, bir tavşan derisi enfeksiyon modelinde lezyon boyutlarını artıran bir "yayılma faktörü" olarak ilk kez 1933 yılında Duran-Reynals tarafından raporlanmış olup 1940 yılında bu yayılma faktörü Chain ve Duthie tarafından hiyalüronidaz olarak tanımlanmıştır (69).

S. aureus izolatlarının %90' ı hyalüronidaz oluşturur (23). Hyalüronidaz, hücre dışı matrislerde ve biyofilmlerde HA'yı parçalayarak bakterilerin yayılmasında görev alır (23, 41, 69). Özgül antikorları ile nötralize olabilen ve antijenik özelliğe sahip bir enzimdir (20).

2.7.6 Stafilokinaz

Stafilokinaz 136 aminoasit içeren ve 15,5 kD ağırlığında, *S. aureus*'un geç üreme fazında üretilen bir enzimdir (70). Streptokoklarda olduğu gibi stafilokoklarda da fibrinolitik bir aktivite vardır. Stafilokokların salgıladığı kinazlar plazmanın içeriğindeki plazminojeni harekete geçirerek plazmin (fibrinolizin) oluştururlar (45). Plazmin, fibrini eriterek bakterinin dokular arasında yayılmasını kolaylaştırır. Kromozomal genler tarafından kodlanabildiği gibi bazı bakterilerde faj genomunun kontrolü altında olmaktadır (64). Ayrıca stafilokinaz, kompleman C3b' yi ve IgG' yi parçalar ve buna bağlı olarak da bakteri fagositozdan korunmuş olur (70).

2.7.7 Fosfatidilinozitol – Spesifik fosfolipaz

Antibiyotiklere direnç gösterir. Bilhassa damar içi pıhtılaşma bozukluğu olan ve yetişkin tip solunum zorluğu yaşayan hastalardan elde edilen izolatlarda görülen bir enzim olarak bilinir (42).

2.7.8 Beta-laktamaz (Penisilinaz)

Klinikte ilk kullanıma giren beta laktam antibiyotik Penisilin G' dir. Beta laktam antibiyotikler hücre duvarı biyosentezini bozarak etki ederler (71). Penisilinaz enzimi, penisilin grubu antibiyotiklerdeki β -laktam halkasının hidroksil grubunu parçalayarak β -laktam grubu antibiyotiklere dirençli hale gelir ve bunun sonucunda hücre duvar sentezinde bozulma olmaz (19). Klinikte kullanıma girdiği ilk dönemlerde neredeyse tüm stafilokok izolatları penisiline duyarlı iken, bugün özellikle hastane kaynaklı izolatlarda duyarlılık oranı %5'in altına düşmüştür (66). Penisiliazın salgılanmasını sağlayan genler plazmid ve transpozonlarla aktarılır (45). B laktamazlar moleküler yapılarına ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Bu enzim için A, B, C ve D olmak üzere dört farklı moleküler sınıf tanımlanmıştır. *S. aureus* 'un β laktamazları (Grup 2a) da yer alır. Stafilokoklar Gram pozitif bakteriler içinde β laktamaz üretebilen en önemli patojenlerdir (40).

2.8 Staphylococcus aureus Epidemiyolojisi

S. aureus için insanlar doğal bir rezervuardır. Semptom olmadan yerleşme enfeksiyondan çok daha fazladır. Özellikle kutanöz bariyer bozulmuş veya hasar görmüşse doğumdan kısa bir süre sonra, perine, cilt ve nazofarenks kolonizasyonu meydana gelebilir ve sonraki dönemde tekrarlayabilir. Kolonize olmuş bir bebeğin ailesi de risk altındadır (67).

S. aureus izolatları; invaziv aygıt ve cerrahi girişimler, gibi uygulamalar sonrasında mukozaların bütünlüğünün bozulması, kanser, yoğun antibiyotik kullanımı ve diyabet gibi sebeplerle immün sistemin baskılandığı durumlarda basit lokal enfeksiyonlardan, nekrotizan pnömöni, bakteriyemi ve sepsise kadar gidebilen ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir (67, 68).

Stafilokok izolatları yaygın olarak görülür. KNS' ler insan cilt yüzeyinde mikroflora üyesi olarak yer alırken *S. aureus* derideki nemli bölgelerde geçici veya yıllarca sürebilen kolonizasyonlar yapar (67). Doğum sonrasında deri, göbek ve perinede kolonize olan *S. aureus*, ilerleyen yıllarda genellikle buruna yerleşir. Bunun dışında faringeal, aksiller, rektal ve vaginal taşıyıcılık bulunmaktadır (67). Doğurganlık çağındaki kadınların hemen hemen %10'ununda genital sistem üzerinde *S. aureus* bulunur ve menstruasyon döneminde bu oran artar. Taşıyıcılık oranlarına bakıldığında insülin enjeksiyonu yapan diabet hastalarında, HIV pozitif kişilerde, kronik cilt hastalıkları olanlarda, kronik hemodiyaliz hastalarında ve sağlık personelinde taşıyıcılık oranları normalin üstündedir (67). Stafilokokların deri ve nazofarinkste yerleşim göstermeleri yayılımını kolaylaştırarak hastane enfeksiyonlarının meydana gelmesine neden olur. Stafilokoklar, kuru ortamlara dayanıklı olup uzun süre canlı kalabilirler fakat yüksek ısı, dezenfektan maddeler ve antiseptiklere karşı duyarlıdırlar. Hasta kişilerle direkt temas yoluyla ve kontamine olmuş materyallerin kullanımı ile bulaş olmaktadır (39). Erişkin bireylerde %10 ile 50 arasında nazal taşıyıcılık görülürken, yenidoğanda %90'a varan bir artış söz konusudur. İnsanların %60'ı aralıklı olarak taşıyıcı, %20'si sürekli taşıyıcı ve %20 kadarı ise hiçbir zaman kolonize olmazlar (67).

Stafilokok enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde *S. aureus* taşıyıcısı olmanın önemi büyüktür. *S. aureus* taşıyıcılığı çoğunlukla nazal taşıyıcılık ile olmaktadır. Kişilerin burnuna yerleşen stafilokok bakterileri eller aracılığıyla

kişilerde kolonize olmakta ve enfeksiyona elverişli bir ortam varsa hayati tehlike oluşturabilecek enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Salgınlara sebep olması, çoklu direnç gelişmesi ve tedavi maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle *S. aureus*' un burundaki kolonizasyonu sorun oluşturmaktadır (67, 68). Türkiye'de hastane enfeksiyonlarının ortalama %30-38'i MRSA ile ilişkilendirilmektedir (67).

Hastane ortamı stafilocokların epidemiyolojisinde önemli bir yere sahiptir (44). Hastane ortamında sağlık çalışanlarının ellerindeki taşıyıcılık ile hastadan hastaya MRSA hızlı bir şekilde bulaşmaktadır (67). İnsanlar arasında *S. aureus* taşıma oranları sağlık çalışanları, doktor, hemşire ve hastane yatan hastalarda daha yüksektir. Buna bağlı olarak özellikle hastanede yatan hastalar ve invaziv girişim yapılan hastalar açısından ciddi bir hastane enfeksiyonu kaynağı olabilmekte, bazen de ciddi salgınlar meydana gelmektedir (67). Personelden hastalara ve hastalardan personele bulaş olması stafilocokların direnç kazanmasına yol açmaktadır. Faj tiplendirilmesi yoluyla yapılan araştırmalar hastanelerde ara ara çıkan salgınların aynı tipte olduğunu ve sağlık personelinin nazofarinkslerinde ve burun mukozalarında bulunan stafilocoklar tarafından ortaya çıktığını göstermiştir. Genellikle 80 ve 81 faj tipindeki stafilocokların bu salgınlara yol açtığı bildirilmektedir (44).

Enfeksiyonun sık görülmesi, doğada yaygın olarak bulunması ve insanların taşıyıcı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle burun ve nazofarinks kültürü ile *S. aureus* saptanan taşıyıcıların tedavileri yapılmalı, korunma yöntemleri uygulanmalı ve hijyen kurallarına uyularak doğadan bulaş önlenmelidir (67).

Sağlık personelinin burun deliklerine nazal mupirosin, bacitracin ve chlorhexidin kremlerinin sürülmesi taşıyıcıların bulaştırıcılığını engeller. El hijyenine uyulması, bulaş olan ekipmanın kapalı bir şekilde taşınıp steril edilmesi stafilocok enfeksiyonlarının yayılmasını önlemede önem taşımaktadır (44, 67).

2.9 *S. aureus* enfeksiyonları

Stafilocoklar deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının yanı sıra sepsis gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlara kadar ilerleyebilen tablolara neden olabilmektedir (72). Stafilocoklar salgıladıkları toksinler aracılığı ile yada ilişkide

bulundukları konağın biyolojik durumuna bağlı olarak çeşitli enfeksiyonlara sebep olurlar (45).

Bakterinin virülans yeteneği ve konağın genel durumu stafilocok enfeksiyonların oluşmasında etkilidir. Fagositer sisteme ait yetersizlikler *S. aureus* enfeksiyonlarının gelişmesine ortam hazırlayan faktörlerin önde gelen nedenlerindendir. İnfluenza benzeri viral kaynaklı enfeksiyonlar, hastaneye yatışlar, tanı ve tedavi amacıyla faydalanılan yabancı materyaller, *S. aureus* enfeksiyonlarının gelişmesinde sık rol oynarlar. Bunun yanı sıra diyabet hastaları, *S. aureus* enfeksiyonları açısından risk altındadır (73).

2.9.1 Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Stafilokoklar, deri ve mukozaların normal florasında bulunmaktadır. Normal florada bulunan stafilokokların veya dış kaynaklı stafilokokların bir travma sonucunda açılan giriş kapısından deri içine girmeleriyle enfeksiyon oluşur (45, 74).

Stafilokoklar; fronkül, mastit, karbonkül, impetigo gibi çok çeşitli deri enfeksiyonlarına neden olur. Stafilocok enfeksiyonlarının altta yatan sebepleri arasında deri bütünlüğünün bozulmasına neden olan egzama ve travma benzeri hastalıklar yer almaktadır (29).

Folikülit: Kıl foliküllerinde ortaya çıkan yüzeysel enfeksiyondur. Kıl kökleri üzerinde rastlanan sınırları belli, küçük, kırmızı renkli, ağrı yapan ve irin oluşturan enfeksiyonlardır (75). Lezyonlar papül veya püstül şeklinde görülür. Genellikle *S. aureus* sorumlu etkindir (76). Diğer sistemler üzerinde semptom görülmez. Ek olarak fungal enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Lokal antiseptikler tedavide yeterli olmaktadır (75, 77).

Fronkül: Genel olarak *S. aureus* ile ilişkili ortaya çıkan folikülitin ilerleyerek inflamatuvar bir nodüle dönüşmesi sonucu fronkül oluşur (76). Koltuk altı, boyun ve yüz gibi vücudun kıl dokusunun fazla olduğu bölgelerde görülmeye olasıdır. Fronkül ağrılı ve kırmızı bir nodül ile başlar ve ilerleyen safhalarda ödem oluşur. Ödem yapmış nodülün derisi ince ve parlak bir görüntüye sahiptir (66). Diğer sistemleri etkileyen bir semptom genel de görülmez. Kimi zaman hastada ateş ve halsizlik görülebilir.

Sıkça otoinokülasyon nedeniyle sarı, krem rengi iltihaplı akıntı ve içerisinde nekrotik materyal bulunan daha küçük lezyonlar gelişir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Apsenin kendiliğinden drenajı veya cerrahi olarak çıkarılmasıyla iyileşir (77).

Karbonkül: Fronkül hastalığında olduğu gibi folliküllere bağlı olarak başlar. Kızarıklık ve ağrı vardır. En sık yüz, boyun ve sırt bölgelerinde görülür. Sistemik bulgular görülmez fakat bakteriyemiye neden olabilir. Sık tekrarlayan ve tedaviye direnç gösteren karbonkül vakalarında burun taşıyıcılığı ve ailesel immüniteye bakılmalıdır (44).

Aylarca, yıllarca tekrar eden fronkül enfeksiyonlarının görülme sıklığı %2-3 olup tedavisi son derece zor bir tablo meydana getirir. Genç hastalarda süperatif lenf nodlarının bulunması durumunda bağışıklık yetmezliği, fagositik işlev bozukluğu ya da metabolizmaya bağlı hastalıklar araştırılmalıdır. Stafilokokal taşıyıcılık yönünden hastalar ve aileleri araştırılmalıdır. Tedavide oral bir antibiyotiğin yanı sıra, chlorhexidin banyosu ve burun içi anti stafilokokal pomadlar uygulanmalıdır (77).

İmpetigo: Vücudun dışı açılan bölümlerinde özellikle de yüz ve ekstremiteler üzerinde görülen yüzeysel bir enfeksiyondur. Sosyoekonomik seviyesi düşük olan ailelerde çocukluk döneminde sık gözlenir. Sıklıkla 2-5 yaş arası çocuklarda görülür. Tutulumda cinsiyet ve ırk faktörünün önemli bir etken olduğunu gösteren bir ispat yoktur. %80-90 oranında etken *S. aureus*'dur. Büllöz impetigo oluşumuna *S. aureus* izolatları neden olur. Deri yüzeyinde bulunan etken, epidermisin bütünlüğünün bozulmasıyla birlikte küçük bir sıyrıkta ya da böcek ısırıklarıyla deri içine girerek enfeksiyon oluşumuna zemin hazırlar (78). Derinin üst tabakasında görülür. Püstüller kabukludur. En sık etken stafilokoklar iken %20 kadarının etkeni *Streptococcus pyogenes* bakterisidir. Temel prensip bölgesel lenfadenopati görülmesidir. Yüksek bulaştırıcılığa sahiptir. Toplu yaşanan kreş ve okul gibi ortamlarda salgınlara neden olabilir (23). Kırmızı makül ile başlar ve eritemli bir vezikül halini alır. Zamanla vezikül yırtılır bunun sonucunda eritemli deriden 1 cm kabarıklıkta, sarı, ıslak kurut meydana gelir. Diğer sistemler üzerinde semptom görülmez. Yara izi kalmadan ve tedavi gerektirmeden iyileşebilir (73).

İyileşme tamamlandığında ciltte pigment kaybı görülür. Bulaştırıcılığı yüksek olduğu için, tedavi başlayana kadar hasta çocuk başka çocuklardan izole edilmelidir (78).

Süpüratif Hidradenit: Aksiller, perineal ve genital bölgelerde meydana gelen fronküllerdir. Ter bezlerinde oluşan iltihaplı enfeksiyondur. Genellikle etken *S. aureus*'tur (66, 73). Fazla sayıda sinüs ağzı içerir ve kendiliğinden drene olur. Dokular üzerinde hipertrofik izler bırakarak iyileşir. İltihaplı bölgeye yönelik tedavi ve fluktasyon veren lezyonun insizyonu yeterli olmaktadır. Sistemik semptomların olduğu durumlarda anti stafilokokal antibiyotikler 7-10 gün boyunca kullanılmalıdır (77).

Mastit: Doğumdan 2 ya da 3 hafta sonra emziren kadınların %1-3'ünde *S. aureus*'a bağlı mastit ortaya çıkabilir (41, 66). Ağrılı, eritemli ve kanaliküler apse şeklindedir. Sistemik semptomlar ilerleyen zamanlarda görülmeye başlar. Topikal tedavinin yanı sıra, sistemik semptomlara yönelik β -laktamazlara dirençli penisilin antibiyotiği kullanılmalıdır. Apse oluştuğu durumlarda insizyon ve cerrahi drenaj yapılmalıdır (77).

Yara Enfeksiyonları: *S. aureus*, temiz cerrahi operasyonlar sonrası %15-20 oranında yara enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. Bu sebeple temiz cerrahi işlemlerinde yara enfeksiyonlarını önleyebilmek için birinci veya ikinci kuşak sefalosorinlere profilaktik doz ile başlanmalı, 24 saati aşmayacak şekilde kullanılmalıdır (29). Cerrahi girişim sonrası iki ya da daha sonraki günlerde oluşan yara enfeksiyonlarında kesi bölgesinde ödem, eritem ve ağrı ortaya çıkar. Genellikle ateş ve hafif sistem enfeksiyonları görülür (66). Yara kenarlarında bulanık gözüken, kokusuz ve kanlı akıntı görülür. Tanı gram boyama ve kültür ile konulur. Hastanın semptomları, altta yatan hastalığın olması, yabancı cisim ya da protez kullanımına göre uygulanacak tedavi değişir. Enfeksiyon derin dokulara yayılım göstermediyse antistafilokokal bir ilaçla yara olan bölgeyi 7- 10 gün kadar pansuman yapmak yeterlidir. Antibiyotik kullanımı sistemik semptomların olmadığı durumlarda tartışmalıdır. Bazı durumlardanüksü engellemek velokalize enfeksiyonun yayılmasınınönüne geçmek için oral yolla β -laktamazlara dirençli bir penisilin (kloksasilin, dikloksasilin) kullanılabilir. Eritromisin, klaritromisin veya azitromisin antibiyotikleri penisilin alerjisi olması halinde kullanılabilir (29).

Selülit: Akut cilt enfeksiyonudur. Derin doku tutulumu erizipele göre daha fazladır. Subkütan doku tutulumunun olması erizipelden ayırır. Kızarıklık, ısı artışı, çabuk yayılan ödem, bazen de lokal lenf nodlarının ve lenf kanallarının inflamasyonu ile karakterizedir. Derinin portakal kabuğu görüntüsünde olması yüzeysel cilt ödeminden kaynaklanmaktadır. Enfekte cilt yüzeyinde peteşi, ekimoz, vezikül, bül ve kütanöz hemoraji gelişebilir. Orta düzeyde sistemik bulgular gözlenir. Temiz sıvı içeren vezikül ve büller vardır (79).

Yaygın Piyodermi: *S. aureus*' a bağlı gelişen bölgesel cilt enfeksiyonları dokulara yayılarak, lenfanjit, lenfadenit, selülit ya da nekrotizan fasit oluştururlar (66, 77). Oluşan enfeksiyonlarda etken doğru saptanmalı, stafilokok ya da A grubu streptokoklardan hangisi sebep ise ona yönelik antibiyotik seçilmelidir. Yara yeri bakımının stafilokokların yol açtığı enfeksiyonlarda önemi büyüktür. Enfeksiyonun olduğu bölge kıllardan arındırılmalı, antiseptik madde ile temizlenmeli, yaranın üzeri steril gazlı bezle kapatılmalıdır. Pansumanda kullanılan materyaller yüksek bulaştırıcılık içerir. Pansuman yapıldıktan sonra eller yıkanmalıdır. Palpe edildiğinde dalgalanma göstren lezyon var ise cerrahi insizyon ve drenaj işlemleri yapılmalıdır. Piyodermili hastalarda lokalize deri enfeksiyonlarında kullanılan dozlarının iki katı β laktamazlara dirençli bir penisilin (kloksasilin, dikloksasilin) kullanılmalıdır. Hastanın penisilin alerjisi varsa eritromisin, klaritromisin veya azitromisin, oral ya da parenteral yolla uygulanmalıdır (77).

2.9.2 Toksinlere Bağlı Çıkan Enfeksiyonlar

a) Haşlanmış Deri Sendromu

Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu (SHDS); İlk kez 1878 yılında RitterVon Rittershain tarafından belirlendiği için Ritter hastalığı olarak da anılır. Çocukluk döneminde görülen çoğunlukla *S. aureus* izolatlarına bağlı olarak ortaya çıkan en sık görülen bakteriyel deri hastalıklarındandır. *S. aureus*' un eksfoliyatif toksinleri haşlanmış deri sendromuna neden olmaktadır. Ağız kenarlarında eritem ile aniden başlayan semptomlar ilerleyen süre içinde vücuda yayılır (80). Farklı genlerle kodlanan iki farklı eksfoliyatif toksin (Kromozomlarda ET-A ve plazmidde ET-B) mevcuttur. Toksijenik izolatlar bunlardan birisini veya ikisini birlikte salgırlar (81). Epidermis tabakasında ayrılmayla ve büyük büller

oluşmasıyla karakterize bir görüntü oluşturur. Çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda görülür ancak nadiren de olsa yetişkinlerde de rastlanmaktadır. Yenidoğanlar arasında, epidemilere yol açabilir. Genel olarak semptomsuz ya da hafif seyirli omfalitle birlikte görülür (77).

Enfekte olan bölgeden salgılanan toksin, tüm vücuda yayılır. 1-2 gün içinde vücut genelinde büller, blisterler ve yaygın eritem meydana gelir. Sağlam gibi gözüken derinin sürtünmeyle soyulması durumu Nikolsky bulgusu olarak adlandırılır ve tanı da önemli bir yer tutar. B-laktamazlara dirençli β -laktam antibiyotikler tedavi sürecinde kullanılır. Sıvı-elektrolit dengesinin düzeltilmesi ve deri bakımının yapılması tamamlayıcı tedavi olarak kullanılır. İyileşme skar kalmadan gerçekleşir (77).

b) Toksik Şok Sendromu

Todd ve arkadaşları ilk kez 1978’de mukozalarda toksin üretebilen *S. aureus* izolatının elde edilmesiyle birlikte toksik şok sendromu bildirilmiştir (82). *S. aureus*’ un eksfoliatif toksini haşlanmış deri sendromuna yol açarken toksik şok sendromu toksin -1 (TŞST-1) ve diğer enterotoksinler Toksik Şok Sendromuna (TŞS) yol açmaktadır. Stafilokoksik TŞS 1980 yılında menstruasyon döneminde tampon kullanımına bağlı vakalar nedeniyle daha çok dikkat çekmiştir. İçeriğinde poliakrilat bulunan tamponların kullanımının kaldırılmasıyla birlikte stafilokoksik TŞS insidansı azalmıştır ancak tampon kullanımı halen risk faktörüdür. Aynı tamponun sürekli ve menstruasyonun tüm günlerinde kullanılması risk oluşturmaya devam etmektedir. Menstrual TŞS’ da, olguların %98 gibi büyük bir kısmının vajinal kültürlerinde *S. aureus* tespit edilmiştir. *S. aureus* salgıladığı TŞST-1 ile toksik şok sendromu olgularının %75’ ini, enterotoksin-B veya enterotoksin-C ile %25’ ini oluşturmaktadır (29). Stafilokoksik TŞS vakalarının hemen hemen yarısını menstruasyon dışı olgular oluşturur. Riski artıran durumların başında ameliyatlar ve doğum sonrası yara enfeksiyonları, septorinoplasti, sinüzit, osteomyelit, eklem iltihapları, yanıklar, kütanöz ve subkütanöz lezyonlar gelmektedir. Stafilokoksik TŞS’ da cinsiyet dağılımı vajinal ve postpartum durumların dışında eşittir (83).

