

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KL.
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARDAN ÜRETİLEN STAPHYLOCOCCUS
AUREUS'LAR İÇİN KONAK RİSK FAKTÖRLERİNİN
VE S.AUREUS VİRULANS FAKTÖRLERİNDEN OLAN
PANTON-VALENTİN LÖKOSİDİN(PVL) GENİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep KARLIBAŞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2012

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KL.
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARDAN ÜRETİLEN STAPHYLOCOCCUS
AUREUS'LAR İÇİN KONAK RİSK FAKTÖRLERİNİN
VE S.AUREUS VİRULANS FAKTÖRLERİNDEN OLAN
PANTON-VALENTİN LÖKOSİDİN(PVL) GENİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep KARLIBAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nur YAPAR

Bu uzmanlık tezi DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2011.KG.SAĞ.16 sayı ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER:

TABLO DİZİNİ	II
ŞEKİL DİZİNİ	III
KISALTMALAR	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
SUMMARY	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tarihçe ve sınıflandırma	3
2.2. <i>S. aureus</i> 'un Morfolojisi, Üreme özellikleri ve İdentifikasyonu	4
2.3. Hücre Yapısı ve Virulans Faktörleri	5
2.4 Patogenez	14
2.5. <i>S. aureus</i> 'un Neden Olduğu Enfeksiyonlar	16
2.6. <i>S. aureus</i> 'a Bağlı Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler.....	18
2.7. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	19
2.8. Metisilin Direncinin Mekanizması	19
2.9 MRSA'nın Epidemiyolojik Özellikleri	24
2.10. MRSA Enfeksiyonlarının Kontrolü.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
4.BULGULAR	40
5.TARTIŞMA	52
6.KAYNAKLAR	65

TABLO DİZİNİ:

Tablo 1: *S. aureus*'un sebep olduğu enfeksiyonlar

Tablo 2: Şu ana kadar *S. aureus* suşlarında tespit edilmiş SCCmec tipleri

Tablo 3: SCCmec multiplex PZR da kullanılan primerler

Tablo 4: PVL multiplex PZR da kullanılan primerler

Tablo 5: Evde sık hastaneye yatan ve hastanede çalışan kişi varlığına göre dağılım

Tablo 6: Kronik hastalık varlığına göre dağılım

Tablo 7: Risk faktörlerine göre dağılım

Tablo 8: *S. aureus* taşıyıcılığına göre dağılım

Tablo 9: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun cinsiyete göre dağılımı

Tablo 10: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun sigara içimi arasındaki ilişki

Tablo 11: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun evde sık hastaneye yatan kişi ve hastanede çalışan kişi varlığı arasındaki ilişki

Tablo 12: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun DM varlığının ve insülin kullanımı açısından karşılaştırılması

Tablo 13: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun KBY ve diyalize girme açısından karşılaştırılması

Tablo 14: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun kronik hastalıklar açısından karşılaştırılması

Tablo 15: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun risk faktörleri açısından karşılaştırılması

ŒEKİL DİZİNİ:

Œekil 1: PVL üreten CA-MRSA'nın ortaya çıkışı

Œekil 2: PVL aracılığı ile gerçekleşen doku nekrozu

Œekil 3: Süperantijen etkisi

Œekil 4: VahŒi-tip *S. aureus* ve MRSA'da peptidoglikan yapımı.

Œekil 5: European Antimicrobial Resistance Surveillance System Avrupa MRSA Oranları

Œekil 6: European Antimicrobial Resistance Surveillance System Türkiye MRSA oranları

Œekil 7: Dünyadaki baskın TK-MRSA klonlarının dağılımı

Œekil 8: Çalışmaya alınan hastaların YBÜ'lerine göre dağılımı

Œekil 9: YaŒa göre hasta dağılımı

Œekil 10: Kolonize olan hastaların YBÜ'lerine göre dağılımı

Œekil 11: Üreyen *S. aureus* suŒlarının yaŒlara göre dağılımı

Œekil 12: *S. aureus* suŒlarının PVL PZR görüntüsü

KISALTMALAR

MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
PVL	: Panton-Valtentin lökositin
HK-MRSA	: Hastane kökenli MRSA
TK-MRSA	: Toplum Kökenli MRSA
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
YBÜ	: Yoğun bakım Ünitesi
SCCmec	: Stafilokok Kaset Kromozom mec
KNS	: Koagülaz negatif Stafilokok
DNaz	: Deoksiribonükleaz
EİA	: Enzim immünassay
NAG	: N-asetilglikozamin
NAM	: N-asetilmuramik asit
IL	: İnterlökin
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
MSCRAMM	: Adeziv Matriks Moleküllerini Tanıyan Mikrobiyal Yüzey Elemanları (Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules)
TNF	: Tümör nekroz faktör
TŞST	: Toksik Şok Sendromu Toksini
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyonu
PBP	: Penisilin Bağlayan Protein
LA-MRSA	: Çiftlik hayvanlarıyla ilişkili MRSA (Livestock MRSA)
KYBÜ	: Koroner Yoğun Bakım Ünitesi
DYBÜ	: Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi
AYBÜ	: Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi
GKDCYBÜ	: Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaŐan hocalarım Sayın Prof. Dr. AyŐe Yüce, Sayın Prof Dr. Nedim akır, Sayın Prof Dr. Nur Yapar, Sayın Prof Dr. Vildan Avkan Ođuz, Sayın Doç. Dr. Ziya Kuruüzüm, Sayın Yard. Doç. Dr. Sema Alp avuş'a;

Tez araŐtırmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Bülent Bozdađ' a;

Uzmanlık eğitimim sırasında beraber alıŐtıđım Dr. Kübra Demir Önder, Uzm. Dr. Bengisu Ay, Dr. Gülhan allı Samsa, Dr. Yasemin Balbay Şahin, Dr. Hatice Köse, Dr. Hande Hazır, Dr. Madina Abdulayeva, Dr. Muammer elik'e;

Enfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji AD hemŐireleri Dilek Kılcan, Sabiha Demirci, Özlem Bozdađ, Őule Coşkun Dođrul, Ebru Koç, Meryem Karasa, enfeksiyon kontrol hemŐiresi Gül Aygün, sekreterler ve personel Gül Sarı'ya;

Zorlu meslek yaŐantımda bana gösterdikleri sevgi ve anlayıŐ ile her zaman yanımda olan canım annem ve babama, sevgili eŐim Uzm.Dr.Uđur Karlıbaş'a;

Sonsuz sevgi, saygı ve teŐekkürler...

Dr.Zeynep KARLIBAŞ

ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan Üretilen *Staphylococcus aureus*'lar için Konak Risk Faktörlerinin ve *S. aureus* Virulans Faktörlerinden Olan PVL Geninin Araştırılması

Dr. Zeynep Karlıbaş

Danışman: Sayın Prof Dr. Nur Yapar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji AD. İZMİR

Amaç: Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen hastaların nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılık oranının, taşıyıcılık için risk faktörlerinin, *S.aureus* suşlarında Panton-Valentine lökositin (PVL) ve Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarında Stafilokok kaset kromozom mec (SCCmec) tiplerinin bulunma oranının belirlenmesi planlandı. Bu amaçla YBÜ'ne yatan hastalardan hastaneye yatışlarının ilk 48 saati içerisinde alınan burun sürüntülerinden izole edilen *S. aureus* için virulans faktörlerinden olan PVL geninin polimeraz zincir reaksiyonu ile gösterilmesi ve *S. aureus* taşıyıcılığı için konak risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Mart-31 Kasım 2011 tarihleri arasındaki dokuz aylık sürede, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakımlarında yatan 250 hasta dahil edildi. Hastalardan, hastaneye yatışlarının ilk 48 saatinde (hasta yakınları bilgilendirilerek onay alındıktan sonra, demografik verilerini, kronik hastalıkları ve risk faktörlerini saptamak amacıyla bir form doldurulup) nazal sürüntü örnekleri alındı. *S. aureus* suşlarının CLSI standartlarına göre identifikasyonu ve metisiline duyarlılıkları saptandı. Üretilen tüm *S. aureus* suşlarından multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile PVL için *lukS*-PV ve *lukF*-PV, SCCmec varlığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 250 hastanın 42'sinde (%16,8) *S. aureus* burun taşıyıcılığı saptandı. Bu *S. aureus* suşlarının sadece bir tanesi MRSA (%0,4) idi. *S. aureus* burun taşıyıcılığı açısından yapılan risk analizinde; erkek cinsiyet, insülin kullanımı ve siroz varlığı *S. aureus* taşıyıcılığını arttıran risk faktörleri olarak değerlendirildi. Sigara kullanımı negatif risk faktörü olarak bulundu. İzole edilen 42 *S.*

aureus suşunun hiçbirinde PVL geni bulunmadı. İzole edilen 1 MRSA suşununun SCCmec tip III olduğu görüldü.

Tartışma: Bizim çalışmamızı da destekleyen ülkemizde yapılmış birçok çalışmada MRSA kolonizasyon oranları düşük saptanmıştır. Çalışmamızda MRSA oranı düşüklüğü ve PVL geni taşıyan suşa rastlanmamış olması nedeniyle Amerika Birleşik Devleti'nde ve Avrupa'nın birçok ülkesinde ciddi bir sağlık sorunu olan toplum kökenli metisiline dirençli *S. aureus* (TK-MRSA) enfeksiyonları ülkemiz için henüz önemli bir sorun oluşturmamaktadır. Toplum kaynaklı enfeksiyonların ampirik tedavisi düzenlenirken bu bulguların göz önünde tutulması ve glikopeptid, lipopeptid veya oksazolidinon grubu antibiyotiklerin ilk seçenek olarak kullanılmaması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus*, PVL, MRSA, SCCmec

SUMMARY:

Investigation of Host Risk Factors and PVL Gene which is One of Virulence Factors for *Staphylococcus aureus* grown in Nasal Smear Cultures of Patients Hospitalized in the Intensive Care Unit

Aim: We planned to determine the rate, and risk factors for nasal carriership of *Staphylococcus aureus*, the rate of detection of both Panton-Valentine leukocidin (PVL) gene in *S. aureus spp.*, and also types of staphylococcal cassette chromosome (SCCmec) in MRSA *spp.* in patients admitted in ICU. To this end, we aimed both to demonstrate PVL gene which is one of the virulence factors for *S. aureus* isolated from nasal smears obtained from ICU patients within the first 48 hours of their admittance in ICU using polymerase chain reaction, and also investigate host risk factors for *S. aureus* carriership.

Materials and Methods: Two-hundred fifty patients hospitalized in intensive care units of Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine during a 9-month period extending from March 1 to November 31, 2011. After obtaining informed consents of the patients' relatives, they were requested to complete a form so as to determine relevant demographic data, and presence of past or current chronic diseases, and pertinent risk factors, and nasal smear samples were obtained from the patients within the first 48 hours of their hospitalization. Identification of *S. aureus spp.*, and their susceptibility to methicilline in compliance with CLSI standards. In all grown *S. aureus spp.* the presence of *lukS-PV* and *lukF-PV*, SCCmec of PVL was looked for using multiplex PCR method.

Results: In 42 (16.8%) of 250 patients included in the study, nasal carriership of *S. aureus* was detected. Only one (0.4%) of these *S. aureus spp.* was methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Risk analysis for nasal carriage of *S. aureus*, revealed that male gender, insulin use, and existence of cirrhosis increased the rate of *S. aureus* carriage, while tobacco use was found to be a negative risk factor. PVL gene was not observed in none of 42 *S. aureus* isolates. MRSA strains were SCCmec type III.

Discussion: Many studies performed in our country which also supported our results, have detected lower MRSA colonization rates. Because of lower MRSA rates, and absence of PVL gene in our *S. aureus* isolates in our study, community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infections which constitute a serious health problem in USA, and many European countries, do not currently pose a significant public health problem in our country. In planning empirical treatment for community-acquired diseases, we think that these findings should be taken into consideration, and antibiotherapy with glycopeptide, lipopeptide, and oxazolidinone group antibacterials should not be used as a first-line therapy.

Key words: *Staphylococcus aureus*; PVL; MRSA; SCCmec

GİRİŞ VE AMAÇ:

Staphylococcus aureus (*S.aureus*), gerek hastane kaynaklı gerekse toplum kaynaklı enfeksiyonların en başta gelen etkenidir. Çeşitli virulans faktörlerine bağlı olarak veya doğrudan invazif etkisi ile deri enfeksiyonlarından septisemiye kadar değişen pek çok enfeksiyona yol açabilmektedir. Stafilokok enfeksiyonlarının yaşamı tehdit eden komplikasyonları ve tedavide kullanılan antibiyotiklere hızla direnç kazanması mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarının etken olduğu salgınlar artmış mortalitenin yanı sıra büyük bir mali yükü de beraberinde getirmektedir (1). *S.aureus*'da antibiyotik direnci ilk kez, 1930'lu yıllarda klinik kullanıma giren sülfonamid grubu antibiyotiklerle başlamıştır. 1960 yılında penisilinaza dirençli olan metisilin kullanıma girmesinin üzerinden on yıl geçmeden MRSA suşları tanımlanmıştır. Bu direnç sorunu günümüzde linezolid, daptomisin gibi yeni antibiyotiklere kadar uzanmıştır (2).

20 yılı aşkın zamandır MRSA, hastane ortamının dışına taşınmıştır ve herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda, toplum kökenli bir patojen olarak ortaya çıkmaktadır. Toplumdan köken alan MRSA türleri, mikrobiyolojik olarak, sağlık hizmeti (HK-MRSA) ilişkili MRSA'dan farklıdır ve dolayısıyla buna "toplum kökenli" MRSA (TK-MRSA) adı verilmiştir. Her ne kadar TK-MRSA başlıca cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu ile ilişkili ise de, artan sıklıkla, fatal nekrotizan pnömoni gibi daha invazif enfeksiyonlara neden olmaktadır(3).

Toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) izolatları genellikle hastane kökenli suşlardan farklı moleküler özellikler ve antimikrobiyal direnç paterni göstermektedir (4). Moleküler tiplendirme yöntemlerindeki gelişmeler MRSA epidemiyolojisi ile ilgili yeni bilgilerin elde edilmesinde, toplum ve hastane kökenli MRSA izolatları arasındaki genetik farklılıkların ortaya çıkarılmasında önemli rol oynamıştır Moleküler tiplendirme yöntemleri arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) önemli yer tutmaktadır(5).

Toplum kökenli enfeksiyonlara yol açan TK-MRSA ile önemli virulans faktörü olarak görülen Penton-Valentin-Lökosidin (PVL) geni arasındaki ilişki ilk olarak 1999 yılında ortaya konulmuştur. PVL pozitif MRSA suşları, daha önce bilinen risk faktörleri ve hastaneye yatış öyküsü olmayan sağlıklı kişilerde nekroz ile seyreden yumuşak doku ve akciğer enfeksiyonları oluşturma özelliğindedir. TK-

MRSA enfeksiyonları sağlıklı bireylerde meydana gelmesine karşın morbitide ve mortalitesi ağırdır.

PVL, lökositleri tahrip eden ve doku nekrozuna yol açan bir toksindir (6). PVL, *lukS*-PV ve *lukF*-PV diye isimlendirilen iki adet beraber transkribe edilen gen tarafından kodlanmaktadır (7) Bu genler *S. aureus* kromozomuna integre olmuş bir profaj kromozomu(Φ Sa2) ile birlikte taşınır. PVL ile birlikte diğer stafilokok süperantijenlerinin bulunması ciddi doku nekrozları ile sonuçlanabilmektedir (8)

Hastane kökenli enfeksiyonlarda olduğu gibi toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda da cilt ve yumuşak dokularda MRSA kolonizasyonunun önemli olduğu bilinmektedir. MRSA ile kolonize bir hastanın Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ)'ne kabulünden sonra gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmadığında bir salgın gelişmesine neden olabileceği bildirilmektedir (9). Bir salgının kontrole alınabilmesi için uygulanan haftalık aktif sürveyans kültürlerinin ve hasta izolasyonunun, uzun süren bir salgının tahmini maliyetinden 19-27 kat daha ucuza mal olduğu yapılan çalışmalarla açık olarak ortaya konulmuştur (10).