Hücre zarlarını zedeleyerek ve birtakım sitokinler [özellikle tümör nekroz faktör (TNF)] salgılayarak toksin direkt etkisini gösterir. Hastanın klinik

tablosunda güneş yanığı benzeri yaygın bir deri döküntüsü, gözlerde iltihaplanma, mukozal hiperemi, diyare ve konfüzyon görülür. Tansiyon düşüklüğü ve şok tablosu meydana gelir. Böbrek yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), trombositopeni ve hepatoselüler bozukluk tespit edilebilir. Destekleyici tedavi uygulanması önem taşır (81).

Sıvı elektrolit dengesi düzeltilmelidir. Tampon varsa uzaklaştırılmalı, vajinal inceleme yapılmalı ve kültür alınmalıdır (41). Antistafilokokal antibiyotik ile kolonizasyon ve fokal enfeksiyon odakları tedavi altına alınmalıdır (81).

B-laktamazlara dirençli bir penisilin (oksasilin ya da nafsilin) 8-10 gün kullanılmalıdır. B-laktam grubu antibiyotiklerin TŞST-1 salınımına neden olduğu görüşlerine dayanarak makrolidler tedavide alternatif olarak kullanılabilir. İntravenöz Ig'ler ağır vakaların tedavisinde kullanılabilir. Gerekli olduğu durumlarda cerrahi debriman yapılabilir ya da yabancı cisimler uzaklaştırılabilir (29).

c) Stafilokokal Besin Zehirlenmesi

Bakteri kaynaklı besin zehirlenmelerinin dünya genelinde en sık rastlanılan etkeni stafilokoklardır. Stafilokokal besin zehirlenmelerine *S. aureus* tarafından salgılanan enterotoksinler yol açar. Genellikle salgınlar yapar. Enterotoksin D ve enterotoksin A klinik tablo oluşturur (81). Besin zehirlenmesinin sebebi *S. aureus* toksini ile kirlenmiş yiyeceklerin tüketilmesidir. Stafilokok toksinleri yaklaşık %30 oran ile gıda zehirlenmelerinin en sık nedenidir. Zehirlenmeye sebep olan yiyecekler arasında özellikle sütlu tatlılar, dondurmalar, konserveler, patates salataları ve etli yiyecekler bulunmaktadır (77). Toksin ile kontamine olmuş gıdaların tadı ve görüntüsü bozuktur. Toksinlerin ısıya dirençli olması nedeniyle besinlerin ısıtılması toksinlerin elimine edilmesini sağlamaz. (19). Ateş nadiren gözlenir ve 12-24 saat içinde kendiliğinden geçer (81). Bunun yanı sıra akut sekresyon artışı, karın ağrısı, bulantı ve kusma görülür. Tedavide esas olan sıvı elektrolit desteği olup antibiyotik gerektirmez (19).

2.9.3 Stafilokokların Yayılımı ile Ortaya Çıkan Enfeksiyonlar

S. aureus bakterisi 12 yaşın altındaki çocuklarda karşılaşılan osteomyelitlerin en yaygın sebebidir. Bu bakteri, çocuk hastalarda kan yolu ile

kemiklere kadar invaze olur ve uzun kemiklerin metafiz kısmını tutar. Yetişkin hastalarda sıklıkla bir travma veya penetrasyon sonucunda yara yerine bakterinin inokulasyonu ile enfeksiyon gelişebilmektedir. Vertabral tutulum sık karşılaşılan bir durumdur. Ortopedi ameliyatı sonrasında doğrudan inokülasyon ile osteomyelitlere sıklıkla rastlanır. Ciddi derecede vertebra ağrısı gözlemlenir. Tedavinin gecikmesi sonucunda kronikleşme ve yıllarca irinli akıntı görülür (19).

Stafilokoklar en sık akut sinüzit ve nazofaranjite sebep olurlar. Bunun yanı sıra septik emboli, lobar ve interstisyel pnömoninin de nedenidir. Stafilocokal pnömonide apse oluşumu gözlenir. Ampiyem sıvısı, akciğer iğne biyopsisi meteryali ve kan kültürü bakteriyi izole etmek için kullanılan hasta örnekleridir (49).

2.9.4 Üriner Sistem Enfeksiyonları

S. aureus kana karışarak böbrek korteksine yerleşip kortikal apse veya karbonkül oluşturmasıyla ve sürekli üriner katateri olan hastalarda asendan yolla üriner sistem enfeksiyonuna neden olabilir (66).

2.9.5 Bakteriyemi ve Endokardit

Stafilokoklara bağlı gelişen bakteriyemiler toplum kaynaklı ya da hastane kaynaklı olabilmektedir. Özellikle hastane kaynaklı bakteriyemilerde mortalite oranı %80' lerin üzerine çıkabilmektedir (77).

S. aureus kaynaklı bakteriyemiler çoğu zaman lokal bir enfeksiyon bölgesinden gelişen sekonder enfeksiyonlar şeklindedir. Lokal enfeksiyon odakları; intravasküler (intravenöz kataterler, intravenöz ilaç kullananlar) ve ektravasküler (selülit, osteomyelit, pnömoni vs.) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Septisemili vakaların 1/3' ünde odak saptanamamaktadır. Hastalarda şiddetli titreme ile yüksek ateş, eklem ağrıları, plöritik göğüs ağrısı ve bazen de obtundasyona varan bilinç bozuklukları gözlemlenir (81). Hastanede yatan hastalarda genelde katater vardır. Kültür alımı katater uzaklaştırıldıktan sonra yapılmalıdır (29).

S. aureus'ların etken olduğu endokarditte mitral kapak tutulumu aort tutulumuna göre daha sık görülür ancak karşılaştırıldığında aort tutulumunda prognoz daha kötüdür. Endokardit semptomları arasında kalpte üfürümler,

perikardit, yüksek ateş, yaygın metastatik enfeksiyonlar ve emboliler, miyokardiyal apse, mikotik anevrizmalar, bilinç bozuklukları, akut bakteriyel menenjit ve kalp yetmezliği sayılabilir. Metastatik yayılımın fazla olmasına bağlı olarak sol kalp endokarditlerinde mortalite oranı artmaktadır (40). Akut endokardit sonrası hızla kalp yetmezliği gelişir (56).

2.9.6 Menenjit

Santral sinir sistemine (SSS) tanı amacıyla gerçekleştirilen bir girişim ya da cerrahi bir işlem sonucunda *S. aureus* menenjit etkeni olabilir. Diabetes mellitus, intravenöz ilaç alışkanlığı, malign hastalıklar, alkolizm, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlar stafilocoklara bağlı menenjit ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilirler. Enfektif endokardit, pnömoni ve osteomyelit esnasında ortaya çıkan bakteriyemiler çok nadir de olsa menenjite sebep olabilir (81). Toplum kaynaklı menenjitlerin %2.4'ü *S. aureus*' a bağlı olmakla birlikte mortalite oranı %43'tür. Vakaların %57'de endokardit görülür (65). Altta yatan hastalığın tedavisiyle birlikte 4 hafta süre ile parenteral antistafilokokal antibiyotikler kullanılır (81).

2.9.7 Pulmoner Enfeksiyonlar

Nazofarenjit ve akut sinüzit etkeni olarak stafilocoklarla sık karşılaşılmaktadır (23). Stafilocokların kan yoluyla ya da solunum yolundan aspirasyonla akciğerlere yerleşmesi sonucu görülür. Yaşlılarda üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı sekonder olarak gelişirken, çocuklarda sıklıkla kan yoluyla primer olarak ortaya çıkar (20).

Pnömoni ve Ampiyem

Etkenin *S. aureus* olduğu pnömoniler sıklıkla virüslere bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle influenza)' dan sonra ortaya çıkar (81). Entübasyon veya aspirasyona bağlı olarak ortaya çıkan hastane kaynaklı *S. aureus* pnömonisi %10 oranında ampiyem oluşmasına neden olur. Hastalarda *S. aureus* pnömonisine zemin hazırlayacak faktörlerin olması, tipik pnömoni (pnömokokal pnömoni) tedavisine cevap alınamaması, akciğer grafisinde yama benzeri infiltrasyon görülmesi veya ampiyem durumunda *S. aureus* pnömonisi düşünülmelidir (77). Damar içi ilaç bağımlılığı olan kişilerde ve hemodiyaliz hastalarında görülen venöz sisteme bağlı enfeksiyonlar veya kalp kapakçığı bozukluklarına bağlı

olarak meydana gelen septik emboliler de hematojen *S. aureus* pnömonisine sebep olur. Septik emboli sonrasında görülen *S. aureus* pnömonilerinde akciğer grafilerinde, fazla sayıda birbirinden farklı ve küçük nodüler infiltrasyonlar tespit edilir ve bir kısmı hızla kaviteleşme gösterebilir (29). Etken kan, balgam ve ampiyem kültürleri yapılarak tanısı konur. MRSA dışındaki üremelerde β -laktamazlara dirençli penisilinler kullanılarak 2 haftalık bir tedavi planlanır (29).

S. aureus pnömonisi veya apsesine bağlı sekonder enfeksiyon olarak plevral ampiyemin ortaya çıkabilir. Göğüs ağrısı, ateş, dispne, taşikardi ve plevral efüzyon gibi belitiler gözlenir. Plevral sıvının bakteriyolojik incelenmesi ile tanı konulur. *S. aureus* ampiyemlerinde plevra sıvısı bulanık, pürülan ve kokusuzdur. Mikroskopik bakıda bol polimorfonükleer lökositler (PNL) ve Gram pozitif koklar görülür. Bunların dışında akciğer grafisi, tomografi ve ultrasonografi tanıda kullanılabilir (77).

2.9.8 Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Osteomyelit: En sık kandan ve fırsatçı Gram pozitif stafilokoklardan kaynaklanmasına rağmen farklı patojenlerde etken olabilir. Osteomyelit gelişmesine neden olan birçok faktör vardır; yaş, diyabet, damar içi ilaç kullanımı, cerrahi implantlar, periferik vasküler hastalıklar ve immün sistem yetmezliği bunlardan bazılarıdır. Stafilokokların kemiğe invazyonundan sonra kolonizasyonun ilk basamağı birincil tutunmadır. Stafilokoklar, kolonize olduktan sonra biyofilm üreterek enfeksiyonu kalıcı hale getirebilirler. Bunun yanı sıra stafilokokların, konak üzerinde yayılımı kolaylaştıran, yeni kolonizasyonlara sebep olabilen ve tekrarlayan enfeksiyonlara zemin hazırlayan toksinleri bulunmaktadır (26).

Akut osteomyelitlerde sıklıkla karşılaşılan etken *S. aureus*'dur (77). Cerrahi sonrası komplikasyonu olarak veya penetran yaralanmalar ile direkt inokülasyon yoluyla osteomyelit gelişebilmektedir (81). Hematojen yayılım sonucu ortaya çıkan osteomyelit yaygın olarak çocuklarda görülür. Çocuklarda ve infantlarda karşılaşılan osteomyelitler sıklıkla uzun kemiklerin metafiz kısmında tutulum gösterir. Yenidoğanlarda genellikle omfalit, büyük yaşlardaki bebek ve çocuklarda ise sıklıkla minör cilt lezyonları (folikülit gibi) ya da mukozal kolonizasyonlar bakteriyemiye yol açar. Akut klinik tabloda aniden ortaya çıkan

ateş, titreme bulguları görülür. Çocuklarda görülen klinik tablonun aksine yetişkinlerde subakut bir tablo ile seyreder. *S. aureus* bakteriyemisi yetişkin hastalarda sıklıkla vertebra osteomyelitine sebep olur ve nadir olarak uzun kemikleri tutar (77).

Staphylococcus aureus'lara bağlı osteomiyelit tedavisinde β -laktamazlara dirençli semisentetik penisilin, vankomisin (penisilin alerjisi ya da MRSA varlığında) ya da teikoplanin antibiyotikleri dört hafta kullanılmalıdır. Bunların yanı sıra birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ve klindamisin tedavide kullanılabilir. Tedavi başlanmasına rağmen apse varlığı durumunda cerrahi girişim yapılabilir (77).

Septik artritler: Septik artritlerin tüm yaş gruplarında en çok karşılaşılan etkeni *S. aureus*'tur (41). Diz, kalça, dirsek, omuz ve interfalangeal eklemlerde sıkça görülür. En önemli risk faktörü enfeksiyona zemin hazırlayan kronik bir eklem hastalığının (romatoid artrit, osteoartrit) varlığıdır. (81). Ateşin yanı sıra şiddetli ağrının eşlik ettiği artritli hastalarda acilen eklem sıvısı incelenmelidir. Tutulan eklem bölgesinde şişlik, ısı artışı ve ağrı görülür. Bol sayıda ekstraselüler gram pozitif kok ve >50000 lökosit/mm³ içeren eklem sıvısı bulanıktır (77).

Septik bursit: *S. aureus* %90 oranında etkindir. Etkilenen bölge genellikle dirsek ve diz eklemleridir. Eklem hareketlerinde zorlanma görülmez. Etkilenen eklem yüzeyindeki deri sıcak, ödemli ve parlak görünümündedir. Tedavide antistafilokokal antibiyotikler kullanılır. Tekrarlayan olgularda antibiyotik tedavisine yanıt alınamadığı durumlarda cerrahi yöntemlere başvurulur (77).

2.10 Antibiyotik Direnci

İlk antibiyotik 1929 yılında Sir Alexander Fleming tarafından, *Penicillium* küfü ile kontamine olmuş besiyerinde stafilokokların üremesinin baskılandığının gözlenmesiyle keşfedilmiştir. İkinci Dünya Savaşı esnasında savaşa bağlı oluşan yaraların bakteriyel enfeksiyonlarının, pnömoni ve sepsis benzeri sistemik enfeksiyonların tedavilerinde kullanılarak mortalite oranı azaltılmıştır. Penisilin kullanılmaya başladıktan sonraki 40 yıl içinde 20 antibiyotik sınıfı keşfedilmiştir ve 1980 yılı itibariyle antibiyotiklerin keşfi azalmaya başlamıştır (84).

Bir bakterinin antimikrobiyal bir ajanın bakterisid veya bakteriyostatik etkilerine karşı koyabilme yeteneğine direnç denir. Bakteriler olumsuz çevre şartlarında yaşamlarını devam ettirebilmek için bir savunma sistemi olarak direnç geliştirebilirler. Bunun yanı sıra gereksiz ve uygun olmayan şekilde antibiyotik kullanılması da bakterilerin direnç geliştirmesine neden olmaktadır. Dünya genelinde bir taraftan hızla yeni ilaçlar geliştirilmekte iken, öte yandan geliştirilen ilaçlara mikroorganizmalar tarafından hızla direnç oluşan enfeksiyonlar bildirilmektedir (85).

2.10.1 Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Hücre Duvarı Sentez İnhibitörleri

Beta Laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları) bakterilerin hücre duvarında bulunan ve peptidoglikan sentezinde kullanılan transpeptidaz ve karbokispeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdurarak bakterisidal etki gösterirler (86).

Penisilin G

Doğal penisilinler grubunda yer alırlar. Penisilinlerin tümünün temel yapısı 6- aminopenisilink asitten meydana gelir (40). β -laktamaz enzimi ihtiva etmeyen Gram pozitif kok ve basiller, anaerob bakteriler, Neisseria türleri, Haemophilus türleri ve *Pasteurella multocida* gibi Gram negatif bakterilerle Treponema ve Leptospira gibi spiroketler üzerinde etki gösterirler. Stafilokokların %90'ı penisilnaz enzimi üretebildiklerinden, stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır (87).

Oksasilin

Metisilin, nafsilin, kloksasilin ve flukloksasilin gibi penisilinaza direnç gösteren antibiyotikler bu grupta yer alır. Oksasilin duyarlılığından stafilokokların metisilin direnç durumlarını değerlendirebilmek için faydalanılabilir. Metisiline duyarlı stafilokoklar ve streptokokların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (88).

Amoksisilin /Klavulanik Asit

Aminopenisilinler grubundaki amoksisilin ve β -laktamaz inhibitörü olan klavulanik asitin birleşiminden oluşur. β -laktamazlarla parçalanmaya engel olmak için β -laktam antibiyotikler, β -laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılırlar (89). Klavulanik asit, penisilinleri parçalayabilen enzimlerin substratlarının ortadan kaldırılmasında oldukça etkilidir (89). Kombinasyon ilk aşamada enzimin aktif bölgesine bağlanıp β -laktamazın tesiriyle inaktivatöre dönüştüğü için "intihar inhibitörü" olarak adlandırılır (90). Amoksisilin antibiyotiğine klavulanik asit eklenmesiyle oluşturulan bu birleşim β -laktamaz üreten *S. aureus*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*, *Bacteroides spp.*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.* Ve *Enterobacteriaceae* türlerine karşı etkili olmaktadır (90).

Ampisilin-Sulbaktam

β -laktamaz etkisini ortadan kaldırmak için sulbaktam ile kombine olarak kullanılan ampisilin, amoksisilin ile beraber aminopenisilinler grubunda yer alır (91). Ampisilin antibiyotiği kendi başına streptokok, enterokok, *Listeria* ve *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* ve *Shigella*'nın β -laktamaz negatif izolatlarının geneline karşı etkilidir. Sulbaktam ile birleşimi halinde, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella* ve anaeroblar dahil birçok β -laktamaz enzimi üreten bakteriye karşı etkindir. Bunun yanı sıra sulbaktam β -laktamaz üreten MRSA izolatları için ampisilin MİK değerini düşürdüğü saptanmıştır (90).

Sefoksitin

1960'lı yıllarda klinik kullanım için tanıtılan geniş spektrumlu β -laktam grubu içinde yer alır. Biyoyararlanım profilleri yüksektir ve düşük ilaç düzeyine bağlı toksik etkileri nedeniyle bakterisid etkiye sahiptir (91). Sefalosporinlerin ikinci kuşağında bulunan sefamisinlerin bir üyesi olan sefoksitin β -laktam halkası içerir (87). Stafilokoklardan üretilen penisilinazlara duyarlılığı azaltması penisilinlerden farklılığı olarak bilinir (40). Gram pozitif bakteriler üzerinde 2. kuşak sefolosporinlerin etkinliği 1. kuşak sefolosporinlere yakındır ve Gram negatifler bakteriler üzerindeki etkinlikleri daha fazladır (87). β -laktamazlara

dayanıklı olmaları etki spektrumlarının daha geniş olmasında etkilidir. Gram pozitif ve Gram negatif kok şeklindeki bakterilere, *S. aureus*, *S. pyogenes* ve *S. pneumoniae*'ye karşı efektiftir (40).

Vankomisin

1950' li yıllarda *Streptomyces orientalis*' ten ayrılan ve 1958 yılında klinikte kullanılmaya başlanan etki spektrumu dar ilk glikopeptid antibiyotik vankomisindir. Yaygın penisilin direnci nedeniyle stafilokokların ve diğer Gram pozitif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır (91). Vankomisin, bakteride peptid yan zincirin ucundaki amino açıl D-alanil-D-alanil' e yüksek afiniteli bağlanarak bakterisid etki gösterir (40). Vankomisin, antibiyotiklere bağlı psödomembranöz kolit, stafilokokların yol açtığı enterokolit, bakteriyel endokardit ve sepsis olmak üzere metisiline dirençli *S. aureus*' a (MRSA) bağlı enfeksiyonlar üzerinde etkilidir (92).

Teikoplanin

Teikoplanin yapısında bulunan yağ asitleri nedeniyle vankomisine görece lipofilik özellikte olan bir antibiyotiktir. 1984 yılında Avrupa' da klinik kullanıma sunulmuştur (91, 93). Peptidoglikan tabakanın amino açıl D-alanil- D-alanilin uç kısmına bağlanmasıyla zincirin uzaması önlenir ve hücre duvarı sentezi bozulur. Teikoplanin lipid dış membranından geçemeyecek büyük molekül yapısı nedeniyle Gram negatif bakterilere etkisizdir (87). MRSA ve *S. epidermidis* gibi Gram pozitif bakterilerin yol açtığı osteomyelit, yumuşak doku enfeksiyonu, sepsis, endokardit ve pnömoni gibi durumlarda kullanılabilir. Tedavide eşit başarı şansı olması, günde tek doz uygulanabilmesi ve vankomisine nazaran yan etkilerinin az olması teikoplaninin avantajları arasındadır (94).

Fosfomisin

İlk kez 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces* türlerinin kültürlerden elde edilen fosfomisin, fosfonik asit derivativesidir (95). Bakterisidal etkisini hücre duvarı sentezinde kullanılan Mur A enzimine bağlanarak gösterir. Bunun yanında, üropatojenitede büyük rolü olan bakteri fimbriyalarının sentez ve hareket yeteneğini de azaltır (86). Fosfomisin, *E. coli* gibi Gram negatif bakterilerin birçoğuna, MRSA'ya, glikopeptidlere duyarlı veya dirençli enterokoklar gibi

Gram pozitif bakterilere ve çok sayıda antibiyotiğe direnç gösteren Enterobacter, Klebsiella, Citrobacter, Proteus, Salmonella cinsleri üzerinde hızlı bakterisidal etkinliğe sahiptir (95).