Bütün bu bilgiler doğrultusunda, bu tez çalışmasının amacı; YBÜ'ne kabul edilen hastaların nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılık oranının, taşıyıcılık için risk faktörlerinin, MRSA suşlarında Stafilokok kaset kromozom mec (SCCmec) tiplerinin ve Panton-Valentine lökositidin (PVL) bulunma oranının belirlenmesidir. Bu amaçla YBÜ'ne yatan hastalardan hastaneye yatışlarının ilk 48 saati içerisinde burun sürüntüleri alındı, demografik verileri, kronik hastalıkları ve risk faktörleri kaydedildi. Üreyen *S. aureus* suşlarında PZR yöntemi ile PVL geni araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe ve Sınıflandırma

Stafilokoklar ilk kez Robert Koch tarafından 1878 yılında ışık mikroskobu altında görülmüş ve tanımlanmış, 1880'de Louis Pasteur tarafından sıvı besi yerinde üretilebilmiş, 1881'de Alexander Ogston stafilocokların fare ve kobaylar için patojen olduğunu göstermiştir. Yine Alexander Ogston bu mikroorganizmaları katı besi yerinde bölünmeden sonra tam ayrılmanın olmaması sonucu kümelenmeler yaptıkları için üzüm salkımına benzeterek *Staphylococcus* olarak adlandırmıştır. Rosenbach 1884'te insan örneklerinden ilk kez stafilocokları izole etmiş, beyaz renkli kolonileri *Staphylococcus albus*, sarı renkli kolonileri *Staphylococcus aureus* olarak isimlendirmiştir. 1970 yılından sonra *S. albus* olarak adlandırılan bakterinin birçok alt türü içerdiği bulunmuş, *Staphylococcus. epidermidis* ve diğer KNS türleri tanımlanmaya başlanmıştır.

Stafilokoklar 1986 da yapılan Bergey's Manual of Systematic Bacteriology' ye göre *Micrococcaceae* ailesi içerisinde *Stomatococcus*, *Planococcus* ve *Micrococcus* cinsleri ile birlikte sınıflandırılmıştır. DNA hızlı kompozisyon testleri, DNA-rRNA hibridizasyonu ve 16 S rRNA'nın karşılaştırmalı oligonüklotid katologlaması *Staphylococcus* ve *Micrococcus* türlerinin yakın ilişkili olmadığını göstermektedir. *Staphylococcus* türleri yeni tanımlanmış olan *Macrococcus* türleri ile daha yakın ilişkilidir. (11)

Staphylococcus genusu içerisinde 60'ın üzerinde tür saptanmış, bu türlerin 32 kadarı insan örneklerinden üretilmiştir. *Staphylococcus aureus*, stafilocoklar arasında en patojen olanıdır ve kan plazmasını pıhtılaştırma özelliği (koagülaz üretme) ile diğer stafilocok türlerinden ayrılmaktadır (12) *Staphylococcus* genusu içerisinde yer alan *S. aureus* dışındaki tüm stafilocok türleri Koagülaz Negatif Stafilocok (KNS) olarak adlandırılmaktadır. Bu türlerden en sık izole edilen deri florasında bulunan *Staphylococcus epidermidis*'tir. Ardından kadınlarda idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus saprophyticus* gelir. Fırsatçı enfeksiyon oluşturabilen diğer türler; *Staphylococcus caprea*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saccharolyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus sciuri*'dir(13).

2.2. *S. aureus*'un Morfolojisi, Üreme Özellikleri ve İdentifikasyonu

S. aureus gram pozitif, kok şeklinde, sporsuz, hareketsiz ve 0,5-1,7 µm çapında bir bakteridir. Stafilokokların çoğalırken üç boyutta da bölünebilmeleri ve bölünmeden sonra tam ayrılmanın olmaması nedeniyle katı besiyerinden alındıklarında mikroskopik görünümleri kümeler halinde üzüm salkımı şeklindedir(14). Stafilokok eski Yunancada üzüm salkımı anlamına gelen staphyle sözcüğünden köken almaktadır. Tek tek, çiftler halinde veya kısa zincirler oluşturmuş olarak da izlenebilir.

Stafilokoklar 6.5°C-45°C arasında üreyebilirler, optimal üreme ısıları 37°C'dir. pH:7-7.5 arasında iyi ürerler. Aerop ve fakültatif anaerop bakterilerdir ve yüksek tuz (%10 NaCl) içeren ortamlarda üreyebilirler. Kanlı agarda ve basit besiyerinde üreyebilirler. 18-24 saat içinde beyaz sarı pigmentli 1-4 mm çaplı yuvarlak, düzgün yüzeyli, hafif konveks S koloniler yapar. *S. aureus* insan, koyun ve at kanlı agarda β (beta) hemoliz oluşturabilir ve inkübasyon süresi arttıkça bu hemoliz daha belirgin hale gelir.

Stafilokoklar katalaz pozitifliği ile streptokoklardan, 200 µg/dl lizostafine veya 100 µg furazolidona duyarlı olması, anaerop ortamda ve 0,4 µg/dl eritromisin varlığında gliserolden asit oluşturabilmesi, oksidaz negatif ve basitrasine dirençli olması ile mikrokoklardan ayrılır. (10)

S. aureus'un tür düzeyinde identifikasyonu koagülaz testi, mannitol fermantasyonu, deoksiribonükleaz (DNaz) testleri ve novobiyosin duyarlılığı ile gerçekleştirilir. *S. aureus* için referans test koagülaz aktivitesinin belirlenmesidir. Koagülaz testi tüp yöntemiyle serbest ve lam yöntemiyle bağlı koagülazın tayini için kullanılır (15). Her iki test için de EDTA'lı tavşan plazması kullanılmalıdır.

S. aureus identifikasyonu için bunların dışında antiprotein A antikolları ile kaplı lateks partiküllerin kullanıldığı lateks aglutinasyon, *S. aureus*'un üremesini spesifik olarak inhibe eden alfazurin A boyasının kullanıldığı disk difüzyon, sadece *S. aureus*'un ürettiği bir enzim olan asetilglikozaminidaz antikollarından yararlanılan enzim immünassay (EIA) ve *S. aureus*'un termostabil endonükleazlarını kodlayan

nuc geni için özgül problemlerin kullanıldığı deoksiribonükleik asit (DNA) prob ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılan yöntemlerdir (10).

2.3. Hücre Yapısı ve Virulans Faktörleri

Hücre duvarı: Stafilokokların hücre duvarı kuru ağırlığının %50'sini birbiriyle bağlı katmanlardan oluşan peptidoglikan tabaka oluşturmaktadır. Peptidoglikan tabakada bulunan N-asetilglukozamin (NAG) ve N-asetilmuramik asit (NAM) polimerleri glikan omurgayı oluşturur. Bu üniteler $\beta(1,4)$ bağları ile birbirine bağlıdır. L-alanin, D-glutamik asit, L-lizin, ve D-alanin D-alanin aminoasitleri NAM a bağlı peptid zincirlerini oluşturur. NAM a bağlı pentapeptid rezidüleri, bir zincirde D-alanin ile diğer zincirdeki L-lizin arasındaki pentaglisin köprüleri ile birbirine bağlanır. Vücudun önemli savunma mekanizmalarından biri olan lizozim enziminin hedefi hücre duvarında bulunan peptidoglikan tabakasındaki pentaglisin köprüleridir.

Peptidoglikan tabaka bakteriye şekli verir ve mikroorganizmaların ozmotik stabilitesini sağlar. İnsanda gram negatif bakterilerin endotoksinlerine benzer etki gösterir. Makrofajlardan sitokin salınımını uyarır, kompleman aktivasyonuna ve trombosit agregasyonuna neden olur. Monositlerden interlökin (IL)-1 salınımını uyararak polimorfonükleer lökositlerin (PML) infeksiyon bölgelerine toplanmalarına ve abse oluşumuna yol açarlar.

Peptidoglikan tabakanın dışında teikoik asit ve yüzey proteinleri yer almaktadır. Stafilokoklarda ribitol teikoik asit bulunur ve peptidoglikan tabakadaki NAM'a bağlıdır. Mukozalarda bulunan özgül reseptörleri (fibronektin, fibrinojen, laminin, trombospondin, vitronektin, elastin sialoprotein ve kolajen) ile birleşerek konağa adherensini sağlar. Hücre yüzeyinde bulunan teikoik asit bakteriye antijenik özellik kazandırmaktadır. Ancak teikoik asit tek başına zayıf immünojendir, peptidoglikan tabaka ile birlikte spesifik antikor yanıtını uyarabilir.

Kapsül: *S. aureus*'un klinik izolatlarının birçoğunda polisakkarit yapısında bir mikrokapsül bulunmaktadır. Bu ekzopolisakkarid kapsül bakteriyi fagositozdan korur

ve kateterler gibi yabancı cisimlere yapışmasını sağlar. İmmunotiplendirme sonucu 11 kapsül serotip tanımlanmıştır. Serotip 5 ve 8 insan infeksiyonlarının %75' inden sorumludur. Bu iki kapsül tipinin *S. aureus*'un diğer virulans faktörlerinden olan Toksik Şok Sendromu Toksini üretimi (tip 8) ve Metisiline direnç (tip 5) ile yakından ilişkili oldukları gösterilmiştir.

Yüzey Proteinleri: Hücre duvarında peptidoglikana bağlı olarak bulunan Protein A, clumping faktör A ve B, kollojen bağlayıcı protein, fibronektin bağlayıcı protein A ve B, serin aspartat tekrarlayıcı protein, plazmin sensitif protein, *S. aureus* yüzey protein A-K kimyasal yapıları birbirine benzeyen stafilokok yüzey proteinleridir. Bu proteinler *S. aureus*'un IgG ve fibrinojen gibi kan proteinlerine veya fibronektin ve kollojen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanmasına aracılık eder. Bu proteinler Adezif Matriks Moleküllerini Tanıyan Mikrobiyal Yüzey Elemanları (' Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules ' ; MSCRAMM) olarak adlandırılmaktadır. Bu proteinler stafilokokların konak dokularda kolonize olmasında en önemli faktörlerdir.

S. aureus'un yüzey proteinlerinin görevlerinden biri bakterinin kan ve doku elemanları ile kaplanarak bağışıklık sisteminden korunmasını sağlamak, diğeri ise dokuya bağlanmasını kolaylaştırmaktır.

Protein A IgG yapısında antikorları Fc reseptörlerine bağlanarak bakteriyi antikora bağlı fagositozdan ve komplemana bağlı vücut savunmasından korur.

Toksinler: *S. aureus*, infeksiyonlardaki semptomlardan sorumlu konak hücre morfolojisini veya fonksiyonunu etkileyen çeşitli ekzotoksinler salgılar. Bu toksinler sayesinde konak hücrede yayılım, invazyon ve süperantijen özellikleriyle toksik etki sağlar (13).

Hemoliziner: *S. aureus*'un $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ olmak üzere 4 çeşit hemolizini tanımlanmıştır.

1- **Alfa Hemolizin:** Bu toksin *S. aureus*'un en önemli hemolizini dir. Memeli hücrelerinde (eritrositler, trombositler, makrofajlar, fibroblastlar) por oluşumuna neden olarak inflamatuvar yanıtı indükler. Kanlı ağarda üreyen *S. aureus* kolonileri çevresindeki beta hemolizden sorumludur. Subkutan verildiğinde deride nekroza yol açar. Antijeniktir(12).

2- **Beta Hemolizin:** Bu toksin stafilotoksin veya sfingomyelinaz olarak da adlandırılır. Sfingomyelin üzerine etki ederek membranların lipid komponentlerini bozar. Doku hasarı ve abse oluşumundan sorumludur. Antijeniktir.

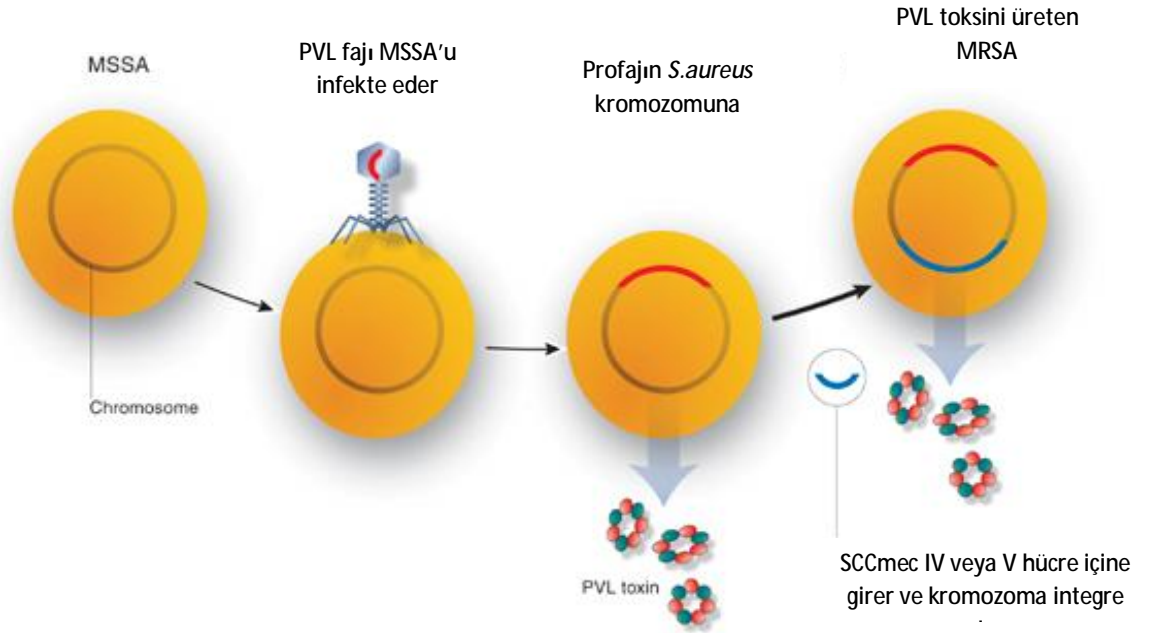
3- **Gama Hemolizin:** Etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Birçok canlının eritrositleri üzerine toksik etkilidir. İnsan, koyun, tavşan eritrositleri bu toksine duyarlı, at ve kuş eritrositleri ise dirençlidir.

4- **Delta Hemolizin:** Eritrosit, lökosit, makrofaj, lenfosit ve trombositler üzerine litik etkilidir. Bunu deterjan benzeri etki ile biyolojik membranlarda hasar oluşturarak yapar. Antijenik değildir, immunolojik olarak alfa ve beta toksinden ayrılır. Ayrıca kolera toksinine benzer etki göstererek adenilat siklazı aktive eder ve cAMP salınımına sebep olur. Toksik şok sendromu ve stafilokoksik besin zehirlenmelerindeki diyarenin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.

Panton Valentine Lökosidin (PVL): PVL, *S. aureus* suşları için önemli bir virülans belirleyicisidir. PVL ilk defa 1894'te Van de Velde tarafından 'substance leukocidine' (lökositleri öldüren madde) olarak tanımlanmıştır. Panton ve Valentine adlı araştırmacılar 1932 yılında bu toksinin deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile ilişkili olduğunu açıklamıştır (16).

PVL, diğer lökosidinler ve γ -hemolizinlerle birlikte, yeni tanımlanmış bir aile olan sinergohimenotropik toksinler ailesine aittir. Bu toksinler, S (slow eluted) ve F (fast eluted) olarak gösterilen ve birbirileri ile ilişkili olmayan iki grup salgısal proteinin sinerjik etkisi sonucu, konak savunma hücrelerini (örn. lökositler, makrofajlar) ve eritrositer hücreleri parçalamaktadırlar. PVL ise eritrositler üzerine toksik etkili değildir. Temel savunma hücreleri olan nötrofiller, monositler ve makrofajlarda por oluşumuna yol açarak bu hücrelerin parçalanmasına ve nekroza neden olmaktadır (17). *S. aureus* klinik izolatlarının neredeyse tamamı γ -hemolizin salgılamakla birlikte,