Protein Sentez İnhibitörleri

Eritromisin

Eritromisin makrolid grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir ve ilk kez 1952’ de *Streptomyces erytreus*’ tan elde edilmiştir. Makrolid grubu antibiyotikler bakteriyostatik özellik taşıyan ve bakteriyel protein sentezini geri dönüşümlü bir şekilde baskılayan bir antibiyotik grubudur (96). Bakteri ribozomlarının 50S alt ünitesinin 23S rRNA birimine bağlanarak peptidil-tRNA translokasyonunu engelleyerek peptid zincirinin uzamasını durdururlar (40, 96). Eritromisin birçok Campylobacter, Chlamydia, Mycoplasma, Legionella, Gram pozitif koklar (MSSA, penisiline duyarlı *S. pneumoniae*, *S. viridans*) ve bazı Gram negatif organizma türlerine karşı etkilidir (40).

Klindamisin

Linkozamidler grubunun üyesi olan klindamisin 1962’de *Streptomyces lincolnensis*’ ten elde edilen linkomisinin yarı sentetik türevidir (97). Linkozamidler bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanıp peptidiltransferaz reaksiyonunu baskılayarak protein sentezini engeller (98). Klindamisin; anaerob bakterilere, Gram pozitif kokların birçoğuna (MSSA, metisilin duyarlı *S.epidermidis*, *S.agalactiae*) ve bazı protozoonlara karşı etkinlik gösterir (97).

Tetrasiklin

Tetrasiklinler, naftasen karboksamid bileşiğinden ortaya çıkan antibiyotiklerdir. Etki süresi kısa olan tetrasiklinlerdendir (40). Hücre içine girdikten hemen sonra reversibl olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanırlar. Bağlanma sonucunda aminoasil tRNA, RNA-ribozom kompleksine bağlanamaz. Bunun yanı sıra bakterilerin üremesi durdurularak protein sentezi bloke edilir. Ayrıca tetrasiklin sitoplazmik zarın yapısını değiştirerek nükleotidlerin ve diğer komponentlerin hücre dışına çıkmasına sebep olur (99). Tetrasiklinler, bakteriyostatik etkiye sahip, geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Birçok aerob

Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda kullanılırlar. Bunun yanı sıra hastalık yapan atipik mikroorganizmalara karşı da etki gösterir; Riketsiya, *Borrelia spp.*, *Coxiella burnetti*, *Treponema spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Plasmodium spp.* ve *Entamoeba histolytica* gibi. Fungus ve virüslara karşı etkinlikleri azdır (100).

Gentamisin

Aminoglikozid grubu içinde yer alan gentamisin protein sentezini etkileyerek bakterisidal etki gösterir (40). Aminoglikozid grubu antibiyotikler bakterilerin ribozomunun 30S alt birimine geri döndürülemez olarak bağlanıp protein sentezini inhibe ederler. *S. aureus* ve *S. epidermidis* gibi Gram pozitif koklar aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlıdır. Gentamisin, Gram negatif bakterilerin dışında; *H. influenza*, *Moraxella catarrhalis* ve *Shigella* türlerine karşı etkilidir (97).

Nitrofurantoin

Sentetik bir nitrofuran türevi olan nitrofurantoin, 1953 yılında klinik kullanıma girmiştir (40). DNA ve RNA' nın sentezlenmesinde, karbonhidrat metabolizmasında görev alan ve diğerk metabolik işlevleri olan bakteriyel enzimleri inhibe eder. Nitrofurantoina karşı direnç gelişimi güçtür çünkü birçok yol üzerine etki etmektedir. Üropatojen bakterileri de içeren Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere etkisi vardır (86). Nitrofurantoin, geniş spektrumlu bir bakterisit antibiyotiktir. *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* ve *S. aureus*' un etken olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) tedavide etkin olarak kullanılır (40).

Linezolid

Sentetik bir antimikrobiyal ajan olan linezolid, oksazolidinon grubunda yer alır. Bakteriyostatik etkisini protein sentezinin ilk aşamasında gösterir. 50S ribozomal alt ünitesinin 23S rRNA' sına bağlanıp 30S başlama bileşiiyle birleşir ve 70S başlama kompleksinin oluşamamasına yol açar (10). Protein sentezini inhibe eden diğerk antibiyotiklerle çapraz direnç oluşturmamasının nedeni etki mekanizmasının farklılığından kaynaklanır. VRE, MRSA, VISA ve VRSA dahil olmak üzere gram-pozitif koklar üzerinde etkilidir (10). *S. aureus*, koagülaz

negatif stafilokoklar ve enterokoklar üzerinde bakteriyostatik, bazı streptokok ve pnömokok izolatlarına, *Bacteroides fragilis* ve *C. perfringens*'e ise bakterisidal etki gösterir (101).

Mupirosin

Pseudomonas fluorescens' ten fermente edilen Mupirosin (Pseudomonik asit A) dünyada 1985 yılında, ülkemizde ise 1991' de kullanılmaya başlamıştır (102). Etki mekanizması izolösil-tRNA sentetaza bağlanmak suretiyle protein sentezini bozarak bakteriyostatik şekilde gerçekleştirmektedir. Yüzeyel stafilokok enfeksiyonlarında ve burun taşıyıcılığının tedavisinde yerel olarak mupirosin kullanılabilir (40).

Fusidik Asit

Steroid benzeri bir yapıya sahip olan fusidik asit fusidan sınıfından bir antibiyotik olup *Fusidium coccineum* mantarından elde edilmektedir. Avrupa' da 1962' de ülkemizde ise 1998' de klinik kullanıma girmiştir. Ribozomlara bağlanma göstermeksizin, etkisi bakterinin protein sentez mekanizmaları üzerinedir. Oral yoldan kullanılabilmesi glikopeptid grubu antibiyotiklere üstünlük sağlar ve MRSA izolatları üzerine etkili olması bunun yanı sıra ucuz maliyeti nedeniyle alternatif bir antibiyotiktir (103). Tek başına kullanıldığında yüksek oranda direnç geliştirdiğinden osteomyelit, endokardit benzeri ciddi enfeksiyonların tedavisinde başka antistafilokoksik antibiyotiklerle birlikte kullanılması gerekmektedir (103).

Tigesiklin

Tigesiklin yeni geliştirilen bir antibiyotik olup glisilsiklin grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir. Yapı itibarıyla minosiklinin yarı sentetik bir türevidir. 30S ribozomal alt ünitesine bağlanıp, ribozom üzerinde bulunan A bölgesine aminoasıl tRNA' nın bağlanamamasına neden olur. Bakterilerin üremesini durdurucu bir etkiye sahip olup zamana bağılı olarak etkisini gösterir. Eflüks pompasıyla dış ortama atılımı daha düşük düzeydedir. Bunun nedeni ise Tert-butil-glisilamido grubunun eklenmesiyle birlikte minosiklin ve tetrasiklinlere göre ribozoma daha sıkı bağlanmasından kaynaklanır. Böylece tetrasikline direnç gösteren izolatlar üzerinde daha kuvvetli bir etkisi vardır (10). Gram pozitif ve

Gram negatif bakteriler, atipik bakteriler, anaeroplara, MRSA, penisilin direnci olan *S. pneumoniae*, VRE, genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi direçli bakteriler dahil birçok bakteri üzerinde etki gösterirler (40).

Nükleik Asit Sentezini İnhibe Edenler

Siprofloksasin

Siprofloksasin; florlanmış kinolonlar, 4- kinolonlar, kinolon karboksilik asitler diye bilinen 1987 yılında kullanıma giren 2. kuşak bir kinolondur. Diğer kinolonlar da olduğu gibi topoizomerazlar üzerine etki ederek DNA sentezini baskırlar. Bakterisidal etki gösterirler. Etki spektrumunu oldukça geniş bir antibiyotik olan siprofloksasin MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde de etkilidir. Gram negatif bakteriler, gonokok, birçok Gram pozitif kok, mikobakteriler ve atipik pnömoni etkenlerine (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) karşı da etkilidir (97).

Levofloksasin

Levofloksasin, siprofloksasin ile birlikte florokinolonlar grubunun üyesidir. Florokinolonlar, topoizomerazlardan DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini baskılayarak bakteriyel DNA sentezini bozarak etki ederler. Florokinolonlar; Gram negatif basillere (*Enterobacteriaceae* izolatlarının çoğuna) Gram negatif koklara, *S. aureus* ve *S. epidermidis* gibi bakteriler üzerine etkilidirler (40).

Moksifloksasin

DNA replikasyonunu DNA giraz (topoizomeraz II) enzimini inhibe ederek bozarlar. Pnömonoklara ve anaeroblara karşı dördüncü kuşak kinolonlar (moksifloksasin ve gemifloksasin) güçlü bir etkiye sahiptirler (86).

Rifampisin

Rifampisinler grubu içinde yer alan antistafilokokal ilaçlardan biridir. Duyarlı bakterilerde DNA kontrolünde yapılan mRNA sentezini, RNA polimeraz enzimini baskılayarak bakterisidal etki yapar (104). Rifampisin MRSA kökenli ve

pnömokokların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde vankomisin ile kombine kullanılır bunun yanı sıra özellikle tüberküloz tedavisinde etkilidir (104).

Antimetabolitler

Trimetoprim /Sülfametaksazol

Bakteri hücreleri DNA sentezinde kullanacakları folik asidi kendileri sentezler. Trimetoprim, folik asit sentezlenmesinde fonksiyonu olan dihidrofolat redüktaz enzimini, sülfonamidler ise tetrahidro pteroik asit sentetaz enzimini baskılayarak bakterilerin DNA sentezlemesine engel olurlar. Bakteriyostatik etkiye sahip bu iki antibiyotik kombinasyonu ile güçlü antimikrobiyal etki oluşturur (86). Bu kombine ilaç duyarlı mikroorganizmalar üzerine bakterisit etki gösterir. Trimetoprim-sülfametoksazol Enterobacteriaceae grubu gram negatif aerob basillere (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, salmonellalar, shigellalar, indol pozitif proteuslar, *K. pneumoniae*, Enterobacter türleri ve *Serratia mercenscens*) etki gösterir. Gram pozitif kokların çoğu (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* ve *S. epidermidis*) trimetoprim-sülfametoksazole duyarlıdır. Gram negatif koklardan *Neisseria meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae*’ ye etkilidir (104).

Membran Bütünlüğünü Bozanlar

Daptomisin

1980' li yılların başında bulunan daptomisin, yüksek moleküler ağırlığa sahiptir (1620.67 DA) ve Streptomyces roseosporus tarafından üretilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003 yılında ve Avrupa' da 2006 yılında kullanım onayı almıştır (93). Siklik lipopeptid ajan olan daptomisin bakterisidal etkilidir. Bakteri hücre duvarında lipoteikoik asit bulunur ve daptomisin oluşturduğu transmembran kanallar yoluyla bakteri membranının sentezlenmesine engel olur. Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar gibi Gram pozitif koklara; Lactobacillus, Pediococcus ve Leuconostoc türleri gibi vankomisine dirençli bakterilere, Bacillus ve Corynebacterium türlerine ve anaeroblara (peptostreptokoklar, *Clostridium difficile* ve diğer Clostridium türlerine) etkilidir. *S. aureus* bakteriyemisinde, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (86).

2.10.2 *Staphylococcus aureus*' ta Antibiyotik Direnci

İlk kez 1930' lu yıllarda klinikte kullanılmaya başlayan sülfonamid grubu antibiyotikler ile *S. aureus*' ta antibiyotik direnci gelişmeye başlamış ve günümüzde linezolid ve daptomisin gibi yeni olan antibiyotiklere dek uzanmıştır (10). Stafilokoklar ilk kez 1889' da Alexander Ogston tarafından tanımlanmış ve tedavisinde 1930' lu yıllarda klinikte kullanılmaya başlayan sülfonamidler uygulanmaya başlanmış, ancak çok kısa bir süre içinde direnç gelişmeye başlaması üzerine kullanımdan kaldırılmıştır (4). Alexander Fleming, gözlemleri sonucunda *S. aureus*' un büyümesinin bir küf tarafından engellenebileceğini ortaya koymuş ve bunun sonucunda penisilin keşfedilerek antibiyotik çağı başlamıştır. β -laktamlar son 75 yıl içinde *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir yere sahip olmuştur. Fakat penisilin kullanılmaya başlamadan önce bile bazı *S. aureus* izolatları beta-laktamaz şeklinde güçlü direnç mekanizmasına sahipti. β -laktamaz geni plazmitler tarafından taşınarak hızla yayıldı ve bir süre sonra *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilk antibiyotik olan penisilini ortadan kaldırdı. Sonuç olarak, sonraki yıllarda dört yapısal alt sınıfa dahil birçok antibiyotik, penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve daha güçlü karbapenemler bulundu ve kullanıma sunuldu (105).

β -laktamlara direnç

Penisilin direnci *S. aureus*' ta iki yol ile ortaya çıkar; birincisi, β -laktam halkasını parçalayarak penisilini pasif hale getiren blaZ geni tarafından kodlanan penisilinaz üretimini, ikincisi ise mecA geninin kodladığı değiştirilmiş bir penisilin bağlayıcı proteini, PBP2a içerir (106). Bu direnç, mikroorganizma tarafından üretilen β -laktamaz enzime bağlı ortaya çıkan bir dirençtir. İlk kez 1944 yılında Kirby ve arkadaşları tarafından *S. aureus* bakterisinde β -laktamaz olan penisilinaz enziminin yapımında penisilin direnci bildirilmiştir. β -laktamaz geni plazmidler aracılığı ile taşınmaktadır. Bu gen aynı zamanda gentamisin direnci ve eritromisin direnci de içermektedir (78). Günümüzde klinikte görülen *S. aureus* izolatlarının %99 kadarı penisiline direnç kazanmıştır (105, 106).

Metisilin Direnci

Metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin gibi β -laktamaz enzimi ile hidrolize olmayan antibiyotiklere karşı bakterinin geliştirdiği dirence

metisilin direnci denmektedir (107). İlk kez 1959 yılında üretilen ve klinikte kullanılmaya başlanan, β -laktamaz enzimine dirençli antibiyotik metisilindir. Metisilin direnci stafilokoklarda üç farklı yol ile meydana gelir;

1. Kromozomal (İntrinsik) Metisilin Direnci

MRSA'da en çokgörülen direnç mekanizmasıdır. Metisilin duyarlı *S. aureus*'larda 5 adet PBP bulunurken metisilin dirençli *S. aureus*'larda bunların yanı sıra PBP2a olarak adlandırılan 78 kDa ağırlığında farklı bir PBP' de sentezlenmektedir (10). Bu enzimin β -laktam antibiyotikler karşısındaki afinitesi diğer PBP'lerden oldukça düşük kalmaktadır. Bu sayede metisiline dirençli bakteri β -laktam antibiyotikler ile karşı karşıya kaldığında diğer tüm PBP'ler antibiyotik tarafından bloke edilirken PBP2a düşük afinite sebebi ile β -laktam antibiyotiğe bağlanmayarak bakteri hücre duvarını sentezlemeye devam eder. MecA geni PBP2a tarafından kodlanır. Stafilokokal kaset kromozomu (SCCmec) üzerinde mecA geni yer alır. Kaset kromozom rekombinaz (ccr) ve mecA genlerindeki yapısal değişikliklere göre tanımlanmış 11 SCCmec tipi (Tip I-XI) bulunmaktadır. MecA geni metisiline dirençli olan bütün stafilokok izolatlarında bulunurken duyarlı izolatlarda yoktur. Transdüksiyon yolu ile dirençli izolatların bulundurduğu bu genetik bilgi duyarlı izolatlara taşınabilmektedir (10, 81). MecA geni taşımasına rağmen metisiline farklı derecelerde direnç gösterebilen ya da duyarlı olabilen stafilokoklara rastlanabilmektedir. Bu durum metisilin direnci için mecA geninin varlığının gerekli olduğunu ancak yeterli olmadığını göstermektedir. MRSA'larda mecA geninin ekspresyonu mecR1 ve mecI genleri ile kontrol edilir. Fenotipte görev alan genlerin kendi aralarında ya da mecA geni ile olan bağlantıları sonucunda ortaya çıkan metisilin direnci homojen veya hererojen olabilmektedir (81).

Homojen direnç: Yüksek yoğunluktaki metisilin varlığında bile üreyebilen ve mecA geninin tüm bakterilerde fonksiyonel olarak bulunduğu koloni topluluklarının meydana getirdiği direnç şeklidir. Çevresel faktörlerin (ortamın pH'sı, ısı, tuz konsantrasyonu, inkübasyon süresi) direncin saptanmasında etkili olmadığı yüksek direnç düzeyi söz konusudur. Klinikteki izolatların bir bölümünde homojen metisilin direnci görülür (81).

Heterojen direnç: Klinikte sıkça karşılaşılan, çevresel faktörlerle bağlantılı olduğu için güçlükle tespit edilebilen, buna bağlı olarak sorun oluşturan direnç türüdür. Heterojen dirençli izolatların, homojen direnç gösterir hale gelmesi; NaCl veya sukrozlu besiyerlerinin kullanılması, düşük ısılarda 48 saat inkübasyon gibi özel şartların sağlanması sonucunda gerçekleşir. Bu durum fenotipik ve kısa süreli bir değişikliktir. Koloniyi oluşturan bakterilerin tümü *mecA* geni taşımasına rağmen, 106-108 bakteriden yalnızca birinde metisilin direnci saptanır. Fem genleri olarak bilinen kontrol genleri yoluyla *mecA* geninin fonksiyonunun kontrol edilmesi sonucunda böyle bir direnç mekanizması saptanmaktadır. *MecA* geni yalnızca dirençli izolatlarda bulunabilirken, fem faktörleri dirençli izolatlarda da bulunabilmektedir. Fem faktörleri hücre duvarı sentez aşamalarında da görev almakta, buna bağlı olarak hücre duvarının peptidoglikan yapısı ve fem mutantlarında değişiklikler gösterebilmektedir (81).

2. Aşırı miktarda β -laktamaz salgılanması

Aşırı miktarda β -laktamaz salgılanması; Sınırdaki (borderline) metisilin direncine neden olmaktadır. Sınırdaki metisilin direnci gösteren izolatlar, duyarlılık sınır noktasında bulunan ya da bunun hemen üzerinde metisilin MİK' (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) leri ile nitelenirler (41, 107). Fazla miktarda β -laktamaz salgılanması sonucunda *S. aureus*' larda sınırdaki metisilin direnciyle karşılaşmaktadır (107). Esasen antistafilokokal penisilinler penisilinaze dirençlidir. Fakat bazı izolatlar yüksek miktarda penisilinaz salgılayarak metisilin ve oksasilini yavaş yavaş ancak anlamlı olarak parçalayabilmektedir. Metisiline sınırdaki direnç gösteren bu izolatlar borderline resistant *S. aureus* (BORSA) olarak tanımlanmaktadır (20).

3. PBP'lerdeki yapısal değişiklikler

PBP'lerdeki yapısal değişikliklerin neden olduğu direnç tipine "İntermediate" metisilin direnci denmektedir. Son yıllarda *mecA* geni taşımayan ve β -laktamaz negatif olan metisilin dirençli stafilokoklar saptanmaya başlamıştır. Bu durumun görüldüğü bakterilerde yeni bir direnç işleyişi olabileceği düşünülmektedir. Yapılan incelemelerde bu tip bakterilerin PBP'leri, duyarlı bakterilerdeki PBP'lerden daha az oranda β -laktam antibiyotiklere bağlandıkları

saptanmıştır. Bu şekilde ortaya çıkan dirençlere modified resistant *S. aureus* (MODSA) denilmektedir (81).

Glikopeptit direnci

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde günümüzde iki glikopeptit grubu antibiyotik (vankomisin, teikoplanin) kullanılmaktadır (5). Glikopeptit grubu içinde yer alan antibiyotikler hücre duvarı yapısında bulunan peptidoglikan tabakasının D-alanin-D-alanin ucuna bağlanırlar. Hücre duvarı sentezlenmesini transpeptidasyonu baskılamak suretiyle, gösterirler (10, 105). VanA geni varlığında GRSA/VRSA' larda direnç ortaya çıkar. Bu genin *S. aureus*'lara vankomisin dirençli enterokoklardan transpozon aracılığıyla geçişinin olduğu düşünülmektedir. D-alanin-D-alanin yerine vanA geni varlığında D-alanin-D-laktat sentezlenir. Bunun sonucunda vankomisinin hedefine bağlanamaması vankomisin direncine yol açar (5, 105, 106). VanA geni saptanamamasına rağmen GISA/VISA ve hGISA/HVISA izolatlarında görülen vankomisin direncinin mekanizması açıklanamamaktadır. Dirence *S. aureus*' ların hücre duvarındaki kalınlaşmanın sebep olduğu düşünülmektedir (5). Peptidoglikan çapraz bağ sayısının az olduğu izolatlarda serbest D-alanin-D-alanin miktar olarak daha fazla bulunmaktadır. Serbest haldeki D-alanin-D-alanin moleküllerine (tuzak moleküller) bağlanan vankomisin hücre zarına yakın bulunan peptidoglikan üzerindeki D-alanin-D-alanin moleküllerine ulaşamaz. Tuzak moleküller tarafından fazla miktarda tutulan vankomisin molekülleri, büyük oldukları için fiziksel bir engel oluşturarak diğer vankomisin moleküllerinin hedefe ulaşamamasına neden olur (10). Vankomisin ve teikoplanin günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmakta olan antibiyotiklerdir. Vankomisin *Streptomyces orientalis*'ten, teikoplanin ise *Actinoplanes teichomyceticus*' tan, elde edilmektedir (66). 1996 yılında ilk kez Japonya'da Hiramatsu ve arkadaşları MRSA' larda vankomisine dirençten söz etmiştir (18). MİK değeri vankomisin antibiyotiğinde mikrodilüsyon yöntemi ile 8 µg/ml olarak bulunmuştur. Sonraki yıllarda vankomisine dirençten Amerika ve Fransa'da da bahsedilmiştir. Vankomisine azalmış duyarlılık saptanan stafilokoklar VISA (Vankomisin Orta Duyarlı *S. aureus*) olarak adlandırılmıştır (18). Hastaneye yatış, kalıcı enfeksiyon varlığı, uzun bir süre vankomisin tedavisi almak veya başarısız tedavi VISA ile ilişkilidir (108). İlk kez 2002 yılında bir diyaliz hastasında VRSA (Vankomisin

Dirençli *S. aureus*) izolatı tanımlanmıştır. Dünya genelinde vankomisine direncin görüldüğü tüm vakalarda, PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyon) çalışmalarında vanA geni saptanmıştır (19).

Daptomisin direnci

Daptomisin, *Streptomyces roseosporus*' tan elde edilen siklik bir lipopeptittir. MRSA ve vankomisine orta duyarlı (VISA) izolatlar da dahil çeşitli Gram pozitif patojenler üzerinde bakterisit etkiye sahiptir (2, 10, 105, 106). Etkenin MRSA olduğu derin yerleşimli enfeksiyonların tedavisinde daptomisin önemli bir tedavi seçeneğidir (105). Etkinliği kalsiyum iyonlarına bağlı olan daptomisinin pozitif yükünün, gözeneğe benzeyen yapılar oluşturarak oligomerize olduğu sitoplazma zarına bağlanmasını ve yerleşmesini kolaylaştırdığı kabul edilir (105). Kalsiyum iyonları ile sitoplazma zarındaki elektrik potansiyelini ortadan kaldırarak etki eder fakat daptomisin lipoteikoik asidi baskılamaz. Daptomisinin başka antibiyotiklerle çapraz dirence sahip olmamasının nedeni, benzersiz etki mekanizmasına sahip olmasıdır. Daptomisin etkisi alveolar sürfaktan tarafından inhibe edilebileceğinden MRSA kaynaklı pnömonilerde kullanılamaz ancak MRSA kaynaklı cilt yumuşak doku enfeksiyonlarının ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Daptomisinin bakterisit etkisinin birçok antibiyotiğe oranla daha hızlı olduğu bildirilmiştir (2). Daptomisinin hücre duvarına rRNA üzerinden etki etmesi nedeniyle daptomisin direnci nadirdir ve yavaştır. Aynı etki mekanizmasına sahip başka bir antibiyotik bulunmadığı için daptomisine karşı çapraz direnç görülmez. Hücre zarfının bileşimini veya yükünü etkileyen genlerde etkin noktalar (hotspots) bulunan çoklu spontan mutasyonların seçilmesiyle daptomisin direnci meydana gelir. Pozitif yüklü lisilfosfatidilgliserolün sentezlenmesini katalize eden multipeptid direnç faktörünün (MprF) etkinliğini artıran mutasyonlar buna klinik olarak en önemli örnektir. Diğer genetik değişiklikler, *rpoB*'ye daptomisin haritasına karşı toleransın azalmasına ve hücre zarı homeostazındaki bozulmalara yanıt veren YycFG (WalRK) iki bileşenli sistemin aktivitesini kontrol eden genlere karşı sıklıkla bağlantılıdır (105). *S. aureus* izolatlarında daptomisinin direnci antibiyotiğin hücre membranına bağlanmasının azalmasıyla ortaya çıkar (109).

Linezolid direnci

Hastane pnömonisi ile MRSA ve MSSA' nın yol açtığı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde 2000 yılında onay aldığından beri kullanılan oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir (105). Glikopeptidlere karşı azaltılmış duyarlılık gösteren izolatların yol açtığı enfeksiyonlar da dahil olmak üzere, tedavisi güç enfeksiyonlar için kullanılır. Vankomisinle karşılaştırıldığında farmakokinetik özellikleri daha olumludur. Linezolid, ribozomu hedefler ve bunu 23S rRNA ile etkileşime girerek yapar. Linezolid peptidiltransferaz merkezine aminoasıl-tRNA' nın bağlanmasının veya uygun olarak yerleşmesinin önüne geçerek protein sentezini baskılar (2, 105, 106). Geniş çaplı bir süveyans çalışmasında Amerika'da MSSA' larda linezolid direnci görülmezken MRSA'larda %0.1 oranında direnç saptanmıştır (110).

Tetrasiklin -Tigesiklin direnci

Tetrasiklinler, glisilsiklin sınıfına ait tigesiklin de dahil olmak üzere 30S ribozomal alt üniteye bağlanarak aminoasıl- tRNA'nın kullanılmasını engellemek suretiyle protein sentezini baskırlar. Bakterilerin üremesini durdurucu etkiye sahip, geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlardır. FDA, 2005 yılında glisilsiklin sınıfına dahil olan tigesiklin antibiyotiğine onay verdi. Glisilsiklin grubu antibiyotikler tetrasiklin sınıfının türevidir. N-alkil-glisilamido grubunun D-9 pozisyonun yerine kullanılabilen dört halkalı karbosiklik yapıdadırlar. Böylece tetrasiklinlere oranla etki spektrumu genişler ve birtakım tetrasiklin direnç mekanizmalarıyla başa çıkabilir (105). Stafilokoklar üç direnç geni barındırır ve bu genler tetK, tetL, tetM' dir. Klinikte önemi olan gen tetM' dir ve bu gen kromozomal minosiklin ve doksisisikline direnci kodlar. Önemli bir direnç mekanizması olan ilacın dışarı pompalanması olayı plasmid, kromozom ya da transpozonlarda yeralan tetrasiklin direnç geniyle (tetA-G, tetK-L) ilişkili proteine bağlıdır. Bakteri antibiyotikle ilk karşılaştığında duyarlı iken, ilerleyen süreçte indüklenme oluşması sonucunda enzim salgısı artar. Buna bağlı olarak da kısa bir süre sonra direnç gelişir (19).

Kinolon direnci

Florokinolonlar, bakterilerin DNA replikasyonunu bloke eden bakterisit etkili antibiyotiklerdir (105). Florokinolon direncinin yaygın olması ve tedavi devam ettiği sırada direnç gelişme riskinin olması florokinolonların kombine olarak kullanılmasını gerekli kılmaktadır. Topoizomeraz IV ve DNA girazın hedef bölgesinde meydana gelen gen değişiklikleri ve içten dışa akış pompa sistemlerinin artan ifadesi florokinolon direnç mekanizmalarını oluşturur (105). MRSA' larda direnç gelişimi hızla artmakta ve kliniğe de yansımaktadır. Çünkü *S. aureus* bakterisine karşı ofloksasin ve siprofloksasin gibi kinolon türevi antibiyotiklerin MİK değeri yüksektir (105).

Rifampin (Rifampisin) direnci

Rifampisin, bakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimerazın β -alt birimine bağlanan ve bu şekilde transkripsiyonu engelleyen antimikrobiyal bir ajandır (97, 106). Rifampin, MİK değeri 0,05 mg/ml ya da daha düşük çıkabilen güçlü antistafilokokal bir bakterisitdir. Birçok antistafilokok ajanının nüfuz edemediği dokulara ve apselere iyi nüfuz eder (107). *S. aureus*' da dahil olmak üzere bazı bakterilerde, RNA polimerazın korunmuş bölgeleri içinde meydana gelen mutasyonların rifampisine direnç gösterdiği bilinmektedir. *S. aureus* bakterilerinde gelişen rifampisin direncine sebep olan mutasyonların geneli rifampisin direncini belirleyen bölge (RRDR) olarak adlandırılan korunmuş bir rpoB bölgesi ile eşleştirilmiştir (106). Direnç gelişmesi riskine bağlı olarak, tedavide rifampisin kombine bir ilaç eşliğinde kullanılmalıdır (105, 107).

Makrolid, linkozamid, streptogramin direnci

Kimyasal olarak birbirlerinden farklı olan Makrolid-Linkozamid-Streptogramin (MLS) türü antibiyotikler ribozomun 50S alt ünitesine bağlanarak bakterilerdeki RNA bağımlı protein sentezini baskırlar. Makrolid-Linkozamid-Streptogramin antibiyotikleri aynı alt üniteyi etkiledikleri için oluşan mutasyonlar her 3 antibiyotiği de etkilemekte ve çapraz direnç gelişimine yol açmaktadır (10, 105). Üç farklı mekanizma direnç gelişimine neden olur. Bunlar; ribozomal hedefin değişimi, dışa atım pompalarının aktivasyonu ve enzimlerin etkisini kaybetmesidir. Ribozomal hedefin değişmesi sıklıkla karşılaşılan bir direnç

mekanizmasıdır (105). Metiltransferaz enzimi sentezlenmesi sonucunda 23S rRNA' nın metilasyonuna bağılı olarak antibiyotiklerin ribozoma bağlanma sorunu oluşmakta ve bunun sonucunda direnç gelişmektedir (10, 105, 106). Makrolidler, linkozamidler veya streptograminler tedavide tek başına kullanıldıklarında bakteriyostatik etkilidirler. Ancak bir B tipi streptogramin (örneğin, kinopristin) ile A tipi streptogramin (örneğin, dalfopristin) kombine kullanıldığında, sinerjistik olarak hareket eder ve stafilokoklar üzerinde bakterisit etki gösterir (105). Stafilokok enfeksiyonlarına karşı bakterilerin protein sentezlemesini engelleyen makrolidler, linkozamidler ve streptogramin B (MLSB) antibiyotikleri, penisilin alerjisi olanlarda veya MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (106).

Aminoglikozid direnci

Tek başlarına bakterisit ve diğ er antibiyotiklerle sinerjistik etkiye sahip aminoglikozitler, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler tarafından ortaya çıkan enfeksiyonların tedavisinde önemli bir yere sahiptir (106). Gentamisin, netilmisin ve tobramisin stafilokoklar üzerinde en aktif aminoglikozidlerdir. Bu antibiyotiklere karşı direnç geliştiğı için tek başına etki göstermezler. Aminoglikozidler ve vankomisin in-vitro sinerjistik etki gösterirken in-vivo sinerjizmin oluşup oluşmadığına dair bilgi yoktur. Metisiline direnç gösteren izolatlar, aminoglikozid değıştirici enzimler ürettiğı için aminoglikozid direncine sahip olurlar ve böylece sinerji etki yok olur (107). Bakterisidal etkiye sahip aminoglikozid grubu antibiyotikler ribozomun 30S alt ünitesine bağlanarak tRNA'nın translokasyonunu bozup mRNA' nın taşıdığı genetik kodun yanlış okunmasına yol açarak protein sentezi baskılar (105). Bunun yanı sıra aminoglikozidler Gram pozitif bakterilerin hücre duvarındaki fosfolipitlere ve teikoik aside bağlanarak membran dayanıklılığını da bozarak etki ederler. Enzimatik modifikasyon; *S. aureus*' un aminoglikozidler karşısında sıklıkla gösterdiği direnç tipidir (111). Aminoglikozidlere karşı gelişen direnç esas olarak üç mekanizma ile gerçekleşir. Bu mekanizmalar ribozomal hedef değışikliği, enzimatik inaktivasyon ve ilacın sitoplazmaya geçişinin engellenmesidir (106).

Fusidik asit

Fusidium coccineum mantarından elde edilen fusidik asit 1962 yılından bu yana klinikte kullanılan, steroid benzeri yapıda fusidat sınıfına ait bir antibiyotiktir. Bakteriyel protein sentezlenebilmesi için ihtiyaç duyulan elongasyon faktör G' nin (EF-G) engellenmesi sonucunda bakteri ribozomuna bağlanmadan protein sentezini baskılayan bakteriyostatik bir antibiyotiktir (105, 106). Kromozomal olarak yerleştirilmiş fusA geni tarafından EF-G, kodlanır. EF-G' yi kodlayan fusA mutasyonları, stafilokoklarda gelişen yüksek dereceli fusidik asit direncine neden olmaktadır. Düşük derecedeki dirençlere ise genel olarak fusB, fusC ve fusD genleri neden olur. (106). Direnç geliştirmesini azaltmak için başka antistafilokokal antibiyotiklerle kombine olarak fusidik asit kullanılır (105). Fusidik asit ile diğer antibiyotikler arasında, fusidik asidin etki mekanizmasındaki özgüllük nedeniyle çapraz direnç gelişimi olmamaktadır. Buna bağlı olarak metisiline dirençli stafilokoklar fusidik aside karşı genelde duyarlıdır (106, 112). Fusidik asit, akut ve kronik osteomyelit, septik artritis, cilt enfeksiyonu, vertebral enfeksiyon ve MRSA ve MSSA'nın neden olduğu protez ve diğer cihazla ilişkili enfeksiyonların tedavisinde etkili bir antibiyotiktir (106).

2.11 Tedavi ve Korunma

Korunma

Kolonizasyonu önlemek ve etkenin bulaştırıcılığını azaltabilmek MRSA kontrol programlarının ilgi alanıdır. MRSA kontrol programları; el hijyeni, izolasyon önlemleri, iletişim, taşıyıcıların tedavi edilmesi, eğitim, süreyans, gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçme gibi temel öğeler üzerinde durmaktadır (113). Bulaştırıcılıkta kilit rol oynayan sağlık personeli için eldiven giyilmesi göz önünde bulundurulmaksızın hasta ile temas öncesi ve sonrası ellerini yıkamalıdır. El yıkama uyumundaki 1,5-2 katlık artış, hastane kaynaklı enfeksiyonların insidansında %25-50 oranında azalma sağlamaktadır (113). Hastanelerde çalışan personellerin kullandığı kişisel cihazlar *S. aureus* varlığı yönünden rutin tarama programlarına tabi tutulmalı ve düzenli olarak kontrolleri yapılmalıdır (114). Bilgisayar klavyelerinin temizliği genellikle göz ardı edilmektedir. Bu etkenden kaynaklanan enfeksiyonların azalmasında personelin el hijyenine uyması önem taşımaktadır (114). Antibiyotiklere direnç gelişmiş

izolatları burunlarında taşıyan personel, enfeksiyon riski oluşmaması adına, ameliyathane ve bebek bakıcılığı bölümlerinde çalıştırılmamalıdır. MRSA bulaşının kontrolü ve azaltılmasında, iyi eğitilmiş ve deneyimli hastane enfeksiyon kontrol ekiplerinin olması önem taşır. El hijyenine dikkat edilmemesi, Burun taşıyıcılığına ve akılcı antibiyotik kullanımına uyulmaması *S. aureus* ve MRSA sıklığını artırmaktadır. Bundan dolayı dikkatli antibiyotik kullanımını, el hijyen kurallarına uyulmasını, taşıyıcı olanların izolasyonunu ve tarama programlarını aksatmamak gerekmektedir (115).

Tedavi

Enfeksiyonun tipi ve ilaca dirençli izolatlar tarafından oluşturulup oluşturulmadığı *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavi edilme aşamasında önemlidir. MSSA izolatları için genelde penisilin kullanılırken, MRSA izolatları için vankomisin tercih edilmeye devam etmektedir. Gerekli olması halinde antimikrobiyal tedavinin yanı sıra alternatif tedavi uygulanabilir. MRSA izolatlarının birçoğu çoklu antibiyotik direnci geliştirdiğinden, MRSA enfeksiyonları hem hastane hem de toplum kaynaklı ciddi patojeniteye sahiptirler (48). Antibiyotiklere hızlı direnç geliştirdikleri için, antibiyotik duyarlılık testi yapılarak uygun antibiyotik seçilmelidir (6, 65). Bakteriemi, pnömoni, endokardit gibi ağır stafilokok enfeksiyonlarında uzun süreli ve yüksek dozlarda antibiyotik tedavisi uygulanır, gerek görüldüğü takdirde bir aminoglikozidle kombine tedavi uygulanmalıdır (65). MRSA' larda çoklu direnç görüldüğünden dolayı ilk olarak metisilin dirençli izolatlar hızlı ve doğru olarak tanımlanmalıdır. Direnç belirlemede uygulanan yöntemin rutin laboratuvarlarda kolay uygulanabilmesi, güvenilirliği ve hızlı sonuç vermesi önemlidir (6). Hastane kaynaklı ağır enfeksiyonlarda MRSA sıklığı dikkate alınmalıdır. MRSA'nın yoğun karşılaşıldığı hastanelerde ilk olarak glikopeptid grubu antibiyotikler seçilmelidir. Metisiline duyarlı bir etken izole edildiğinde nafsiline geçilebilir (65). Glikopeptidlerin dezavantajları ise; ciddi yan etkilerinin olması ve tedavilerinin maliyetli olmasıdır. Diğer antibiyotiklerle kombine kullanılabilen fusidik asit; oral kullanım kolaylığı ve düşük maliyet açısından glikopeptidlere alternatif olabilecek bir antibiyotiktir (65). MRSA enfeksiyonları sıklıkla hastane kaynaklı olmasına rağmen, son yıllarda antibiyotik duyarlılığı açısından hastane kaynaklı MRSA' lardan bariz farklılıklar gösteren toplumda kazanılmış MRSA

(TK-MRSA) enfeksiyonları artış eğilimindedir. Hastane kaynaklı MRSA'larla kıyaslandığında, TK-MRSA izolatları β -laktam antibiyotikler dışında birçok antibiyotiğe duyarlı olma eğilimleri nedeniyle farklı tedavi seçenekleri uygulanabilir (20).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Örneklerin Toplanması

Çalışmamızda Haziran 2018-Haziran 2021 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına farklı kliniklerden gelen 175 yara, 150 kan, 77 balgam, 48 idrar, 27 apse ve diğer örneklerden izole edilen toplam 513 *S. aureus* izolatının retrospektif olarak direnç oranları incelenmiştir.

Kullanılan araç ve gereçler

1. Koyun kanlı agar Eosin methylene blue (EMB) agar
2. Etüv (inkübatör)
3. Öze
4. Lam
5. Serum fizyolojik
6. Plazma
7. Protein A antijeni
8. Hidrojen Peroksit (%3)
9. Mikroskop
10. İmmersiyon yağı
11. Kristal viyole
12. Lügol
13. Alkol
14. Sulu fuksin
15. Vortex (karıştırıcı)
16. Mc-farland cihazı

17. VITEK® 2 Compact cihazı
18. İdentifikasyon (ID) kartı
19. Antibiyotik duyarlılık kartı
20. Bilgisayar, yazıcı

3.2 Tanımlama Testleri

Çalışmamızda çeşitli kliniklerden gelen örnekler retrospektif olarak incelenerek, izole edilen *S. aureus* örnekleri çalışmaya dahil edildi. Tüm örnekler %5 koyun kanlı agar ve Eosin methylene blue (EMB) agara (RTA) ekim yapılarak 35,5 °C’ de 24-48 saat inkübe edildi. Besiyerinde Gram pozitif üremesi olan plaklara, katalaz testi, Gram boyama, lamda koagülaz testi, şüpheli pozitifliklerde tüpte koagülaz testi, mannitol salt agar besiyerine ekim, protein A antijeni ve VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize cihazı ile identifikasyon ve duyarlılık testleri yapılmıştır. Pozitif kontrol izolatu olarak *S. aureus* ATCC 43300 standart izolatu kullanılmıştır.

3.2.1 Kanlı agara ekim

Laboratuvara gelen örneklerden *S. aureus*’u izole etmek için %5 koyun kanlı agara tek koloni ekimi yapıldı. Kliniklerden alınan kan ve steril mai örnekleri ise kan kültür şişelerine konarak laboratuvara gönderilmiş ve BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültürü sisteminde inkübe edilmiştir. Bakteri üremesi sinyali veren şişelerdeki örnekler %5 koyun kanlı agara ekimleri yapılarak 35,5 °C’de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında izolatların bakteri üremeleri EMB agar ekimleriyle birlikte değerlendirilmiştir. Sadece kanlı agarda üremesi olan bakterilerin koloni morfolojisi, pigmentasyonu ve hemoliz tipleri değerlendirilmiştir. Etrafında β hemoliz zonu yapan, beyaz-sarı, kremsi, düzgün yüzeyli, opak koloni oluşturan örnekler pozitif olarak *S. aureus* açısından değerlendirilmeye alınmıştır.

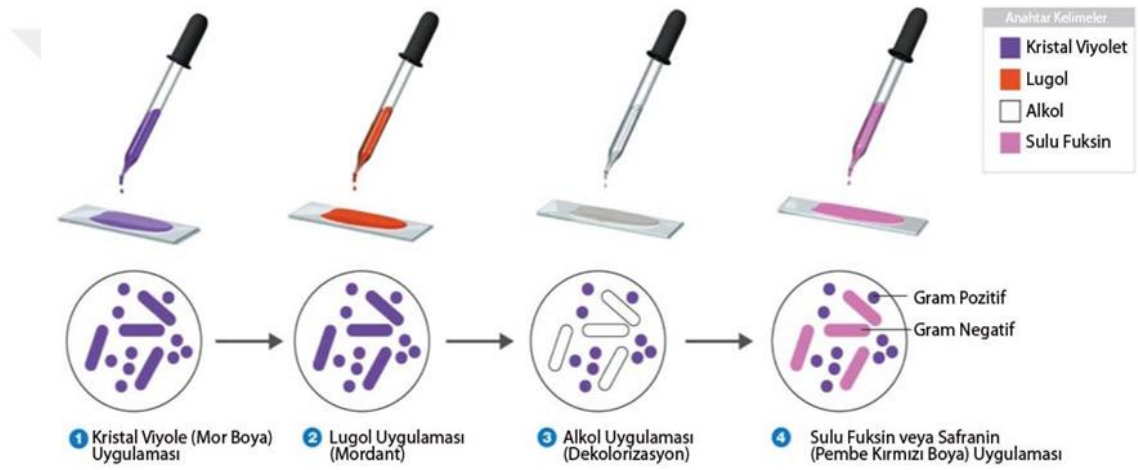
3.2.2 Katalaz Testi

Stafilokokları streptokoklardan ayırt etmek için kullanılır. Eritrositlerde katalaz enzimi bulunduğundan bu testin yanlış pozitifliğini engellemek için kan içermeyen bir ortamda yapılması gerekir (17). Koyun kanlı agar besiyerinde 18-24 saat inkübasyon sonrasında oluşan kolonilerden küçük miktarda lam üzerine

alınmış ve üzerine %30' luk H₂O₂ çözeltisinden 1 mL ilave edilmiştir. Bakteriyel katalaz enziminin varlığında H₂O₂' nin oksijen ve suya dönüşmesiyle hava kabarcıkları oluşması pozitif reaksiyon olarak değerlendirilmiş ve tanımlama için bu bakteriler işleme alınmıştır.