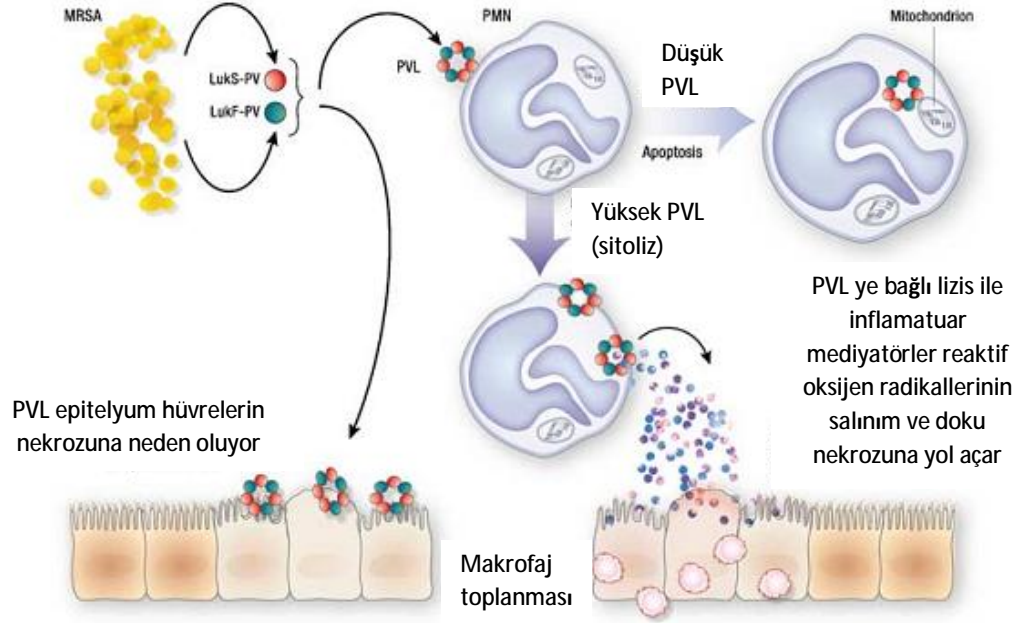
PVL üretimi izolatların sadece %5'inden azında gösterilmiştir (18). PVL'nin sitolitik aktivitesi, yan yana duran ve birlikte transkribe edilen iki ayrı gen tarafından kodlanan LukS-PV (sınıf S protein) ve LukF-PV (sınıf F protein) proteinlerine bağlanmaktadır(19). PVL için özgül olan bu proteinler, sırasıyla 32 ve 38 kDa büyüklüğünde olup, lukS-PV ve LukF-PV genleri tarafından kodlanmaktadır. Bu genler iki ayrı açık okuma bölgesi içerir ve sırasıyla 939 ve 978 nükleotid büyüklüğündedir. Bunlar birbirinden tek bir timin nükleotidi ile ayrılırlar ve tek bir mRNA molekülü olarak transkribe olurlar (18). Bu genler, PVL negatif *S. aureus* suşlarını PVL üreticilerine dönüştüren çeşitli ılımlı bakteriyofajlar üzerinde taşınmaktadır (19)(Şekil 1).



Şekil 1: PVL üreten TK-MRSA'nın ortaya çıkışı (19)

PVL komponentleri tek başlarına toksik değildir, LukS-PV ve LukF-PV bir araya gelerek bir haptomer oluştururlar ve PMN'lerin membranlarında por oluşturarak hasara neden olurlar. PVL konsantrasyonuna bağlı olarak PMN'ler lizis ile parçalanabilir veya apoptoza gider. Yüksek PVL konsantrasyonu PMN'leri lizis ederken, düşük PVL konsantrasyonunda PVL doğrudan mitokondri membranına bağlanarak PMN'leri apoptoza yöneltir. PVL nin doğrudan doku nekrozuna yol açmadığı; PVL'nin doku nekrozu ve sepsis sonrası PMN lerden salınan sitolitik hücre

içeriği ile birlikte epitelyum hücreleri nekroza uğrattığı düşünülmektedir. PVL aracılıklı lizisin reaktif granülositlerden oksijen ara ürünleri ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımını indüklemesi bu düşünceyi desteklemektedir (16) (Şekil 2)

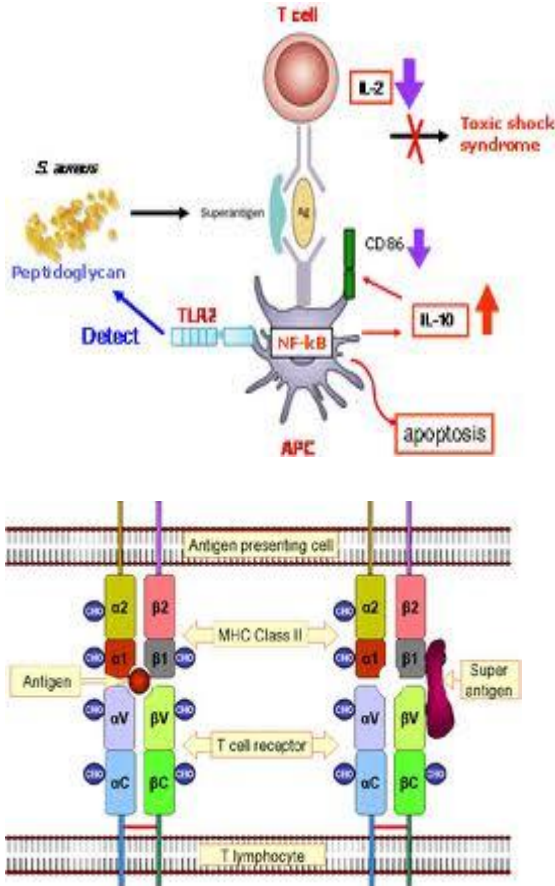


Şekil 2: PVL aracılığı ile gerçekleşen doku nekrozu (16)

PVL pozitif *S.aureus* enfeksiyonları PVL negatif *S aureus* enfeksiyonlarından daha şiddetlidir. PVL pozitif *S. aureus* ile ilişkili pnömoni daha sıklıkla yüksek ateş, lökopeni, hemoptizi, sepsis ve ölümle sonuçlanır (16). PVL, hem normal hem de bütünlüğü bozulmuş deride nekrotik etkiye sahiptir (20). PVL üretiminin fronkül, abse, nekrotik deri enfeksiyonları ve ağır nekrotizan pnömonilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Toplum kökenli pnömoni ile PVL üreten *S. aureus* arasındaki ilk ilişkiyi 1999 yılında Lina ve ark. ortaya koymuşlardır (21). Özellikle toplum kökenli suşlar tarafından sentezlenmekle birlikte, yapılan çalışmalar PVL-pozitif *S. aureus* suşlarının hastanelerde yayılabildiğini, hatta hastane kaynaklı salgınlara neden olabildiğini göstermektedir.

Süperantijenler: Epidermolitik toksin, enterotoksinler ve Toksik Şok Sendromu Toksin-1 gibi pirojenik toksinler süperantijen yapısındadır. Süperantijenler monosit ve makrofajlardaki MHC clas-II reseptörlerinin antijen bağlayan kısmının dışında bir

bölgesine yüksek bir afinite ile bağlanır ve bu kompleks T lenfositlerinin bazı alt gruplarının üzerinde bulunan T hücre reseptörlerinin variable V_{β} bölgesi tarafından nonspesifik olarak tanınır ve bu T hücrelerinin tümünün aktivasyonuna neden olur. Sonuçta IL-1, tümör nekroz faktör (TNF), interferon- γ salınımına yol açar. Normal bir antijen MHC class-II molekülü ile sadece kendisine spesifik T hücre reseptörlerini uyarırken, çok az miktardaki süperantijen, belli bir alt gruptaki T hücrelerinin tümünü antijen spesifikliğine bağlı olmadan uyararak aşırı sitokin salınımına neden olur(14). *S. aureus*'un süperantijenleri ile monosit ve T-lenfositleri arasındaki ilişki, T – hücre reseptörü β zincirinin değişken bölgesinin yapısına bağlıdır. Bu durum da değişik antijenler ile karşılaşmadan sonra ortaya çıkan sitokin salınımındaki farklılıkları açıklayabilir. Besin zehirlenmelerinde süperantijenler mast hücrelerine bağlanmakta ve etkileri ortaya çıkmaktadır. Toksik Şok Sendromu Toksini (TŞST)-1 ise tüm T-hücrelerine bağlanabilir ve T hücrelerinde adeta patlamaya yol açar. Sonuçta, T-hücreleri ve makrofajlardan bol miktarda sitokin salınır ve endotoksik şoka benzeyen toksik şok sendromu ortaya çıkar (10)(Şekil 3).



Şekil 3: süperantijen etkisi (22)

1-Epidermolitik Toksinler (Eksfoliyatin): Eksfoliyatif toksin olarak da adlandırılan epidermolitik toksin stafilokokal haşlanmış deri sendromuna neden olur. Eksfoliyatif dermatitle karakterize bir hastalıktır. *S.aureus* türlerinde toksin üretiminin prevalansı coğrafik çeşitlilik göstermekle birlikte genellikle %5-10'dan azdır (11). Eksfoliyatif toksinin iki farklı şekli (ETA ve ETB) tanımlanmış olup, her birinin molekül ağırlığı 24000 Da olan iki proteinden her ikisi de hastalık yapabilir (12). ETA ısıya dirençlidir, 100°C'ye 20 dakika dayanabilmektedir, geni kromozomaldır. ETB ise ısıya duyarlıdır, 60°C'de 30 dakika ısıtılınca harap olur, geni plazmid kökenlidir. Serin proteazlar olan bu toksinlere maruz kalma sonucunda epidermisin stratum granulosum tabakasındaki intrasellüler köprüler (desmozomlar)'in ayrılmasına neden olur. Mukoza hiçbir zaman tutulmaz, ki bu özellik stafilokokal haşlanmış deri sendromunu daha ciddi bir tablo olan toksik epidermal nekrolizden ayırır.