3.2.3 Gram boyama

Temiz bir lamın üstüne bir damla serum fizyolojik damlatılarak katalaz pozitif olarak tespit edilen izolatların taze kültüründen bir bakteri kolonisi alınmış lamın üstünde serum fizyolojik ile homojen hale getirilmiştir.



Şekil 3.1. Gram boyama aşamaları (116).

Bakteriyi lamda tespit etmek amacıyla preparat havada kurutulduktan sonra üç kez alevden geçirilmiştir. Gram boyama için Gram boyama setinde (RTA) bulunan kristal viyole, lugol, alkol ve sulu fuksin kimyasal maddeleri kullanılmıştır. İlk aşamada preparat üzerine 2-3 dakika kristal viyole eklenmiş, yıkandıktan sonra mordan madde olarak lugol solüsyonu eklenerek 2 dakika beklenmiştir. Dekolorizasyon işlemi için preparat %95' lik etil alkolde bekletilmiş ve preparat su ile yıkandıktan sonra, son olarak sulu fuksin ile 1 dakika muamele edilmiştir. Distile su ile yıkanan preparat havada kurutulduktan sonra immersiyon objektifinde (100X) incelenmiştir. Gram boyamada, 0,5-1,5 µm çapında, yuvarlak, düzensiz ve üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturan Gram pozitif bakteriler tanımlama için işleme alınmıştır.

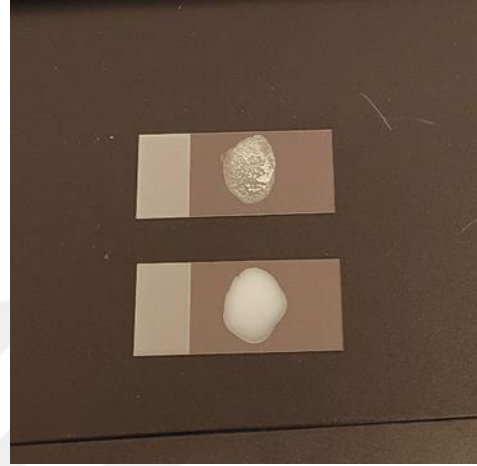
3.2.4 Koagülaz Testi

S. aureus tanımlanmasında kullanılan en önemli test koagülaz aktivitesinin belirlenmesidir. Bu test, özellikle *S. aureus*' ta bulunan ve kan plazmasını pıhtılaştıran koagülaz (stafilokoagülaz) varlığını gösterir.



5

Fotoğraf 3.1. Tüpte koagülaz testi



Fotoğraf 3.2. Lam deneyi

Koagülaz testi lam deneyi ve tüpte koagülaz testi olmak üzere iki şekilde tespit edilmektedir. Lam deneyinde, Stafilokoklarda kümeleştirme faktörü (clumping factor) olarak da bilinen bağlı koagülaz araştırılırken tüpte koagülaz testinde Stafilokokların besiyerine saldıkları serbest koagülaz araştırılmıştır.

Lam deneyinde lam üzerine bir damla SF damlatılmıştır. Katalaz pozitif olduğu bilinen kolonilerden birkaç tane iğne uçlu öze ile alınıp, lam üzerine damlatılan SF ile karıştırılmıştır. Lam üzerindeki mikroorganizma süspansiyonunun üzerine bir damla EDTA'lı tavşan plazması damlatılmıştır. 10 saniye içinde kümeleşme olup olmadığına bakılmıştır. Kümeleşmenin görülmesi koagülaz pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Tüp deneyi

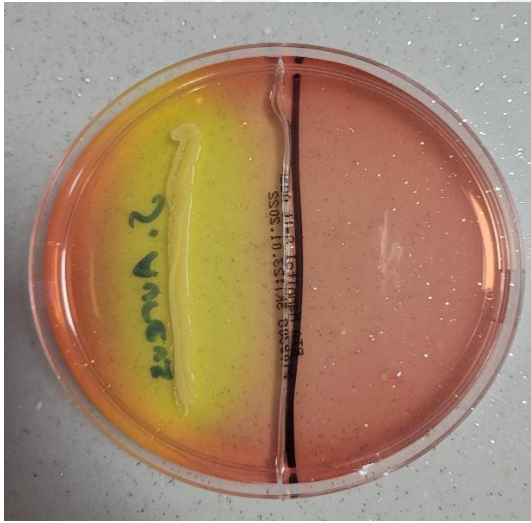
Cam tüp içerisine EDTA'lı tavşan plazmasından 0,5 mL konulmuştur. Katalaz pozitif koloniden küçük bir miktar alınıp, tüp içindeki plazmada ezilerek homojenize edilmiştir. Bu tüp 35,5 °C' de inkübe edilerek 1, 2, 4, 8 ve 24.

saatlerde pıhtı oluşumu açısından kontrol edilmiştir. Pıhtı oluşumu var ise koagülaz pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3.2.5 Mannitol salt agar testi

Mannitol salt agar besiyeri (RTA) *S. aureus*' un diğer bakterilerden ayırt edilmesinde kullanılan ayırt edici ve seçici bir besiyeridir. İçeriğinde yüksek konsantrasyonda tuz barındırması sayesinde diğer bakterilerin üremesini önler. Mannitolun fermente edilmesi sonucunda besiyerinin pH 'ı değişerek fenol kırmızısı ayıracın rengi kırmızıdan sarıya döner. Bu renk değişimi *S. aureus*'un tanımlanmasını sağlar.

S. aureus' u ayredebilmek için bakteriler çizgi ekimi şeklinde ekilmiş ve 35,5°C'de, 24-48 saat inkübe edilmiştir. Süre sonunda sarı renge dönen koloniler *S. aureus* olarak değerlendirilmiştir.



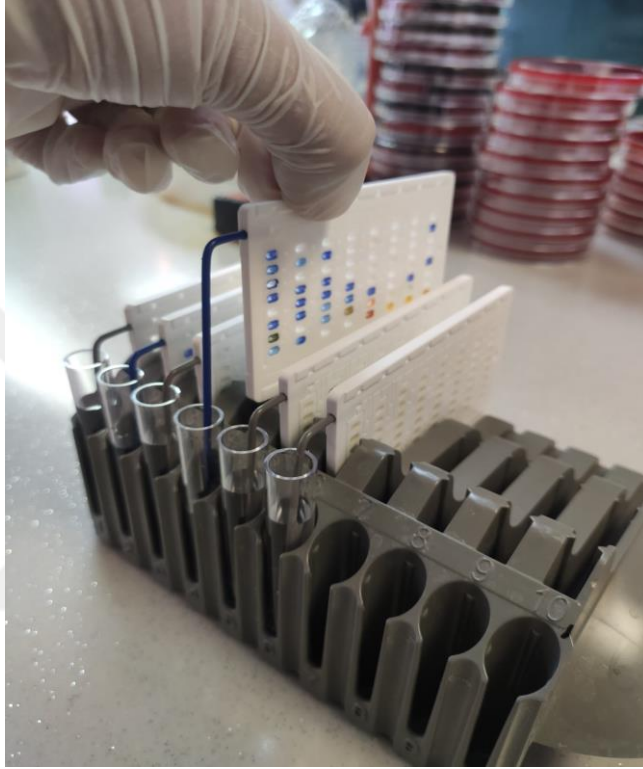
Fotoğraf 3.3. Mannitol salt agar'da *S. aureus* görünümü

3.2.6 Protein A

Stafilokoklar kimyasal yapı ve hücre duvarı yerleşimleri birbirine benzeyen çok sayıda yüzey proteini içerir ve bakteriyi fagositozdan koruyan Protein A bunlardan birisidir (29). Bu proteinin saptanması *S. aureus*'un tanımlanmasında kullanılan testlerden biridir (117).

3.2.7 Otomatize Sistem

Otomatize antibiyotik duyarlılık sistemleri, uygun McFarland bulanıklığında hazırlanan bakteriyel süspansiyonun kartlara / panellere yerleştirildikten sonra inkübasyon ve sonuçların alınması için ek müdahale gerektirmeyen sistemlerdir.



Fotoğraf 3.4. VITEK® 2 Compact identifikasyon kartları

Üreyen izolatların tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi için tam otomatize mikrobiyoloji cihazı olan VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Fransa) ile bu cihaza ait Gram pozitif bakteri tanımlama kartları kullanılmıştır. *S. aureus* izolatlarını tanımlamak için, 0,5 McFarland solüsyonu hazırlanmış ve bu solüsyondan 280 µl çekilerek antibiyotik duyarlılık için ayrı bir tüpe konulmuştur. Hazırlanan tanımlama ve antibiyotik duyarlılık sıvıları, Gram pozitif tanımlama ve antibiyotik duyarlılık kartlar ile eşleştirilerek cihaza yüklenmiştir. Tanımlama için GP identifikasyon kartları,

antibiyotik duyarlılığı için AST 641 kartları (bioMérieux, Fransa) eklenerek VITEK® 2 Compact tam otomatize sistem cihazında işleme alınmış ve ertesi gün değerlendirmesi yapılan izolatların tür bazında tam adı ve antibiyogramları belirlenmiştir. Antibiyotiklere duyarlılık ve direnç sonuçları MIC değerleri (µg/ml) üzerinden belirlenmiştir. (Tablo 3.1.)

Tablo 3.1. MRSA ve MSSA’larda Kullanılan Antibiyotiklerin MIC Değerleri

ANTİBİYOTİKLER	MRSA-MSSA	
	≤	>
Cefoksitin	4	4
Linezolid	4	4
Vancomycin	2	2
Tigecycline	0.5	0.5
Teicoplanin	2	2
Gentamicin	1	1
Daptomycin	1	1
Trimethoprim-sulfamethoxazole	2	4
Levofloxacin	1	1
Clindamycin	0.25	0.5
Ciprofloxacin	1	1
Tetracycline	1	2
Erythromycin	1	2
Benzylpenicillin	≥0,5	≥0,5

3.2.8 Metisilin Direnci ve antibiyotik duyarlılık testleri

İdentifikasyon çalışmaları sonucunda *S. aureus* olduğuna karar verdiğimiz bakterinin MRSA olup olmadığı test edilmiş olup metisilin direnci için VITEK® 2 Compact cihazı kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre yorumlanmıştır (118).

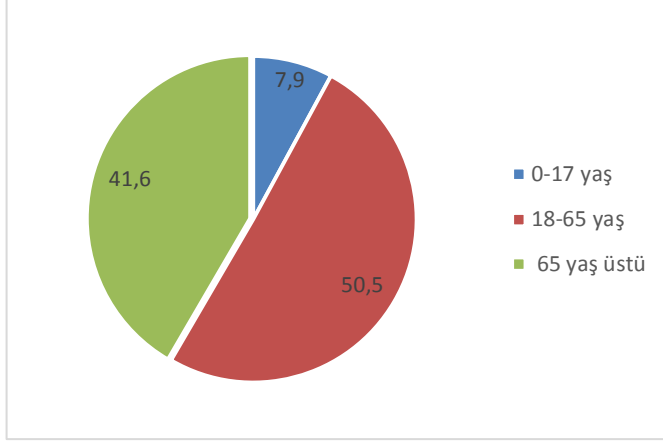
4. BULGULAR

Çalışmamızda Haziran 2018-Haziran 2021 yılları arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen ve laboratuvarında izole edilen 513 *S. aureus* izolatının 382'si (%74,5) MSSA, 131'i (%25,5) MRSA olarak tespit edilmiştir.

0-95 Yaş aralığındaki toplam 513 hastanın yaş ortalaması 55,4 olarak saptanmıştır. 131 MRSA izolatının 52 (%39,7)'si kadın, 79 (%60,3)'u erkek; 382 MSSA izolatının 154 (%40,3)'ü kadın, 228 (%59,7)'i erkek hastalardan izole edilmiştir. Yıllara göre MSSA izolatlarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.1.'de, 2018-2021 yıllarında toplam MSSA izolatlarının yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.1.'de, MRSA izolatlarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.2.'de, toplam MRSA izolatlarının yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.2.'de ve MRSA ve MSSA izolatlarının cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.3.'te görülmektedir.

İzolatların 175'i (%34,1) yara, 150'si (%29,2) kan, 77'si (%15,0) balgam, 48'i (%9,4) idrar, 27'si (%5,3) apse ve 36'sı (%7) diğer örneklerden izole edilmiştir. MSSA ve MRSA izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı Tablo 4.3.'de yer almaktadır.

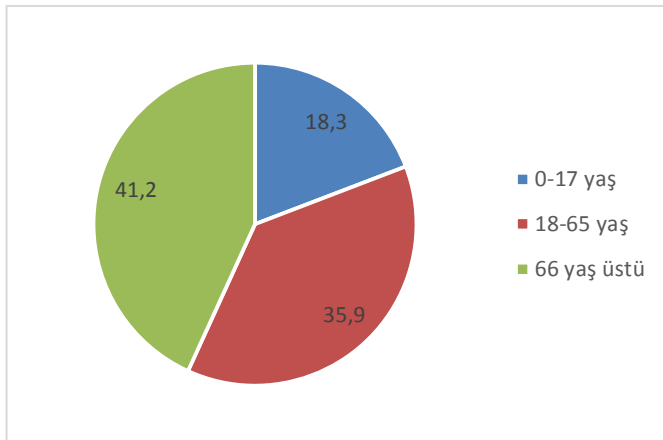
MRSA izolatlarının %38,2'si kliniklerden, %35,1'i polikliniklerden, %26,7'si yoğun bakımlardan izole edilmiştir. Örnek türlerinin kliniklere göre dağılımı Tablo 4.4.'de MSSA ve MRSA izolatlarının örnek ve kliniklere göre dağılımı ise Tablo 4.5.'de görülmektedir.



Şekil 4.1. 2018-2021 MSSA yaş grupları

Tablo 4.1. 2018-2021 yıllarında MSSA izolatlarının yaş gruplarına göre dağılımı

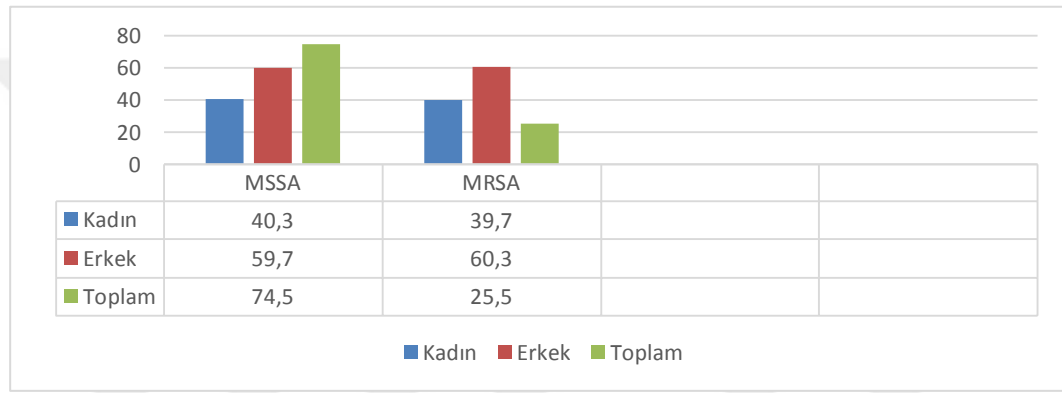
yaş grupları	2018 %	2019 %	2020 %	2021 %	p	toplam %
0-17 yaş	8,2	7,2	8,4	7,6	0.988	7,9
18-65 yaş	52,0	53,2	46,7	50	0.7962	50,5
66 yaş üstü	39,8	39,6	44,9	42,4	0.8511	41,6



Şekil 4.2. 2018-2021 MRSA yaş grupları

Tablo 4.2. 2018-2021 yıllarında MRSA izolatlarının yaş gruplarına göre dağılımı

yaş grupları	2018 %	2019 %	2020 %	2021 %	p	toplam %
0-17 yaş	21,7	22,0	16,7	7,7	0.6547	18,3
18-65 yaş	43,5	46,3	33,3	46,2	0.5747	35,9
66 yaş üstü	34,8	31,7	50	46,2	0.287	41,2



Şekil 4.3. 2018-2021 yıllarında MSSA ve MRSA izolatlarının cinsiyete göre dağılımı

2018, 2019, 2020, 2021 yıllarında toplam 513 *S. aureus* izolatı saptanmıştır. Bunlardan 131'i MRSA izolatıdır. MRSA görülen 131 hastadan 79'u erkek, 52'si kadın hastadır. Buna göre %60,3 erkek, 39,7 kadın hasta profili görülmüştür. 382 MSSA izolatından 228'i erkek, 154'ü kadın hastadır. Buna göre %59,7 erkek, 40,3 kadın hasta profili görülmüştür.

Tablo 4.3. 2018-2021 yıllarında izole edilen MSSA ve MRSA izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı

örnek türü	MSSA		MRSA		toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
yara	135	(35,3)	40	(30,5)	175	(34,1)
kan	111	(29,1)	39	(29,8)	150	(29,2)
balgam	55	(14,4)	22	(16,8)	77	(15,0)
idrar	29	(7,6)	19	(14,5)	48	(9,4)
apse	22	(5,8)	5	(3,8)	27	(5,3)
göz	6	(1,6)	3	(2,3)	9	(1,8)
katater	8	(2,1)	0	(0)	8	(1,6)
plevra sıvısı	3	(0,8)	1	(0,8)	4	(0,8)
boğaz	2	(0,5)	1	(0,8)	3	(0,6)
eklem sıvısı	11	(2,9)	1	(0,8)	12	(2,3)
toplam	382	(74,5)	131	(25,5)	513	(100)

Tablo 4.4. 2018-2021 yıllarında izole edilen örnek türlerinin kliniklere göre dağılımı

örnek türü	poliklinik		klinik		yoğun bakım		toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
yara	113	(55,4)	54	(28,6)	8	(6,7)	175	(34,1)
kan	31	(15,2)	66	(34,9)	53	(44,2)	150	(29,2)
balgam	3	(1,5)	22	(11,6)	52	(43,3)	77	(15,0)
idrar	30	(14,7)	14	(7,4)	4	(3,3)	48	(9,4)
apse	12	(5,9)	15	(7,9)	0	(0)	27	(5,3)
göz	5	(2,5)	3	(1,6)	1	(0,8)	9	(1,8)
katater	3	(1,5)	5	(2,6)	0	(0)	8	(1,6)
plevra sıvısı	0	(0)	4	(2,1)	0	(0)	4	(0,8)
boğaz	3	(1,5)	0	(0)	0	(0)	3	(0,6)
eklem sıvısı	4	(2,0)	6	(3,2)	2	(1,7)	12	(2,3)
toplam	204	(39, 8)	189	(36,8)	120	(23,4)	513	(100)

İzole edilen izolatların %39,8'i polikliniğe başvuran hastalardan, %36,8'i klinikte yatan hastalardan, %23,4'ü yoğun bakım hastalarından elde edilmiştir.

Tablo 4.5. 2018-2021 yıllarında izole edilen MSSA ve MRSA izolatlarının kliniklere göre dağılımı

örnek türü	poliklinik		klinik		yoğun bakım		toplam	
	MSSA n (%)	MRSA n (%)	MSSA n (%)	MRSA n (%)	MSSA n (%)	MRSA n (%)	MSSA n (%)	MRSA n (%)
yara	89 (56,3)	24 (52,2)	41 (29,5)	13 (26)	5 (5,9)	3 (8,6)	135 (35,3)	40 (30,5)
kan	27 (17,1)	4 (8,7)	49 (35,3)	17 (34)	35 (41,2)	18 (51,4)	111 (29,1)	39 (29,8)
balgam	2 (1,3)	1 (2,2)	15 (10,8)	7 (14)	38 (44,7)	14 (40)	55 (14,4)	22 (16,8)
idrar	20 (12,7)	10 (21,7)	5 (3,6)	9 (18)	4 (4,7)	0 (0)	29 (7,6)	19 (14,5)
apse	9 (5,7)	3 (6,5)	13 (9,4)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	22 (5,8)	5 (3,8)
göz	3 (1,9)	2 (4,3)	2 (1,4)	1 (2)	1 (1,2)	0 (0)	6 (1,6)	3 (2,3)
katater	3 (1,9)	0 (0)	5 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (2,1)	0 (0)
plevra sıvısı	0 (0)	0 (0)	3 (2,2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,8)	1 (0,8)
boğaz	2 (1,3)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)	1 (0,8)
eklem sıvısı	6 (3,8)	1 (2,2)	9 (6,5)	0 (0)	4 (4,7)	0 (0)	19 (5,0)	1 (0,8)
osteomyelit	0 (0)	1 (2,2)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,8)
toplam	158 (41,4)	46 (35,1)	139 (36,4)	50 (38,2)	85 (22,3)	35 (26,7)	382 (74,5)	131 (25,5)

Tablo 4.6. 2018-2021 yıllarına ait MSSA direnç oranları

antibiyotikler	2018 n/t (%)	2019 n/t (%)	2020 n/t (%)	2021 n/t (%)	Toplam n/t (%)
Linezolid	0/97 (0)	0/111 (0)	0/107 (0)	0/66 (0)	0/381 (0)
Vankomisin	0/93 (0)	0/109 (0)	0/105 (0)	0/65 (0)	0/372 (0)
Tigesiklin	0/61 (0)	0/111 (0)	0/106 (0)	0/66 (0)	0/344 (0)
Teikoplanin	0/58 (0)	0/110 (0)	0/106 (0)	0/66 (0)	0/340 (0)
Gentamisin	0/97 (0)	0/111 (0)	0/106 (0)	0/66 (0)	0/380 (0)
Daptomisin	0/97 (0)	0/106 (0)	0/105 (0)	0/66 (0)	0/374 (0)
Trimetoprim-sulfametoksazol	4/98 (4,1)	3/111 (2,7)	3/106 (2,8)	2/66 (3,0)	12/381 (3,1)
Levofloksasin	1/94 (1,1)	4/91 (4,4)	6/105 (5,7)	4/64 (6,3)	15/354 (4,2)
Klindamisin	6/92 (6,5)	5/97 (5,2)	7/100 (7)	1/60 (1,7)	19/349 (5,4)
Tetrasiklin	7/95 (7,4)	9/110 (8,2)	16/107(15,0)	6/66 (9,1)	38/378 (10,1)
Siprofloksasin	1/93 (1,1)	10/110 (9,1)	7/107 (6,5)	4/66 (6,1)	22/376 (5,9)
Eritromisin	9/91 (9,9)	16/110(14,5)	14/103(14)	9/66 (13,6)	48/370 (13,0)
Benzilpenisilin	50/62 (80,6)	87/111 (78,4)	82/105(78,1)	56/66 (84,8)	275/344 (79,9)

2018-2021 yıllarında izole edilen MSSA izolatlarında; linezolid, vankomisin, tigesiklin, teikoplanin, gentamisin ve daptomisin e karşı direnç saptanmaz iken en yüksek direnç %79,9 oranıyla benzilpenisiline karşı saptanmıştır. MSSA direnç oranları Tablo 4.6.'da görülmektedir.

Tablo 4.7. 2018-2021 yıllarına ait MRSA direnç oranları

Antibiyotikler	2018 n/t (%)	2019 n/t (%)	2020 n/t(%)	2021 n/t(%)	Toplam n/t (%)
Linezolid	0/23 (0)	0/40 (0)	0/54 (0)	0/13 (0)	0/130 (0)
Vankomisin	0/23 (0)	0/41 (0)	0/54 (0)	0/11 (0)	0/129 (0)
Tigesiklin	0/15 (0)	0/41 (0)	0/54 (0)	0/13 (0)	0/123 (0)
Teikoplanin	0/14 (0)	0/37 (0)	0/50 (0)	0/12 (0)	0/113 (0)
Daptomisin	0/23 (0)	0/38 (0)	0/54 (0)	0/13 (0)	0/128 (0)
Gentamisin	3/20 (15)	3/41 (7,3)	3/54 (5,6)	0/13 (0)	9/128 (7,0)
Trimetoprim-sulfametoksazol	5/20 (25)	10/41 (24,4)	1/51 (2,0)	0/13 (0)	16/125 (12,8)
Klindamisin	2/19 (10,5)	5/29 (17,2)	4/32(12,5)	2/7 (28,6)	13/87 (14,9)
Siprofloksasin	9/22 (40,9)	7/42 (16,7)	10/54 (18,5)	1/13 (7,7)	27/131 (20,6)
Levofloksasin	9/22 (40,9)	6/37 (16,2)	12/52 (23,1)	0/13 (0)	27/111 (24,3)
Tetrasikline	8/20 (40)	17/40 (42,5)	21/53 (39,6)	3/12 (25)	49/125 (39,2)
Eritromisin	4/20 (20)	18/40 (45)	29/54 (53,7)	5/12 (41,7)	56/126 (44,4)
Benzilpenisilin	15/15 (100)	40/40 (100)	52/52(100)	11/11(100)	118/118 (100)

2018-2021 yıllarında izole edilen MRSA izolatlarında; linezolid, vankomisin, tigesiklin, teikoplanin ve daptomisin'e karşı direnç saptanmaz iken en yüksek direnç oranları tetrasikline %39,2, eritromisine %44,4 benzilpenisilinin ise tamamına karşı saptanmıştır. MRSA direnç oranları Tablo 4.7.'de görülmektedir.

MRSA izolatlarında Trimetoprim-sulfametoksazol direnci 2020, 2021 yıllarında azalmış olarak saptandı ($p=0.001$) MRSA izolatlarında 2018-2021 yıllarında Levofloksasin direnci 2021 yılında azalmış olarak saptandı ($p=0.028$). MRSA ve MSSA izolatlarında çalışmadaki diğer antibiyotiklerdeki direnç oranlarında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. 2018-2021 yıllarında antibiyotiklerdeki direnç oranları istatistiksel olarak karşılaştırılmış olup Tablo 4.8.'de görülmektedir.

Tablo 4.8. 2018-2021 yıllarında antibiyotiklerdeki direnç oranlarının istatistiksel sonuçları

Antibiyotikler	<u>MSSA</u> p	<u>MRSA</u> p
Linezolid	N/A	N/A
Vankomisin	N/A	N/A
Tigesiklin	N/A	N/A
Teikoplanin	N/A	N/A
Daptomisin	N/A	N/A
Gentamisin	N/A	0.3748
Trimetoprim-sulfametoksazol	0.9422	0.001924
Levofloksasin	0.3154	0.02837
Klindamisin	0.5017	0.6627
Siprofloksasin	0.1095	0.05993
Tetrasikline	0.2517	0.7512
Eritromisin	0.7849	0.08004
Benzilpenisilin	0.7049	-

NA: Direnç gelişimi gözlenmediğinden istatistiksel değerlendirmeye alınmadı

5. TARTIŞMA

Bakteriler insanlık tarihi boyunca sağlığı bozan başlıca etkenlerden birisi olmuştur (119). Bu bakterilerden biri olan stafilokoklar hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlarda önemli etkenlerden biridir (115). *Staphylococcus aureus* solunum yolu, idrar yolu, cilt yumuşak doku ve kan yolu enfeksiyonları gibi çeşitli klinik tablolara sebep olabilir (120). Bu enfeksiyonlardan izole edilen klinik örnekler literatürde farklı yelpazede bildirilmektedir.

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada çalışmamızla (%34,1) uyumlu olarak *S. aureus* izolatlarının en sık elde edildiği klinik örnekler %30,4-56 oranında yara enfeksiyonları olmuştur (59, 112, 121-124). Bazı çalışmalarda ise *S. aureus* izolatları trakeal aspirat ve kan örneklerinde daha sık izole edilmiştir (22, 110, 120). Çalışmamızda kan örneklerinden izole edilen *S. aureus* izolatları ikinci sıklıkta (%29,2) saptanmıştır. Yurt dışında yapılan bazı çalışmalarda da yara, kan ve trakeal aspirat en sık *S. aureus* saptanan örnekler olmuştur (125-128).

Stafilokok enfeksiyonları YBÜ'lerinde gittikçe artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır (129). Yoğun bakım hastalarında endotrakeal tüp, üriner kateter ve santral venöz kateter kullanımı, çeşitli invazif girişimlerin yapılması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanılması, genel durum bozukluğu ve hastanede uzun süre yatış gibi nedenlerle dirençli bakterilerde artış görülmektedir (130). Özellikle yoğun bakım üniteleri gibi kritik bakım alanlarında MRSA enfeksiyonlarının yayılmasında hastane personeli birinci derecede sorumludur (131).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda yoğun bakımlarda izole edilen MRSA oranları %40-72 arasında değişmektedir. Çalışmamızda bu çalışmalara nazaran hastanemiz yoğun bakımlarında izole edilen MRSA oranı nispeten daha düşük oranda (%26,7) bulunmuştur (38, 110, 132-136).

Popülasyon temelli yapılan çalışmalara göre *S. aureus* enfeksiyonları erkeklerde daha fazla görülmektedir (137). Çalışmamızda (%59,8) olduğu gibi ülkemizde yapılan birçok çalışmada da *S. aureus* izolatları %54-76,2 oranlarında en sık erkeklerde görülmüştür (133, 138, 139). Yurt dışında yapılan çalışmaların birçoğunda da *S. aureus* izolatları en sık erkek hastalardan %58-63,3 oranlarında soyutlanmıştır (127, 140, 141). Bu çalışmaların aksine Artan ve ark. (142) izole ettikleri 98 *S. aureus* izolatının %57,1 kadın hastalardan soyutlanmıştır. Yine

benzer şekilde Nepal’de Ansari ve ark. (125) 306 *S. aureus* izolatının %57,2’ sini kadınlardan soyutlamışlardır.

Hastanenin tüm kliniklerinde ve tüm yaş gruplarında hastane enfeksiyonları görülebilir. Buna rağmen yaşlı hastalar, altta yatan kronik hastalığı olanlar ve çocuklar hastane enfeksiyonu gelişmesi açısından en riskli gruplardır. Popülasyon temelli yapılan çalışmalar *S. aureus* enfeksiyonlarının en fazla bir yaş altında görüldüğünü, ergen yaşta azaldığını ve ileri yaşlarda artmakta olduğunu göstermiştir (137). Çalışmamızda MRSA izolatları 66 yaş üstündekilerde daha sık izole edilmiş olmakla birlikte MSSA ve MRSA izolatlarının her ikisi de 18 yaş altındakilerde daha az izole edilmiştir. Bunun nedeni hastanemizde yatan çocuk yoğun bakım hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Çalışmamızda 0-95 yaş aralığındaki 513 hastanın yaş ortalaması 55,4 olup benzer yapılan çalışmayla yakın oranda (%53,2) saptanmıştır (132).

Antibiyotiklerin keşfi ve kullanıma girmesinden bu yana antibiyotikler basit enfeksiyonlardan hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara varana dek birçok hastalığın tedavisinde kullanılmış ve büyük başarılar sağlamıştır. Ancak antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanılması, bugün antibiyotiğe dirençli türlerin hızla ortaya çıkmasına neden olmuştur (106). İlaça dirençli bakteriler, her yıl dünya çapında önemli sayıda ölümden sorumludur. Bu durum Avrupa İlaç Ajansı'nın raporlarında ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından belirtilmiştir (119).

S. aureus’larda antibiyotik direnci sulfonamidlere karşı başlamış ve günümüzde yeni kullanıma giren linezolid kadar uzanmıştır. 1940’lı yıllarda penisilinin kullanılmasıyla oldukça azalan *S. aureus* enfeksiyonlarına karşı penisilinaz enzimi üreten izolatların ortaya çıkmasıyla penisilin direnci görülmeye başlanmış ve 1961’de metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) tanımlanmıştır (134).

Ülkemizde MSSA’larda penisilin direnç oranlarıyla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; Sen ve ark. (143) 2010-2015 yıllarında klinik ve polikliniklerde takip edilen hastaların klinik örneklerinden izole edilen toplam 21478 adet stafilocok izolatında penisilin direncini %80,1 olarak bulmuşlardır. Tanrıverdi çaycı ve ark. (144) 2014-2017 yıllarında yaptıkları çalışmada penisilin direncini %82,8, Tanrıverdi ve ark. (122) 2018-2019 yıllarında yine aynı oranda %82,8 bulmuşlardır. Özel ve ark. (121) 2015-2016 yıllarında %87,3, Duran ve ark. (120) 2016-2019 yıllarında penisilin direncini %89,6 bulmuşlardır. Bu

çalışmadaki MSSA'larda saptanan %79,9'luk penisiline yüksek direnç oranı bu çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

MRSA'larda penisilin direnç oranlarına bakıldığında; Tanrıverdi ve ark. (122) çalışmalarında penisilin direncini %98 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ülkemizde yapılan birçok çalışmada olduğu gibi tamamına karşı penisilin direnci bulunmuştur (120, 121, 143-145).

Benzer şekilde Çin'de toplumla ilişkili deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olan hastalardan yapılan çok merkezli bir çalışmada da 1895 MSSA izolatının %96,6'sı ve 51 MRSA izolatının tamamı penisiline dirençli bulunmuştur (146).

Stafilokokların %90'ı penisilinaz enzimi üretebildiklerinden, stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaması bildirilmektedir (87). Bu durumun sonucu bu çalışmadaki penisilin direnç oranlarının çok yüksek olmasını desteklemektedir. Çalışmamızda 2018-2021 yıllarında MSSA ve MRSA direnç oranlarında bir değişiklik gözlenmemiştir

Penisilin direncinden sonra 1950'lerde tetrasiklin ve eritromisin direnci görülmeye başlanmıştır (134).

Bilindiği üzere tetrasiklinler geniş spektrumlu, bakteriyostatik özellikte, protein sentezini inhibe ederek birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakteri enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdir (100).

Ülkemizde MSSA'larda tetrasiklin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda; Tanrıverdi ve ark. (122) %6, Sen ve ark. (143) %7,3 direnç saptanmıştır. Bunun yanında yapılan diğer çalışmalarda oranlar değişkenlik göstermektedir. Duran ve ark. (120) tetrasiklin direnci saptamaz iken çalışmamızda saptadığımız %10,1 direnç oranı yapılan bazı çalışmalarla (%10,5 -26) uyumlu bulunmuştur (35, 110, 121, 133, 134, 147) Bu çalışmalardaki değişik oranların çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Örneğin; Doğan ve ark. (35) yatan hastalardan 2001-2002 yıllarında yaptıkları çalışmada %25,7, 2011-2012 yıllarında yaptıkları çalışmada %16,6 ve yine yatan hastalardan Yüksekaya ve ark. (134) %26 direnç saptamışlardır.

MRSA'larda tetrasiklin direnci ile ilgili çalışmalara bakıldığında çalışmamızda saptadığımız %39,2'lik direnç oranı; Özel ve ark. (121) %33,3, Duran ve ark. (120) %33,7, Tanrıverdi ve ark. (122) %38,2 ve Kula Atik ve ark'nın (147) saptadığı %43,4' lük direnç oranlarıyla benzerdir. Nazik ve ark.

((148) 2014, 2015, 2016, 2017 yıllarında kan kültürlerinden yaptıkları çalışmada tetrasiklin direncini sırasıyla %16,7, %35, %48,6, %20 ve Kangül ve ark. (135) 2018, 2019, 2020 yıllarında sırasıyla %33, %41, %32 tetrasiklin direncini çalışmamızla benzer oranlarda bildirmişlerdir. Bunun yanında Sen ve ark. (143) %54,3, Yüksekaya ve ark. (134) %59, Arabacı ve ark. (133) %65, Arıcı ve ark. (110) %68, Çıkman ve ark. (130) %68, Doğan ve ark. (35) 2001-2002 yıllarında %63,3, 2011-2012 yıllarında %62,3 ve Yıldız ve ark. (149) Türkiye’de 12 hastanede yaptıkları çalışmada %88,2 oranında tetrasiklin direnci bildirmişlerdir.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda da tetrasiklin direnç oranları değişiklik göstermektedir. Flamm ve ark. (150) ABD’de yaptıkları çalışmada MSSA ve MRSA’larda sırasıyla %3,6, %4,4, Song ve ark. (127) Asya ülkelerinde yaptıkları çalışmaya sonucunda hastane kaynaklı MRSA’larda %64,2, toplum kaynaklı MRSA’larda %66,5, Liu ve ark. (146) Çin’de yetişkin ve çocukları kapsayan bir çalışmalarında MRSA’da %49, MSSA’da %42, Bell ve ark. (151) Yeni Zelanda’da yaptıkları bir çalışmada MRSA’da %44, MSSA’da %1,5 tetrasiklin direnci bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 2018-2021 yıllarında tetrasikline karşı direnç oranlarında MSSA ve MRSA izolatlarında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

1950’lerde eritromisin direnci de görülmeye başlanmıştır. Eritromisin, makrolid grubu antibiyotiklerden olup protein sentezini engelleyerek etki eder (40).

Ülkemizde MSSA’larda eritromisin direnci ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda direnç oranları çalışmamızla (%13) benzer oranlarda (%8-17) saptanmıştır.

MRSA’larda eritromisin direnci ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda ise direnç oranları %38,4-70 aralığında bildirilmiştir (110, 122, 129, 133, 143, 144, 147). Kangül ve ark. (135) Diyarbakır’da yaptıkları bir çalışmada 2018,2019,2020 yıllarında sırasıyla %35, %55, %39 direnç saptamıştır. Çalışmamızda 2018,2019,2020, 2021 yıllarında eritromisin direnci sırasıyla 20, 45, 53,7, ve 41,7 ve toplamda %44,4 oranında bu çalışmalar ile benzerdir.

Yurtdışında yapılan çalışmalarda da benzer oranlar bildirilmiştir. Eritromisine karşı Bell ve ark. (151) Yeni Zelanda’da MSSA izolatlarında %10,9, MRSA izolatlarında %59,3, Sanjana ve ark. (152) Nepal’de MSSA izolatlarında

%14,51, MRSA izolatlarında %58,06 ve Thai Son ve ark. (153) Vietnam'da yaptıkları MRSA izolatlarında %88,2 oranında direnç saptamışlardır.

Çalışmamızda 2018 yılında diğer yıllara kıyasla görece olarak daha az görülen eritromisin direncinde (%20) istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p=0.08).

Penisilin, tetrasiklin ve eritromisin direncinden sonra stafilokoklarda 1961 yılında metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) tanımlanmıştır (134).

S. aureus izolatları önceden beta-laktamaz üretimi ile yalnızca penisilin ve türevlerine dirençli iken, PBP2'nin değişimiyle tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir (154). SCCmec bölgesinde yer alan mecA geni, penisilin ve diğer beta-laktam ilaçlarına düşük afinitesi olan PBP2a yoluyla metisilin direncine neden olmaktadır (155).

Dünya Sağlık Örgütü bakteriyel bulaşıcı hastalıkların tedavisinde antibiyotik direncini en büyük tehditlerden biri olarak görmektedir (148). Küresel çapta hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık %50' sini çok ilaca dirençli patojenler oluşturmaktadır. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatları, büyük oranda hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan antibiyotiğe direnç bakımından en inatçı patojenlerden biridir (106).

Çoklu direnç ile öne çıkan MRSA'larda doğru antibiyotik tercihi için öncelikle metisilin dirençli izolatların çabuk ve doğru bir şekilde tanımlanması gereklidir. Direnç belirlemede tercih edilen yöntemin rutin laboratuvarlarda güvenilir, kolay uygulanabilir ve çabuk sonuç vermesi oldukça önemlidir (156).

Metisilin direnciyle ilgili ülkemizde birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda metisilin direnci %17,9-76,5 oranında bulunmuştur (30, 35, 59, 110, 112, 120-123, 129, 134, 147, 148, 157). Son yıllarda, invazif MRSA enfeksiyon sıklığında düşüş gözlenmekte ve bu durum çeşitli yayınlarda bildirilmektedir. EARS-Net' in 2015 verilerine göre 2011 yılından bu yana Avrupa ülkelerindeki ortalama MRSA oranlarında düzenli bir azalma bildirilmektedir. Direnç oranı 2011'den 2015 yılına kadar %18,8'den %6,8'e düşmüştür (22).

MRSA oranları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (EARSS)'nde 2020'de *S. aureus* için 40 ülke/bölgenin dokuzunda MRSA yüzdeleri %5'in altında bildirilirken 40 ülke / bölgenin 10'unda %25'e eşit veya daha yüksek MRSA yüzdeleri bildirilmiştir (158). Layer ve ark. (159) EARS-NET'in bir parçası olarak 25 Alman

laboratuvarının topladığı verilere göre 2010 yılındaki metisilin direnci %20,8 bulunmuştur. Avrupa ülkeleri dışında yapılan çalışmalara bakıldığında İran'da 224 *S. aureus* izolatıyla yapılan bir çalışmada metisilin direnci %37,5 bulunmuştur (126). Song ve ark. (127) 2004-2006 yılları arasında bazı Asya ülkelerinde yaptıkları bir çalışmada hastane kaynaklı *S. aureus* enfeksiyonlarındaki metisilin direncini Hindistan'da %22, Filipinler'de %38,1, Vietnam'da %74,1, Kore %77,6 ve Sri Lanka %86,5, oranında bulmuşlardır. Ansari ve ark. (140) Nepal'de 306 *S. aureus* izolatında yaptıkları bir çalışmada %43,1 metisilin direnci bildirmişlerdir. Bu çalışmalara göre metisilin direnci ülkemizde hastaneden hastaneye değişiklik gösterirken aynı durum bazı Avrupa ve Asya ülkeleri arasında da görülmektedir.

Çalışmamızdaki %25,5 metisilin direnci ülkemizdeki bazı çalışmalar ile benzer oranlarda görülürken, Avrupa'da yapılan bazı çalışmalarla da benzer oranlardadır.

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan glikopeptit grubu iki antibiyotik; vankomisin ve teikoplanin bulunmaktadır (5). Glikopeptit grubu içinde yer alan antibiyotikler hücre duvarı yapısında bulunan peptidoglikan tabakasının D-alanin-D-alanin ucuna bağlanıp hücre duvarı sentezlenmesine transpeptidasyonu baskılamak suretiyle etki gösterirler. VanA geni varlığında GRSA/VRSA'larda direnç, ortaya çıkar (10, 105).

Çalışmamızda olduğu gibi *S. aureus*'a karşı ülkemizde yapılan çok sayıda çalışmada glikopeptit direncine rastlanmamıştır (12, 35, 110, 120-122, 124, 129, 133, 134, 148, 160, 161). Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 ve Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) 2019 verilerinde ülkemizde MRSA izolatlarında vankomisin direnci bildirilmemiştir (162, 163).

Yurtdışında yapılan çalışmalarda Flamm ve ark. (150) Amerika Birleşik Devletlerinde gerçekleştirilen geniş çaplı bir sürveyans çalışmasında MSSA ve MRSA'larda vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır. Song ve ark. (127) bazı Asya ülkelerinde yaptıkları çalışmada vankomisin ve teikoplanin direncine rastlanmamışlardır. Liu ve ark. (146) Çin'de yaptıkları çok merkezli ve Sanjana ve ark. (152) Nepal'de yaptıkları bir çalışmada vankomisin direncine rastlanmamışlardır. Bu verilere göre glikopeptitler halen *S. aureus* enfeksiyonlarına karşı etkinliğini korumaktadır.

Linezolid, özellikle MRSA kaynaklı toplum ve hastane kökenli, pnömoni, cilt ve yumuşak doku, infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidlere alternatif olarak kullanılabilecek oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir (110). Bakteriyostatik etkisini protein sentezinin ilk aşamasında gösterir. 50S ribozomal alt ünitesinin 23S rRNA'sına bağlanıp 30S başlama bileşiğiyle birleşir ve 70S başlama kompleksinin oluşmamasına yol açar (10). Bu benzersiz etki mekanizması sayesinde linezolid, diğer antibiyotikler ile arasında çapraz bir direnç oluşturmaz (2, 10). Linezolid ile tedavi edilen MRSA enfeksiyonlu hastaların sağkalım oranı ve klinik iyileşme oranlarının vankomisin ile tedavi edilenlerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2).