Toksinler sitoliz veya inflamasyonla ilişkili olmadığından, epidermisin etkilenen tabakasında stafilokok ve lökosit genellikle bulunmaz. Epidermisin toksin ile karşılaşması sonrasında, koruyucu nötralizan antikorlar gelişir.

Haşlanmış deri sendromu çoğunlukla küçük çocuklarda ve nadiren de büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Bunun nedeni ETA ve ETB'nin, duyarlı yenidoğanların epidermisinde bulunup büyük çocuk ve erişkin epidermisinde bulunmayan GM4 benzeri glikopeptitlere bağlanmalarıdır (11).

2-Enterotoksinler: Stafilokoksik besin zehirlenmesinden sorumlu toksinlerdir. *S. aureus'un* immünolojik olarak birbirinden farklı A, B,C (C1-C3), D, E, G,H,I olmak üzere sekiz enterotoksini bulunmaktadır. Enterotoksin F artık günümüzde Toksik Şok Sendromu Toksini-1 olarak adlandırılmaktadır. Enterotoksinler mide asiditesine, enzimlere, 100°C'de 30 dakika ısıtılmaya dirençlidir. Bu nedenle besin maddesi bir kere enterotoksin üreten stafilokoklarla kontamine olduktan sonra, yiyeceğin tekrar ısıtılması ya da sindirimi hastalık oluşumunu önleyememektedir. *S. aureus* suşlarının yaklaşık yarısı enterotoksin üretmektedir (10). Enterotoksin tek zincirli ve polipeptid yapıdadır.

En sık besin zehirlenmesine neden olan tip enterotoksin A'dır. Enterotoksin C ve D kontamine süt ürünlerinde bulunur. Enterotoksin B ise nadir görülen

stafilokoksik pseudomembranöz enterokolit tablosuna sebep olur. Özellikle burun veya nazofarenks portörlerinin kontamine ettiği gıdalarla besin zehirlenmeleri meydana gelebilir.

Stafilokok üremiş ve enterotoksin oluşmuş besinlerin yenmesini izleyen 2-6 saatlik inkübasyon döneminden sonra bulantı, kusma başlar. Abdominal ağrı ve diyare sıklıkla görülen semptomlardır. Bu bulgular genellikle 24 saat içinde düzelir. Kusturucu etkileri mide ve barsaklardaki reseptörler aracılığıyla nervus vagus ve sempatik sinirler yoluyla kusma merkezine iletilen uyarı ile oluşmaktadır. İshal oluşumu barsak lümeninden su absorpsiyonunun engellenmesi ve mukozadan barsak boşluğuna sıvı boşalmasının artması yoluyla olur

3-Toksik Şok Sendromu Toksini: İlk kez 1978 yılında tanımlanmış olan Toksik Şok Sendromu (TŞS) ateş, diyare, eritrodermi, mental konfuzyon ve refrakter hipotansiyon ile karakterize bir tablodur (10). TŞS daha sıklıkla süperantijenlerden biri olan TŞST-1 salgılayan *S. aureus*'un infeksiyonu veya kolonizasyonu ile ilişkilidir. 1980'lerde TŞS'nun yüksek absorban tamponların kullanımı ile ilişkili olduğu bilinirken, günümüzde invazif hastalık içeren nonmenstrüel durumlarda ve postoperatif yaralar gibi bölgelerde *S. aureus* kolonizasyonu ile oluşabildiği de tanımlanmıştır (11).

Önceden pirojenik ekzotoksin C ve enterotoksin F olarak isimlendirilen TSST-1, 22.000 Da ağırlığında, ısı ve proteolizise dirençlidir. Bakteriyofaj kaynaklıdır (12).

TSST-1'in vajina veya yara bölgesinden mukozal bariyerlere penetre olabilme yeteneği TŞS'nun sistemik etkisinden sorumludur.

Enzimler:

1. Katalaz: Tüm stafilokok suşları tarafından üretilen katalaz enzimi, mikroorganizmanın fagositozundan sonra myeloperoksidaz sistemi tarafından oluşturulan toksik hidrojen peroksidi su ve oksijene dönüştürür, fagosite edilmiş

bakterinin oksijen radikalleri tarafından öldürülmesini engelleyerek konak savunmasını bozar (12).

2. Koagülaz: *S.aureus* suşlarının bağlı ve serbest olmak üzere iki ayrı koagülazı vardır. Koagülaz filtrelerden geçebilen, ısıya dayanıklı bir enzimdir. Stafilokokal hücre duvarındaki bağlı koagülaz, clumping faktör olarak da adlandırılmaktadır. Bağlı koagülaz direkt olarak fibrinojeni çözünmeyen fibrine çevirir ve bunun sonucu olarak stafilokokların aglütinasyonu ve kümeleşmesi gözlenir (12). Bu faktörün araştırılması amacıyla lam koagülaz testi yapılır. Serbest koagülaz protein yapısındadır, proteolitik enzimlerle hidrolize olur. Plazmadaki globulin plazma faktörü (coagulase reacting factor CRF) aktive etmekte, fibrinojenin çözünmeyen fibrine dönüşümünü sağlamaktadır. Her iki formdaki koagülazın enzimatik aktivitesi sayesinde bakteri fibrinle kaplanarak, opsonizasyon ve fagositoza daha dirençli hale gelir (12).

3. Hiyaluronidaz: *S. aureus* suşlarının %90'dan fazlası hiyaluronidaz oluşturur. Hücreler arası matriksi oluşturan hiyalüronik asidi hidrolize eder ve enfeksiyonun doku içinde yayılımını kolaylaştırır (12).

4. Fibrinolizin: Stafilokinaz olarak da isimlendirilir. Hemen hemen tüm *S.aureus* türlerince üretilen fibrinolizin, fibrin pıhtılarını eriterek enfeksiyonun komşu dokulara yayılımını kolaylaştırır. Fibrinolizin aktivitesi sadece pıhtıyı eritmez, aynı zamanda hücrelerle birlikte yapılan fibrin iplikçiklerini ve ekstrasellüler matriksi de tahrip eder ve bakteri doku boyunca yayılabilir (12).

5. Lipaz: Tüm *S. aureus* suşları tarafından lipaz üretilir. Lipaz, lipidleri hidrolize eder ve yağdan zengin kutanöz ve subkutanöz dokulara enfeksiyonun yayılmasını sağlar, yüzeysel doku enfeksiyonlarından da sorumludur.

6. Nükleaz: *S. aureus*'ların tümü tarafından salgılanan nükleaz, ısıya dirençli bir fosfodiesterazdır. Nükleik asitleri parçalar ve böylece *S. aureus*'un invazyonunu artırır. Termostabil nükleaz, *S.aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırt etmede kullanılan diğer bir faktördür.

7. Penisilinaz: *S.aureus*'u ürettiği penisilinaz sayesinde bugün stafilokokların %90'ından fazlası penisiline dirençlidir. Plazmid aracılıklı taşınır. Stafilokok penisilinazı da denilen bu enzim antibiyotikler tarafından indüklenebildiği gibi sürekli olarakta yapılabilirler.

2.4 Patogenez :

S.aureus virölansı en yüksek olan stafilokok türüdür. Ancak enfeksiyon olup olmamasında insan savunma mekanizması, mikroorganizmanın sayısı ve virölansı, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması gibi faktörler belirleyici rol oynar. Deri yanıkları, travmatik ve dekübitik yaralar hazırlayıcı faktörlerdir. Deri enfeksiyonlarında stafilokoklar, yağ ve ter bezleri ile kıl diplerinden organizmaya girer. Damar içi protez ve plastik kateter uygulamaları ile bakteriyemi gelişebilir. Stafilokok taşıyıcıları, (özellikle burunda stafilokok taşıyanlar) önemli enfeksiyon kaynağıdır (23).