Bu çalışmada olduğu gibi ülkemizde yapılan çok sayıda çalışmada *S. aureus* izolatlarında linezolid direncine rastlanmamıştır (35, 38, 110, 120-122, 124, 130, 133, 136, 145, 147, 148, 161, 164). Yurtdışındaki çalışmalara bakıldığında Shariati ve ark. (155) 25 farklı ülke verilerini değerlendirdiği bir çalışmada %0,1 linezolid direnci bildirmiştir.

Streptomyces roseosporus' tan elde edilen siklik lipopeptid yapıda bir antibiyotik olan daptomisin konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir. Sitoplazmik membrana geri dönüşümsüz bağlanma sonucunda kalsiyuma bağımlı hücre membranı depolarizasyonuna yol açar. Membran potansiyelinde meydana gelen bu değişiklik, protein, DNA ve RNA sentezi inhibisyonuna ve bunu takiben hücre ölümüne neden olur (10, 72).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda MSSA'larda daptomisin direncine rastlanmamıştır (120, 133, 147). Ancak MRSA izolatlarında MSSA izolatlarında olduğu gibi bazı çalışmalarda daptomisin direncine rastlanmaz iken; (121, 135, 164, 165). Arabacı ve ark. (133) İzmir'de %3, Sen ve ark. (143) %0,3, Cesur ve ark. (166) %0,4, Yenişehirli ve ark. (161) Tokat'ta %2, Duran ve ark. (120) %2,3 daptomisin direnci saptamışlardır. Nazik ve ark. (148) Kahramanmaraş'da kan örnekleriyle yaptıkları çalışmada daptomisine 2014 yılında %8,3, 2015 yılında %5 direnç saptamış, 2016-2017 yıllarında dirence rastlamamıştır

Yurtdışındaki çalışmalara bakıldığında Bell ve ark. (151) Avusturalya ve Yeni Zelanda'da yaptıkları çalışmada daptomisine direnç bildirilmez iken, Shariati ve ark. (155) 25 ülke verileriyle %0,1 oranında daptomisin direnci bildirmişlerdir. Flamm ve ark. (150) ABD'de yaptıkları çalışmada MSSA'larda direnç saptamazken, MRSA'larda %0,1 oranında daptomisin direnci

saptamışlardır. Çalışmamızda hem MSSA hem de MRSA izolatlarına karşı daptomisin direncine rastlanmamıştır.

Tigesiklin, minosiklinden elde edilen ve tetrasiklin direncinin üstesinden gelmek için modifiye edilmiş bir glisilsiklin antibiyotik olup, 30S ribozomal alt birimlerine bağlanarak ve tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girişini bloke ederek protein sentezini inhibe eder (167). Bakteriyostatik etkili olup zamana bağlı etkinlik gösteren tigesiklin, Tert-butil-glisilamido grubunun eklenmesiyle minosiklin ve tetrasiklinlere kıyasla ribozoma daha güçlü bağlanır ve efluks pompalarıyla dış ortama atılımı daha düşük düzeyde olur. Bundan dolayı tigesiklin; tetrasiklin direnci gösteren izolatlar karşı daha potent bir etkiye sahiptir. Tigesiklin, yapılan çeşitli klinik çalışmalarda komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında ve komplike intraabdominal enfeksiyonlarda standart tedaviler kadar etkili bulunmuştur (10).

Çalışmamızla uyumlu olarak MSSA’larda tigesiklin direnciyle ilgili yapılan çalışmalarda Arabacı ve ark. (133) ve Özel ve ark. (121) direnç saptamamışlardır. MRSA’larda tigesiklin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda Özel ve ark. (121) Balıkesir’de yaptıkları çalışmada ve Küçükateş ve ark. (168) yoğun bakım ünitelerinden izole ettikleri MRSA’larda direnç saptamamıştır. Bunun dışında tigesiklin için MRSA’larda %2-9 oranında direnç bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır (38, 133, 148, 158, 169).

Yurtdışında yapılan çalışmalarda İran’da Khalili ve ark. (170) yaptıkları çalışmalarda MSSA ve MRSA izolatlarında tigesiklin direnci saptamamıştır. Flamm ve ark. (150) Amerika Birleşik Devletleri’nde yaptıkları bir surveyans çalışmasında MSSA’lar için direnç saptamamışlar. MRSA’lar için %0,1 olarak saptamışlardır. Shariati ve ark. (155) 25 farklı ülkeden topladıkları çalışma sonucunda %0,1 tigesiklin direncine rastlamışlardır.

S. aureus’un aminoglikozitlere direnci, aminoglikozit ajanlarının enzimatik modifikasyonu, alımın azalması ve 30S ribozomal alt biriminin hedef modifikasyonları dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla sağlanır. Aminoglikozitler 30S bakteri ribozomunda yer alan 16S rRNA alt birimine bağlanarak protein sentezini engellerler (105).

Ülkemizde MSSA’larda gentamisin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda çalışmamızla uyumlu olarak birçok çalışmada gentamisin direncine rastlanmamıştır (110, 120-122, 143, 145, 147). Bunun dışında %10’un üzerinde

direnç bildirilen çalışmalarda vardır. Doğan ve ark. (35) 2001-2002 yıllarında %12,4, 2011-2012 yıllarında %3 direnç saptamıştır. Arabacı ve ark. (133) %13, Şanlı ve ark. (30) %21,7 direnç bildirmişlerdir.

MRSA'larda gentamisin direnciyle ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda (%9-96) çok farklı oranlar saptanmıştır (30, 35, 110, 120-122, 133, 135, 143, 145, 147-149, 164, 165). Çalışmamızda saptadığımız gentamisin direnci (%7) bu çalışmalardan daha az orandadır. 2004-2019 yıllarını kapsayan bir çalışmada MRSA'larda gentamisin için 2004 yılında saptanan %58,3'lük direnç oranı 2019 yılında %9,6 olarak bildirilmiş ve ilaç direncinin zaman içerisinde azaldığı belirtilmiştir (171). Çalışmamızda saptadığımız %7 gentamisin direnci bu çalışmayı desteklemektedir.

Yurtdışında yapılan çalışmalarda gentamisin direnci oldukça farklılık göstermektedir. Flamm ve ark. (150) ABD' de yaptıkları bir süveyans çalışmasında MSSA' larda direnç saptamazken, MRSA izolatlarında %1 direnç saptamıştır. Rossato ve ark. (172) Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada MRSA'larda gentamisin direncini %28,6 bulmuştur. Bell ve ark. (151) Yeni Zelanda'da yaptıkları çalışmada MSSA'larda %0,6, MRSA'larda %44 gentamisin direnci saptamıştır. Song ve ark. (127) Asya ülkelerinde yaptıkları bir çalışmada toplum kaynaklı MRSA'larda %61,2 direnç saptarken, hastane kaynaklı MRSA' larda %78,6 gentamisin direnci saptamıştır. Son ve ark. (173) Vietnam'da yaptıkları bir çalışmada MSSA'larda %30,2, MRSA'larda %55,9, Sanjana ve ark. (152) Nepal'de MSSA'larda %32,30, MRSA' larda %38,09 direnç saptamıştır.

Sulfonamidler 1935 yılında kliniğe tanıtılan ilk antibiyotik sınıfı olup günümüzde en yaygın kullanılanı sülfametoksazol (SMX)' dür. Trimetoprim (TMP) 1962 yılında tanıtıldı ve 1968 yılından beri SMX ile kombinasyon halinde ko-trimoksazol (247) adı verilen bir formülasyonda kullanılmaktadır. Her iki ajan da amino asit ve nükleotid sentezinde bir kofaktör olan folik asit sentezini inhibe eder ve bakteriyel metabolizmaya müdahale ederek etki gösterir (105).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda MSSA'larda Ko-trimoksazole karşı %0,28-16,7 arasında değişen farklı direnç oranları saptanmıştır (11, 35, 120-122, 133, 143-145, 148). Çalışmamızdaki direnç oranı (%3,1) bu aralıkta yer almaktadır. Doğan ve ark. (35) 2001-2002 yıllarında %12,9, 2011-2012 yıllarında %3,1, Nazik ve ark. (148) 2014,2015,2016 yıllarında kan kültürlerinden yaptıkları çalışmada sırasıyla %16,7, %10, %11,4, direnç saptarken 2017 yılında direnç

saptamamışlardır. Çalışmamızda 2018-2021 yıllarında ko-trimoksazol için direnç oranlarında bir değişiklik saptanmamıştır.

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda MRSA'larda ko-trimoksazole karşı %6-49,5 arasında değişen farklı direnç oranları saptanmıştır (11, 120-122, 129, 133, 143-145, 164, 165, 169). Çalışmamızda 2018,2019,2020, ve 2021 yıllarında direnç oranları sırasıyla %25, 24,4, 2 ve 0 ve ortalama %12,8 bulunmuştur. Ko-trimoksazole direnci MRSA'larda 2020 ve 2021 yıllarında, 2018 ve 2019 yıllarına göre azalmış olarak saptanmıştır (p=0.001). Benzer bir çalışmada Doğan ve ark. (35) 2001-2002 yıllarında %41,2, 2011-2012 yıllarında %18,5 direnç saptamışlar ve bu on yıllık dönemde direnç oranının düştüğünü belirtmişlerdir.

Yurtdışında yapılan çalışmalarda Sanjana ve ark. (152) Nepal'de MSSA'larda %9,8 MRSA'larda %20,5, Song ve ark. (127) Asya ülkelerinde toplum kaynaklı MRSA'larda %31,3, hastane kaynaklı MRSA'larda %43,5, Bell ve ark. (151) Yeni Zelanda'da MSSA'larda %2,1, MRSA'larda %43,5, Nascimento ve ark. (128) Brezilya'da 6 yıllık çalışma sonucunda MRSA izolatlarında ko-trimoksazol direncini %71,1 gibi farklı oranlarda bildirmişlerdir.

Florokinolonlar, topoizomerazlardan DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini baskılayarak bakteriyel DNA sentezini bozmak suretiyle etki ederler (40). Bu sınıfta yer alan siprofloksasin için MSSA'larda çalışmamızda saptadığımız %5,9'luk direnç oranı ülkemizde yapılan bazı çalışmalarla benzer oranlarda (%3-11) bildirilmiştir (11, 110, 120-122, 133, 144, 147).

MRSA'larda ülkemizde siprofloksasin direnciyle ilgili yapılan çalışmalarda %9-92,2 aralığında oldukça farklı oranlarda direnç oranları saptanmıştır (11, 110, 120, 122, 124, 133, 135, 144, 149, 164). Özel ve ark. (121)'nin saptadığı %16,7 ve Nazik ve ark. (148) 2014,2015,2016,2017 yıllarında sırasıyla %16,7, %20, %31,4, %10 olarak saptadığı direnç oranlarını çalışmamızda ortalama saptadığımız %20,6 direnç oranlarıyla benzerdir.

Diğer bir florokinolon sınıfında yer alan ilaç levofloksasindir. MSSA'larda levofloksasin direnciyle ilgili yapılan çalışmalarda %1,5-11,8 arasında direnç oranları bildirilmiş ve çalışmamızda saptadığımız %4,2'lik direnç oranıyla uyumlu görünmektedir (30, 122, 133, 143, 145, 147).

MRSA'larda levofloksasin için ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda %50' den daha fazla direnç oranları bildirilmiştir (30, 120, 124, 133, 143, 147, 164). Bu çalışmaların aksine Tanrıverdi ve ark. (122) Malatya' da çalışmamızla benzer

oranda (%26,3) direnç saptamışlardır. Çalışmamızda %24,3 direnç oranı saptanmıştır.

Kangül ve ark. (135) 2018,2019,2020 yıllarında sırasıyla %18, %13, %7 direnç saptamışlar ve levofloksasin direncini 2020 yılında 2018 yılına göre azaldığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde 2018,2019,2020 ve 2021 yıllarında sırasıyla %40,9, 16,2, 23,1 ve 0 oranlarında bulunmuş ve levofloxacin direnci MRSA’larda 2021 yılında, 2018, 2019 ve 2020 yıllarına göre azalmış olarak saptanmıştır (p=0.028).

Yurtdışında yapılan çalışmalarda da farklı direnç oranları elde edilmiştir. Flamm ve ark. (150) ABD’de yaptıkları bir çalışmada MSSA’larda %10,8, MRSA’larda %67,9, Bell ve ark. (151) Yeni Zelanda’da MSSA’larda %1,2, MRSA’larda %60,8, Nascimento ve ark. (128) Brezilya’da yaptıkları bir çalışmada MRSA’larda %100 direnç saptamışlardır.

Linkozamidler grubunun bir üyesi olan klindamisin 1962 yılında *Streptomyces lincolnensis*’ ten elde edilen linkomisin’in yarı sentetik türevidir (97). Bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanarak peptidiltransferaz reaksiyonunun baskılanması sonucu protein sentezini bozar (174).

Ülkemizde MSSA’larda klindamisin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda direnç oranları %1,4-17 arasında saptanmıştır (110, 120-122, 133, 143, 144, 147). Özel ve ark. (121) Balıkesir’de yaptıkları bir çalışmada saptadıkları %12,7 direnç oranı çalışmamızla yakın orandadır.

Ülkemizde MRSA’larda klindamisin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda ise %31-72,2 oranlarında yüksek direnç oranlarına rastlanmıştır. Çalışmamızda %14,9 direnç oranıyla diğer çalışmalara göre düşük direnç saptanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatlarında MSSA (%74,5) oranı MRSA (%25,5)' lardan daha sık saptanmış ve çalışmamızın sonucu son yıllarda MRSA oranlarının düşme eğiliminde olduğunu bildiren çalışmaları desteklemektedir.
2. Yaş gruplarına göre izole edilen toplam MSSA-MRSA oranları sırasıyla 0-17 yaş %7,9, 18,3, 18-65 yaş %50,5, 35,9 ve 66 yaş üstünde %41,6, 41,1 oranında görülmüştür.
3. 2018-2021 yıllarında yaş gruplarına göre MSSA ve MRSA görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.
4. İzolatların %39,8'i poliklinik, %36,8'i klinik ve %23,4'ü yoğun bakım hasta örneklerinden izole edildi. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalara göre yoğun bakımlardan izole edilen MRSA oranlarımız daha düşük bulunmuştur.

Laboratuvarımızda saptanan MRSA izolatları izole edilir edilmez ilgili birimlere bildirilmekte ve enfeksiyon kontrol önlemleri alınmaktadır. Bu nedenle hastanemizde yoğun bakımlardan izole edilen MRSA oranlarının düşük olduğunu düşünmekteyiz.

5. MSSA ve MRSA izolatları kadın hastalardan sırasıyla %40,3, 39,7 ve erkek hastalardan %59,7, 60,3 benzer oranlarda saptandı.
6. En sık izole edilen klinik örnekler yara (%34,1), kan (%29,2), balgam (%15) ve idrar (%9,4) olarak bulunmuştur. Bakteriyemi ve sepsis açısından çalışmamızda kan örneklerinin ikinci sıklıkta olması ampirik tedavide direnç oranlarının bilinmesinin önemini arttırmaktadır.
7. 2018-2021 yılları arasındaki MSSA ve MRSA izolatlarında; linezolid, vankomisin, tigesiklin, teikoplanin ve daptomisin'e direnç gelişmediği saptanırken, MRSA suşlarında, trimetoprim sulfametoksazol direnci 2020-2021 yıllarında azalmış olarak saptandı ($p=0.001$). 2018-2021 yıllarında MRSA suşlarında levofloksasin direnci 2021 yılında azalmış olarak saptandı ($p=0.028$).
8. MSSA ve MRSA izolatlarında antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında gentamisin direnci dışında ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edildi. Diğer çalışmalarda MRSA gentamisin direnci yüksek

oranlarda bulunurken çalışmamızda %7 direnç saptanmıştır. Bu dūřuk direncin hastanemizde uygulanmakta olan kısıtlı antibiyotik bildiriminden kaynaklandığını dūřunuyoruz

9. Antibiyotik direnç oranları űlkelere, coėrafik bōlgelere ve hastaneden hastaneye deėiřiklik gōsterebilmektedir. Bu nedenle tűm hastanelerin kendi direnç profilini belirlemesi, kontrol komitelerinin űnerileri doėrultusunda uygun antibiyotik politikalarının uygulanması ve kısıtlı antibiyotik bildirimini yapılması dirençli mikroorganizmaların azaltılmasına katkı saėlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Güneş E. Çeşitli kaynaklardan izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin farklı yöntemlerle araştırılması. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2011.
2. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. 2020;10:107.
3. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. 2010;23(3):616-87.
4. Ünal S, Ulusoy S, Usluer G. *Staphylococcus aureus*: Direnç mekanizmaları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. p. 23-38
5. Sancak B. *Staphylococcus aureus*' ta metisilin ve vankomisin direnci. Hacettepe tıp dergisi. 2007;38(3):127-34.
6. Çiftçi İH, Altındış M, Çetinkaya Z, Gülşah A, Aktepe OC. Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda mecA varlığının araştırılması. Kocatepe Tıp Dergisi. 2009;10(1):17-20.
7. Sevgican E, Sınırtaş M, Özakin C, Gedikoğlu S. *Staphylococcus* türlerinde metisilin direncinin farklı yöntemlerle saptanması. Enfeksiyon Dergisi. 2009;23(2):63-8.
8. Oksuz L, Dupieux C, Tristan A, Bes M, Etienne J, Gurler N. The high diversity of MRSA clones detected in a university hospital in Istanbul. International journal of medical sciences. 2013;10(12):1740.
9. Kuşcu F, Öztürk D, Gürbüz Y, Tütüncü E, Şencan İ, Gül S. Metisiline Dirençli Stafilokoklarda Azalmış Vankomisin Duyarlılığının Araştırılması. Mikrobiyol Bul 2011;45(2):248-57.
10. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):565-76.
11. Yaman G, Çıkman A, Berktaş M, Parlak M, Güdücüoğlu H, Karahocagil Mkad. Hastane Kökenli *Staphylococcus Aureus* İzolatlarında Mlsb, Fusidik Asit Ve Diğer Antibiyotiklere Direnç. 2010;24(3):130-5.
12. Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, Parlak M, Gültepe B, Kalaycı Y. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik direnci ve azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması: çok merkezli bir çalışma. Mikrobiyol bul. 2015;49(2):240-8.
13. Genç S, Benzonana N, Özer S, Kuzu İ, Özyurt Y. Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Yoğun Bakım Derg. 2001;1(2):131-7.
14. Bannerman TL, Peacock SJ. *Staphylococcus*, *Micrococcus*, and other catalase-positive cocci. Manual of clinical microbiology. 2006;1(Ed. 9):390-411.
15. Kloos WE, Schleifer KH. Isolation and characterization of staphylococci from human skin II. descriptions of four new species: *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus simulans*1. International Journal of Systematic Evolutionary Microbiology. 1975;25(1):62-79.
16. Deniz DA. Keçilerde *Staphylococcus aureus*' un bakteriyolojik ve moleküler olarak araştırılması Adnan Menderes Üniversitesi; 2011.
17. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 4. baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 2004:495-96.

18. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *The Lancet infectious diseases*. 2001;1(3):147-55.
19. Mangal S. Metisilin Dirençli *Staphylococcus* (MRSA)'larda Daptomisin ve Linezolid Direncinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2019.
20. Atılı O. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılığının incelenmesi: Ankara Üniversitesi; 2007.
21. Gülbenat ŞM. Çeşitli klinik materyallerden izole edilen metisiline dirençli *staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarında vankomisin invitro aktivitesinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Uzmanlık Tezi. 2012.
22. Telli M, Okulu Y, Pat Y. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç oranındaki değişim: Metisiline direnç azalıyor mu. *Ankem Derg*. 2018;32(3):103-8.
23. Cengiz AT. *Staphylococcus aureus*. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş kitabevi; 1999. Ankara:339-49.
24. Sürücü N. Farklı *Staphylococcus* Suşlarının Fenotipik Yöntemler, RAPD-PCR ve REP-PCR Tiplendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2005.
25. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, genetics evolution*. 2008;8(6):747-63.
26. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, Sexton G, Fennell J, O'Rourke S, et al. *Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions*. 2018;31(2):e00084-17.
27. Peacock S. *Staphylococcus*. 10 Ed. S. Peter Borriello Prm, Guido Funke., Editor. London: United Kingdom: Hodder Arnold; 2005.
28. Hepsert AS. Eritromisin dirençli *Staphylococcus aureus* ve Koagülaz Negatif Stafilokoklarda İndüklenebilir MLSB Direncinin Araştırılması. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2009.
29. Dalkılıç E. Klinik *Staphylococcus aureus* izolatlarında Metisilin, Makrolid-Linkoamid-Streptogramin B ve Vancomisin Direncinin Araştırılması: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.
30. ŞANLI K. Hastane Kökenli ve Toplum Kaynaklı ID *Staphylococcus aureus* Suşlarının Çeşitli Antimikrobiyallere Duyarlılıkları. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*. 2020;12(2):188-93.
31. Öztürk R. Penisilinler. Leblebicioğlu H UG, Ulusoy S, editor. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.
32. Akıner EG. Klinik Materyallerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında Metisilin ve Vancomisin Dirençliliklerinin Araştırılması: Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı; 2006.
33. Otto M. MRSA virulence and spread. *Cellular microbiology*. 2012;14(10):1513-21.
34. Mete A. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları ve PCR-RFLP ile Tiplendirilmesi: Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı; 2005.
35. Doğan M, Feyzioğlu B, Baykan M. On yıllık dönemde *S. aureus* suşlarının antibiyotik direnç durumundaki değişim. *Abant Tıp Dergisi*. 2014;3(3):237-41.

36. Uzun B, Karataş Şener A, Güngör S, Afşar İ, Yüksel Ergin Ö, Demirci M. Staphylococcus aureus suşlarındaki metisilin direncinin belirlenmesinde sefoksitin disk difüzyon testi, otomatize sistem ve kromojenik besiyerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2013;47(1):11-8.
37. Güler İ, KILIÇ H, Atalay MA, Perçin D, Erçal BD. In-vitro susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains to antibiotics. Dicle Tıp Dergisi. 2011;38(4):466-70.
38. Dinç F, Dinç FT, Akca B, Sınırtaş A, Özakin C. Kandan izole edilen metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) suşlarının CLSI ve EUCAST kriterlerine göre vankomisin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin in vitro duyarlılık sonuçları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2011;41(3):120-6.
39. Giske CG, Martinez LM, Canton R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, et al. EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama kılavuzu V 1.0 (Temmuz 2013).
40. Selçuk T. Staphylococcus aureus İzolatlarında Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
41. Tünger A. Staphylococcus aureus: Mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji. Ulusoy S UG, Ünal S, editor. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.
42. Koneman EW, Allen SD, Janda W, Schreckenberger P, Winn W. Gram positive cocci PartI: Staphylococci and related gram positive cocci. Diagnostic microbiology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2005. p. 253-320
43. Bilgehan H. Besiyeri, Ayraçlar ve Deneyler. Klinik mikrobiyolojik tanı. 5 ed: Fakülteler Kitabevi, Barış yayınları; 2009.
44. Garrity G, Holt J. Bergey's manual of systematic bacteriology: An overview of the road map to the manual. Springer Verlag, New York: Bergey's Manual Trust; 2000. p. 1-19
45. Bilgehan H. Gram olumlu koklar. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10 ed. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 2000.
46. Kayser FH, Bienz K, Eckert J, Zinkernagel R. Medizinische Mikrobiologie. Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 221-3.
47. Cengiz AT, Cengiz SA. Staphylococcus. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.
48. Taylor T, Unakal C. Staphylococcus Aureus; StatPearls. Treasure Island, FL, USA. 2017.
49. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999.
50. Güneşer D. Klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus suşlarında makrolid grubu antibiyotiklere direnç mekanizmalarının araştırılması: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2009.
51. Bilgehan H. Temel mikrobiyoloji ve bağışıklık bilimi:(Uygulama konuları ile): Fakülteler Kitabevi Barış yayınları; 2005.
52. Günday H. Aydın bölgesinde ürüne işlenecek çiğ sütlerde Staphylococcus aureus ve enterotoksin varlığının araştırılması: Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi; 2017.
53. Semiz C. Staphylococcus aureus suşlarında koloni morfolojisine, pigmentasyona ve aminoglikozid duyarlılığına ısı faktörünün etkisi: Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi; 2012.
54. Diler GÖ. Daptomisin metisiline dirençli Staphylococcus aureus izolatlarında in vitro etkinliğinin araştırılması: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 2016.

55. Karataş E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotik direnç genleri ve panton-valentine lökositidin varlığının araştırılması: Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 2015.
56. Moreillon P, Que Y, Glauser MJP, practice of infectious disease. Elsevier-Churchill Livingstone P, PA. *Staphylococcus aureus*. 2005;2321-51.
57. Hook M, Foster T. *Staphylococcal Surface Proteins, Gram Positive Pathogens*. Ed: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JJ. ASM Press, Washington, DC; 2000.
58. Uysal S. Değişik Kaynaklardan İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Biyotiplendirilmesi ve Metisilin Direncinin Araştırılması: Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 2006.
59. Kart Yaşar K, Bilir Aybar Y, Pehlivanoglu F, Şengöz Gad. Stafilokok Suşlarında Slaym Faktör Pozitifliği, Metisilin Ve Antibiyotik Direnci. 2011;25(2):89-93.
60. Tetik T, Eryılmaz M, Akin A. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokok Suşlarında Slime Oluşumu Ve Antibiyotik Direnci Arasındaki İlişkinin Araştırılması. 2010.
61. Fidan I, Yüksel S, Çetin Gürel F. Koagülaz negatif stafilokok suşlarında biyofilm oluşumu ve siprofloksasinin biyofilm üzerine etkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2005;35:149-52.
62. Çelik İ, Cihangiroğlu M, Yüce P, Akbulut A, Kılıç S. Hastane kökenli metisilin dirençli stafilokok suşlarında slime oluşumu ile bunun teikoplanin duyarlılığına etkisinin araştırılması. *Ankem Dergisi*. 2004;18(1):45-8.
63. Biçer AT. Hastane izolatu *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif *staphylococcus* suşlarında metisilin direncinin farklı yöntemlerle araştırılması. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi; 2009.
64. Berkiten R. *Staphylococcus*. Tıbbi Mikrobiyoloji-2. Bozkaya E, editor: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005.
65. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, Cilt-2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 1555-82
66. Kutlu SB. Çeşitli klinik materyallerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci ve E-Test İle vankomisin MIC değerlerinin araştırılması. İstanbul: TC Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği; 2006.
67. Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. *International journal of antimicrobial agents*. 2000;16:3-10.
68. Aydınalp NE. Yenidoğan Yoğun Bakım Çalışanlarında Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Varlığının ve Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. İstanbul: Üsküdar Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi; 2018.
69. Tam K, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* secreted toxins and extracellular enzymes. *Microbiology spectrum*. 2019;7(2):7.2. 16.
70. Bokarewa MI, Jin T, Tarkowski A. *Staphylococcus aureus*: staphylokinase. *The international journal of biochemistry cell biology*. 2006;38(4):504-9.
71. Bush K. Beta-lactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Clinical microbiology reviews*. 1988;1(1):109-23.
72. Bozkurt GY, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni bir antibakteriyel ajan: daptomisin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2010;63(3):85-8.

73. Gümüşçü N. Vancomisin, Metisilin Duyarlı Teicoplanin Dirençli Bakterilerin Direnç Paternlerinin Belirlenmesi. Tekirdağ: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 2019.
74. Aköğretmen T. Balıkesir ve yöresinde mental retarde hastalarda nazal metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) taşıyıcılığı oranının moleküler yöntemlerle araştırılması: Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; 2016.
75. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. New England journal of medicine. 1998;339(8):520-32.
76. Kılıç S, Abbasoğlu U, Çevikbaş A. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları. 1 ed. Ankara: Efil Yayınevi; 2011.
77. Usluer G. Staphylococcus aureus'un neden olduğu infeksiyonlar. 2 ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.
78. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clinical Infectious Diseases. 2005;41(10):1373-406.
79. Karaoğlu İ. Deri Ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarının Sınıflandırılması Ve Etiyolojisi. Yoğun Bakım Derg. 2012;109-19.
80. Lowell GS, Daum RS. Staphylococcus aureus. 3 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2008.
81. Akhan S, Ünal S. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları. Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay. İstanbul: Nobel Kitabevi; 1996.
82. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. The Lancet. 1978;312(8100):1116-8.
83. Yıldırım F. Ölümcül Toplum Kökenli Enfeksiyonlar: Toksik Şok Sendromu, Post Splenektomi Enfeksiyonu, Meningokoksemi. Türkiye Klinikleri J Intensive Care-Special Topics. 2018;4(1):90-6.
84. Tanır G, Göl N. Antibiyotik Direnci. Klimik Dergisi. 1999;47-54.
85. Yüce A. Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. Klimik Dergisi. 2001;14(2):41-6.
86. Saran B, Karahan ZC. Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. Turk Urol Sem. 2010;1:216-20.
87. Gülay Z. Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. Ankem Dergisi 2003; 17(3):192-204.
88. Ayaz C. Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay (Ed.) Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar 3ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008.
89. Shahid M, Sobia F, Singh A, Malik A, Khan H, Jonas D, et al. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current-or potential-clinical practice: a comprehensive update. Critical reviews in microbiology. 2009;35(2):81-108.
90. Bush LM, Johnson CC. Ureidopenicillins and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. Infectious disease clinics of North America. 2000;14(2):409-33, ix.
91. Khardori N. Antibiotics--past, present, and future. The Medical clinics of North America. 2006;90(6):1049-76.
92. LiverTox. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.

93. Murray BE, Nannini EC. Glycopeptides (Vancomycin and Teicoplanin), Streptogramins (Quinupristin-Dalfopristin) and Lipopeptides (Daptomycin). New York: Churchill Livingstone Inc.2015. 417-34 p.
94. Brogden RN, Peters DH. Teicoplanin. *Drugs*. 1994;47(5):823-54.
95. Baylan O. Fosfomisin: dünü, bugünü ve geleceği. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44(2):311-21.
96. Ozansoy FD. Klinik Materyallerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin B Direncinin Fenotipik ve Genotipik Yöntemlerle Araştırılması. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; 2003.
97. Katzung B, Masters S, Trevor A. Kloramfenikol, Tetrasiklinler, Makrolidler, Klindamisin, Streptograminler ve Linezolid. 8 ed. Ankara: Güneş Tıp Evleri; 2010.
98. Kılıç SS. Linkozamidler. Hakan Leblebicioğlu, Gaye Usluer, Sercan Ulusoy. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.
99. Taşova Y. Tetrasiklinden tigesikline. *Ankem Dergisi*. 2010;24(2):36-44.
100. Usluer G. Tetrasiklinler ve Kloramfenikol. *Ankem Dergisi*. 2007;21(2):45-51.
101. Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;51(suppl_2):ii9-ii16.
102. Ekşi F, Gayyurhan Ed, Bayram A. Gaziantep Üniversitesi Hastanesinde İzole Edilen *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*. 2008;22(4):203-8.
103. Dobie D, Gray J. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Archives of disease in childhood*. 2004;89(1):74.
104. Akova M, Kayaalp OS. Dar spektrumlu antistafilokokal ve antianaerobik ilaçlar ve polipeptid yapıli antibiyotikler. 12 ed. Kayaalp OS, editor. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2009.
105. Vestergaard M, Frees D, Ingmer H. Antibiotic resistance and the MRSA problem. *Microbiology spectrum*. 2019;7(2):7.2. 18.
106. Orhan Z. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklerin Genotipik Direnç Mekanizmaları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2021;30(3):177-84.
107. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical microbiology reviews*. 1997;10(4):781-91.
108. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR, medicine. Focus: infectious diseases: vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Yale journal of biology*. 2017;90(2):269.
109. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(4):615-25.
110. Aksaray S, Arıcı N. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Metisilin Direncinin Belirlenmesi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. *Ankem Dergisi*. 2019;33(2):70-6.
111. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS microbiology reviews*. 2017;41(3):430-49.
112. Nergiz S, Atmaca S, Ozekinci T, Tekin A. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* strains in an interval of ten years (2001-2011). *TURKIYE KLINIKLERI TIP BILIMLERI DERGISI*. 2012;32(6).

113. Çalışkan T. Klinik örneklerden izole edilen staphylococcus suşlarının direnç profillerinin belirlenmesi: Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; 2011.
114. Körkoca H, Gökçeoğlu E, Dicle Y, Özçelik Z, Yurtdaş D, Dinler Ö. Hastane Kökenli Klinik Olmayan Staphylococcus Aureus Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Araştırılması. Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi. 2013;1(1):7-16.
115. Şamlıoğlu P, Bayram A, Hancı Sy, Ağuş N, Derici Yk, Şirin Mc, et al. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde nazal sürüntü örneklerinde metisilin duyarlı ve metisilin dirençli Staphylococcus aureus değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2018;48(2):130-3.
116. Techworm. Gram boyama 2018 [updated 15.09.2022. Available from: <https://www.techworm.com/wp-content/uploads/2018/02/gram-boyama.jpg>.
117. Deniz DA. Keçilerde Staphylococcus aureus'un bakteriyolojik ve moleküler olarak araştırılması: Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 2011.
118. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: MİK ve zon çapı değerlendirmek için sınır değer tabloları Sürüm 11.0,2021. Erişim tarihi: 25.09.2022 [updated 2021. Available from: <http://www.eucast.org>.
119. Kaźmierczak Z, Górski A, Dąbrowska K. Facing antibiotic resistance: Staphylococcus aureus phages as a medical tool. Viruses. 2014;6(7):2551-70.
120. Duran H, Çeken N, Atik TK. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Staphylococcus aureus Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2021;51(3):233-8.
121. Özel Y, Büyükgöğün KB, Yavuz MT. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması. 2017.
122. Tanrıverdi ES, Duman Y, Tekerekoğlu MS. Bir Üniversite Hastanesi'nde 2018-2019 Yıllarında İzole Edilen Staphylococcus Aureus İzolatlarının İncelenmesi. Fırat Tıp Dergisi. 2020;25(4):184-8.
123. Rağbetli C, Parlak M, Bayram Y, Guducuoglu H, Ceylan N. Evaluation of Antimicrobial Resistance in Staphylococcus aureus Isolates by Years. Interdisciplinary perspectives on infectious diseases. 2016;2016:9171395.
124. Coşkun MV, Alper Y, Uyanık MH, Yazgı H, editors. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarının fusidik asid ve diğer β -laktam dışı antibiyotiklere duyarlılığı. Presented at the XXXVIIth Turkish Microbiology Congress; 2016.
125. Ansari S, Nepal HP, Gautam R, Rayamajhi N, Shrestha S, Upadhyay G, et al. Threat of drug resistant Staphylococcus aureus to health in Nepal. BMC infectious diseases. 2014;14(1):1-5.
126. Poorabbas B, Mardaneh J, Rezaei Z, Kalani M, Pouladfar G, Alami MH, et al. Nosocomial Infections: Multicenter surveillance of antimicrobial resistance profile of Staphylococcus aureus and Gram negative rods isolated from blood and other sterile body fluids in Iran. Iranian journal of microbiology. 2015;7(3):127-35.
127. Song JH, Hsueh PR, Chung DR, Ko KS, Kang CI, Peck KR, et al. Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66(5):1061-9.
128. Nascimento TC, Diniz CG, Silva VL, Ferreira-Machado AB, Fajardo MO, de Oliveira TLR, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from an intensive care unit in Minas Gerais, Brazil, over a six-year period. Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2018;22:55-9.

129. Namıduru M, Karaoğlu İ. Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan Staphylococcus Aureus Suşlarının Antibiyotik Dirençleri. Van Tıp Dergisi. 2003;10(3):72-5.
130. Çikman A, Gündem NS, Karakeçili F, Korkmaz E, Çikman Ö. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Ankem Dergisi. 2012;26(3):131-6.
131. Herwaldt LA. Staphylococcus aureus nasal carriage and surgical-site infections. Surgery. 2003;134(5):S2-S9.
132. Zencir M, Ari A, Yılmaz N, Avcı M, Çalik Ş, Coşkun SA, Et Al. Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılığı, Hastaların Klinik Özellikleri Ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. Ankem Dergisi. 2016;30(1):18-23.
133. Arabacı Ç, Uzun B. Staphylococcus aureus İzolatlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2021;34(1).
134. Yüksekaya Ş, Opuş A, Güvenç Hİ, Kaya M, Akkaya O, Güzelant A, Et Al. 2009-2013 Yılları Arasında Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde Kan Kültüründen İzole Edilen Staphylococcus Aureus Suşlarının Antimikrobiyal Ajanlara Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. Ankem Dergisi. 2017;31(1):1-6.
135. Kangül H, Atmaca S, Uzuner N, Çelik M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastalardan 2018, 2019 ve 2020 yıllarında izole edilen metisiline dirençli staphylococcus aureus suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları. 2021.
136. Çelikkalek N, Özdem B, Gürel FÇ, Güvenman S, Güner HR, Açıkgöz Z. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):512-8.
137. Hacımustafaoğlu M, Aydın D. Akılcı antibiyotik kullanımı. 33 Ankem kongresi. 2-6 Mayıs 2018; Fethiye.
138. Özen NS, Ataman ŞT, Seyman D, Aldağ H, Mestan E. Antalya ili gıda çalışanlarında nazal Staphylococcus aureus taşıyıcılığının ve MRSA oranlarının üç farklı yöntem kullanılarak incelenmesi. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2013;70(2):51-8.
139. Günel E, Beşirbellioğlu BA, Eyigün CP, Başustaoğlu AC. Bir tıp fakültesi eğitim hastanesi'nde gelişen Staphylococcus aureus enfeksiyonlarında metisilin direnci: Mevcut enfeksiyon kontrol politikalarının etkinliğinin değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi. 2013;55(3):188-95.
140. Monecke S, Skakni L, Hasan R, Ruppelt A, Ghazal SS, Hakawi A, et al. Characterisation of MRSA strains isolated from patients in a hospital in Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. BMC microbiology. 2012;12(1):1-9.
141. Preeja PP, Kumar SH, Shetty V. Prevalence and Characterization of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus from Community- and Hospital-Associated Infections: A Tertiary Care Center Study. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2021;10(2).
142. Artan C, Artan MO, Baykan Z. Hastane çalışanlarında Staphylococcus aureus nazal taşıyıcılığı ve indüklenebilir klindamisin direnci. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2013;3(2):1-4.
143. Sen P, Demirdal T, Özdemir R, Nemli SA, Baran N, Er H, et al. Antimicrobial resistance in Staphylococci: A 6-year-evaluation. Medeniyet Medical Journal. 2017;32(4):205-11.
144. Tanrıverdi Y, Haslı F, Bilgin K, Birinci A. 2014-2017 Yılları Arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nde Kan Kültüründen İzole Edilen Staphylococcus aureus Suşlarının Antimikrobiyal Ajanlara Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021;4(1):20-2.

145. Haznedaroğlu T, Öncül O, Hoşbul T, Çavuşlu Ş, Baylan O, Özyurt M. Yatan Hastalardan Soyutlanan *Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisilin Direnci: Üç Yıllık Trend. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2010;9(6).
146. Liu Y, Xu Z, Yang Z, Sun J, Ma L. Characterization of community-associated *Staphylococcus aureus* from skin and soft-tissue infections: a multicenter study in China. Emerging microbes infections. 2016;5(1):1-11.
147. Kula-Atik T, Uzun B. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Metisiline ve Diğer Antimikrobiyal Ajanlara Direnç Durumlarının Değerlendirilmesi. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2020;33(2).
148. Nazik S, Cingöz E, Şahin AR, Güler S. Meticillin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures change in over years. Kocaeli Medical Journal. 2018;7(1):32-6.
149. Yıldız Ö, Çoban AY, Şener AG, Coşkun SA, Bayramoğlu G, Güdücüoğlu H, et al. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 12 Hospitals in Turkey. Annals of clinical Microbiology Antimicrobials. 2014;13(1):1-6.
150. Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Ross JE, Jones RN. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). Antimicrobial agents and chemotherapy. 2016;60(4):2273-80.
151. Bell JM, Turnidge JD, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of daptomycin: results from the surveillance program in Australia and New Zealand (2008). Pathology. 2010;42(5):470-3.
152. Sanjana R, Shah R, Chaudhary N, Singh Y. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in CMS-teaching hospital: a preliminary report. Journal of College of Medical Sciences-Nepal. 2010;6(1):1-6.
153. Thai T, Salisbury BH, Zito PM. Ciprofloxacin. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.
154. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. Infectious disease clinics of North America. 1997;11(4):813-49.
155. Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, van Belkum A, Mirzaei M, Khoramrooz SS, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. Antimicrobial Resistance Infection Control. 2020;9(1):1-20.
156. Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: detection methods and treatment of infections. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1989;33(7):995-9.
157. Avcioğlu F, Öztürk CE, Şahin İ, Öksüz Ş, Kızılirmak A, Nida A. Metisiline Dirençli Stafilkoklarda Azalmış Vankomisin Duyarlılığının Araştırılması. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2020;10(1):81-6.
158. Organization WH. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. 2022.
159. Layer F, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Witte W. [Current data and trends on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2012;55(11-12):1377-86.
160. Kaygusuz A. Gram preparatının infeksiyon hastalıklarının tanı ve izlemine katkısı. Ankem Dergisi. 2005;19(2):87-95.

161. Yenişehirli G, Yenişehirli A, Bulut Y, Bulut N. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2015;29(1):21-5.
162. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual Report 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 27.09.22. Available from: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf.
163. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2016 Yıllık Raporu [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu [updated 27.09.22. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/uamdss/yillik_raporlar/UAMDSS_2016_Rapor.pdf.
164. Hanci H, Uyanik MH, Bilici D, Albayrak A, Ayyildiz A. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarında daptomisin etkinliğinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2013;27(2):64-9.
165. Dogantekin E, Ak S. Klinik metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında daptomisin etkinliğinin incelenmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2015;6(24):20-3.
166. Cesur S, Irmak H, Şimşek H, ÇÖPLÜ N, KILIÇ H, ARSLAN U, et al. Türkiye’de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının saptanması. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(3):352-8.
167. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Current opinion in critical care.* 2009;15(5):403-12.
168. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni.* 2016;54(2).
169. Oksuz L, Gurler N. Susceptibility of clinical methicillin-resistant *Staphylococci* isolates to new antibiotics. *The Journal of Infection in Developing Countries.* 2013;7(11):825-31.
170. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Khaleghi S, Maleki Z, Rasoolinejad M. Evaluation of Tigecycline Activity Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Biological Samples. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR.* 2010;9(1):61-5.
171. Şanlı K, Kömürcü SZM, Kansak N, Adaleti R. *Staphylococcus aureus*’ un Onbeş Yılda Metisilin Direnç ve Antibiyogram Direnç Profilinin ve Görülme Sıklığının Değişimi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 2021;51(1):15-22.
172. Rossato AM, Primon-Barros M, Rocha LDL, Reiter KC, Dias CAG, d'Azevedo PA. Resistance profile to antimicrobials agents in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospitals in South Brazil between 2014-2019. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2020;53:e20200431.
173. Thai Son N, Thu Huong VT, Kim Lien VT, Quynh Nga DT, Hai Au TT, Thu Hang PT, et al. Antimicrobial Resistance Profile and Molecular Characteristics of *Staphylococcus aureus* Isolates from Hospitalized Adults in Three Regions of Vietnam. *Japanese journal of infectious diseases.* 2020;73(3):193-200.
174. Kılıç S. Linkozamidler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. (Ed.). *Bilimsel Tıp Yayınevi.*; 2003:345-2357.