S. aureus enfeksiyonlarının ortaya çıkışı için en önemli iki yol, hastaların daha önceden bu bakteri ile kolonize olmaları, taşıyıcı olan ve geçici el kolonizasyonu bulunan sağlık personelinin bu hastalara elleri ile temaslarıdır. *S. aureus*'un etken olduğu hastane enfeksiyonlarında çoğu zaman kaynak hastaların ve sağlık personelinin burun taşıyıcılığıdır. Çevreden bulaşma ile nozokomiyal *S. aureus* enfeksiyonlarının gelişmesi olasılığı oldukça azdır. Burun mukozasında ya da deride kolonize olan *S. aureus*, daha derin dokulara ve kana geçmesine neden olan küçük bir travma sonrası yayılır ve bakterinin virulans faktörleri ile konak savunması arasındaki dengeye bağlı olarak enfeksiyonlar meydana gelir.

S. aureus'un burun mukoza hücrelerine yapışması teikoik asit ve diğer ligantlarla olur. Bu bağlantıda nazofaringeal mukozadaki müsin de önemli bir role sahiptir. *S. aureus*'un travmatize ve bütünlüğü bozulmuş deriye, yabancı cisimlere ve endotel hücrelere adezyonunda bakterinin MSCRAMM molekülleri ile konak dokularındaki fibrinojen, fibronektin, trombospondin, vitronektin, elastin, kemik sialoproteinleri, kollojen ve laminin yapıları arasındaki ilişki rol oynamaktadır. Adhezyon sonrası, bakteri komşu dokulara yayılmayı ve kan dolaşımına girmeyi kolaylaştıran proteolitik enzimler salgılar. Enfekte endotel hücrelerinin eksprese ettiği doku faktörü, fibrin birikimi ve vegetasyon oluşumunu kolaylaştırır. Bakteri derin dokulara ulaştığında, abse oluşumuna yol açan inflamatuvar yanıtı neden olur.

S. aureus mukoza ve epitel tabakasını geçince polimorfonükleer lökositler ve monosit-makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu hücrelerin vücuda girdiği ve çoğaldığı yere hareketleri ise mikroorganizma tarafından üretilen sinyaller aracılığı ile olur. Bunlar peptidoglikan tabaka, teikoik asit ve protein A gibi bakterinin hücre duvarı komponentleri ve ekstrasellüler ürünleridir. Konağa ait uyarıcılardan en önemlileri ise

yine bakteriyel komponentler tarafından uyarılan kompleman sisteminin aktivasyonudur.

S. aureus'un vücutta çoğalmaya başladığı bölgeye göç eden hücreler tarafından fagositozu için öncelikle bu hücrelerin bakteriyi tanımaları gerekir. Tanıma olayında IgG antikorlarının Fc parçası ve öncelikle C3b olmak üzere kompleman reseptörleri ve koreseptörlerinin opsonizasyonu ile gerçekleşir (10). Bakteri tarafından üretilen, hücre yüzeyinde bulunan, aynı zamanda da serbest olarak ortama salınan protein A, IgG molekülünün Fc parçasına bağlanarak komplemanın harcanmasına yol açtığı gibi bakteriyeye bağlanan IgG ye fagositik hücrelerin bağlanmasını da engeller. Ayrıca bakteri yüzeyindeki protein A ya Fc kısmıyla tersten bağlanan IgG ler yüzeyi kaplayarak kompleman ve diğer spesifik antikorların yüzeye bağlanmasını engeller, immun mekanizmaları bozar (14). Opsonizasyonun ardından fagosite edilen stafilokoklar, fagositer vakuollerde bulunan hidrojen peroksit, süperoksit ve diğer reaktif radikaller ile fagositler içindeki düşük pH, laktoferin ve granüler katyonik proteinler sayesinde hızla öldürülür. Ancak bazı durumlarda *S. aureus* fagositler içinde de yaşamını sürdürebilir. Konağa ait savunma mekanizmalarındaki bozukluklar nedeniyle sık tekrarlayan invazif *S. aureus* enfeksiyonları oluşabilir.

İnvaziv *S. aureus* enfeksiyonları için predispozisyon yaratan faktörler (10):

- 1- Lökosit kemotaksis bozuklukları (konjenital: Wiskott-Aldrich sendromu, down sendromu, job sendromu; edinsel: diabetes mellitus, romatoid artrit)
- 2- Opsonizasyon bozuklukları (hipogamaglobulinemi)
- 3- Fagositoz sonrası bakterinin intraselüler olarak öldürülmesindeki yetersizlikler (kronik granülomatöz hastalıklar)
- 4- Deri bütünlüğündeki bozulmalar (yanıklar, cerrahi girişimler, egzema)
- 5- Yabancı cisimler (sütürler, intravenöz kateterler, protezler)
- 6- Özellikle viruslar olmak üzere diğer mikroorganizma enfeksiyonları (influenza)
- 7- Altta yatan kronik hastalıklar (malignite, alkolizm, kronik kalp ve akciğer hastalıkları)
- 8- Antimikrobiyal kullanımı

S.aureus enfeksiyonları direk invazyon ile gerçekleşebildiği gibi toksinlerine bağlı olarakta ortaya çıkabilir. Bakterinin süperantijenleri ile yüksek ateş, şok,

kapiller kaçak ve çoklu organ yetmezliği gibi çok ciddi tablolara da yol açabildiği unutulmamalıdır.

2.5. *S. aureus*'un Neden Olduğu Enfeksiyonlar

S aureus ile oluşan lokal enfeksiyonlar pyojenik eksuda ve abse şeklindedir. Ekzotoksinlere bağlı besin zehirlenmesi ve toksik şok sendromu gibi klinik tablolarda görülmektedir. Ayrıca lokalize enfeksiyonlarda oluşan bakteriyemiler metastatik enfeksiyonların oluşmasına yol açar.

Klinik şekiller arasında birinden diğerine geçiş olabilmektedir. Basit bir deri enfeksiyonu letal bakteriyemi ile sonuçlanabilir veya devamında metastatik enfeksiyon odakları gelişebilir, ayrıca toksin salgılayan bir suş ise toksik şok sendromuna neden olabilir (Şekil 1).

Tablo1: *S. aureus*'un sebep olduğu enfeksiyonlar

Hastalık	Klinik
Haşlanmış deri sendromu	Eksfoliyatin toksin tarafından oluşturulur. Yeni doğanlarda yaygın epitelyum deskuamasyonu vardır. Deri döküntüleri lökosit ve mikroorganizma içermez.
Gıda zehirlenmesi	Isıya dayanıklı enterotoksin ile kontamine gıda tüketiminden kaynaklanır. Kusma ishal ve karın ağrısıyla seyreder. Semptomlar 24 saat içerisinde geçer.
Toksik Şok Sendromu	TSST-1 ile oluşur. Septik şoka benzer bir klinik tablodur.
İmpetigo	Derinin yüzeysel tabakalarında kabuklu püstüllerin oluşumuyla karakterizedir.
Folikülit	Kıl folikülünün yüzeysel enfeksiyonudur.
Fronkül	Kıl folikülünün yoğun olduğu bölgelerde lokalize olan büyük, ağrılı, irinli deri nodülleridir.
Karbonkül	Fronküllerin subkutan dokuya yayılımı ile oluşan deri enfeksiyonudur.
Bakteriyemi ve endokardit	Bakterinin enfeksiyon odağından kana yayılımıyla oluşur. Endokardit kalbin endotel tabakasının hasarıyla karakterizedir.
Pnömoni ve ampiyem	Akciğerlerde konsolidasyon ve abse oluşumuyla karakterizedir.
Osteomyelit	Uzun kemiklerin metafizinde kemik harabiyetiyle seyreden enfeksiyonudur.
Septik artrit	Eklem bölgesinde pürülan materyal toplanması sonucunda oluşan ağrılı ve eritemli eklem enfeksiyonudur.
Yara enfeksiyonu	Travmatik ya da cerrahi kesilerin infekte olmasıyla oluşur.

2.6. *S. aureus*'a Bağlı Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler:

Günümüzde *S. aureus* enfeksiyonlarında kullanılan başlıca antibiyotikler ve genel özellikleri;

- 1- Hücre duvarı sentez inhibitörleri
- 2- Protein sentez inhibitörleri
- 3- Nükleik asit sentez inhibitörleri
- 4- Hücre zarına etkililer

1- Hücre Duvarı Sentez İnhibitörleri:

- a) Beta Laktam Antibiyotikler;
- b) Glikopeptid Antibiyotikler;

2- Protein Sentez İnhibitörleri:

- a) Aminoglikozidler;
- b) Makrolidler;
- c) Oksazolidinonlar;
- d) Streptograminler;
- e) Linkozamidler;
- f) Kloramfenikol;

3- Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri:

- a) Sülfonamidler ve trimetoprim;
- b) Kinolonlar;
- c) Rifampisin;

4- Hücre Zarına Etkililer:

Daptomisin;

2.7. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları:

Antibiyotik çağının başlamasından beri antibiyotik kullanımının oluşturduğu seçici baskı stafilokoklarda çok kısa sürede direnç gelişimine yol açmıştır (24).

S. aureus'un antibiyotik direnci 1930'lu yıllarda stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde ilk olarak kullanıma giren sülfonamidlerle başlamış, bundan sonra da her kullanıma giren antibiyotiğe karşı direnç gelişimi ile sürmüştür. 1940'larda kullanıma giren antistafilokokal etkinliği yüksek olan benzil penisilinler penisilinaz üreten suşlar yüzünden kısa sürede etkinliklerini kaybetmişlerdir. Henüz 1950'li yıllarda birbiri ardına penisilin G, streptomisin, kloramfenikol, oksitetrasiklin ve daha sonra da makrolidlere direnç gelişmiştir (25). İlk MRSA olguları 1961 yılında, metisilin kullanıma girmesinden 2 yıl sonra İngiltere'de bildirilmiştir. Günümüze kadar MRSA klonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla yayılmıştır.

2.8. Metisilin Direncinin Mekanizması:

S. aureus'un metisilin direnci oksasilin minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) $\geq 4\mu\text{g/mL}$ olması şeklinde tanımlanmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişimi genel olarak üç mekanizmayla gerçekleşir:

1- Antibiyotik ile hedef Penisilin Bağlayan Protein (PBP) arasındaki ilişkinin engellenmesi (sadece Gram negatiflerde görülür)

2- PBP'ye antibiyotiğin bağlanmasındaki modifikasyonlar

a) PBP'nin aşırı üretimi (nadir görülür).

b) Yeni bir PBP'nin kazanımı (örneği *S. aureus*'taki metisilin direncinde görülür)

c) Rekombinasyon yoluyla mevcut PBP'nin modifikasyonu (ör *Streptococcus pneumoniae*'deki penisilin direnci) ya da nokta mutasyon (ör. *Enterococcus faecium*'daki penisilin direnci).

3- Antibiyotiklerin beta-laktamazlar tarafından hidrolizi (11)

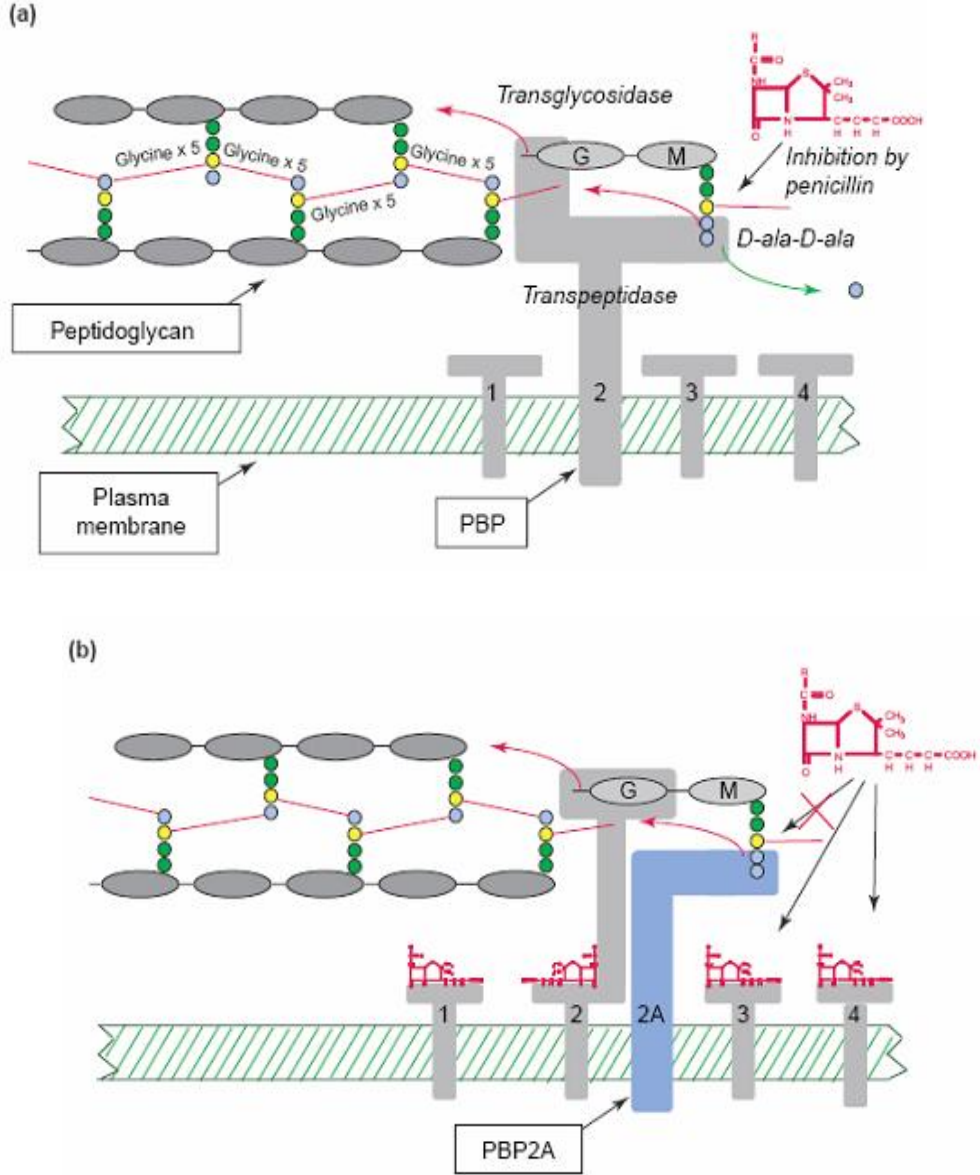
MRSA genetik olarak metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)'tan kromozomunda bulunan *mec* elemanı olarak tanımlanmış 40-60 kb'lık bir DNA parçası ve 76 kDa'luk PBP2a'yı kodlayan *mecA* geni varlığı nedeniyle ayrılır. *mecA* geni tüm MRSA suşlarında bulunan stafilokokal kaset (casette) kromozomu (chromosome) *mec* (SCC*mec*) olarak tanımlanan, stafilokok türleri arasında genetik madde alışverişine aracılık eden hareketli bir genomik adacığın parçasıdır (10). SCC*mec*, bakteriyofajlar, transpozonlar, konjugatif transpozonlar ve integre olabilen plazmidler gibi bilinen diğer hareketli genetik elemanlardan farklıdır (26). Şu ana kadar tespit edilmiş 11 farklı SCC*mec* tipi tanımlanmıştır (Tablo.2). Son yıllarda yeni SCC*mec* (VI, XI) tipleri gösterilmiş, aynı zamanda ek subtipler (yani IVg-j) ve zaten var olanların farklı varyantları da (yani 5C2 & 5 ve 2B2 & 5) tespit edilmiştir (27).

Tablo 2: Şu ana kadar *S. aureus* suşlarında tespit edilmiş SCC*mec* tipleri

SCC <i>mec</i> türleri	<i>ccr</i> gen kompleksleri	<i>mec</i> gen kompleksleri	Suşları
Ben	1 (A1B1) *	B	NCTC10442, COL
II	2 (A2B2)	A	N315, Mu50, Mu3, MRSA252, JH1, JH9
III	3 (A3B3)	A	85/2082
IV	2 (A2B2)	B	CA05, MW2, 8/6-3P, 81/108, 2314, cm11, JCSC4469, M03-68, E-MRSA-15, JCSC6668, JCSC6670
V	5 (C1)	C2	WIS (WBG8318), TSGH17, PM1,
VI	4 (A4B4)	B	HDE288
VII	5 (C1)	C1	JCSC6082
VIII	4 (A4B4)	A	C10682, BK20781
IX	1 (A1B1)	C2	JCSC6943
X	7 (A1B6)	C1	JCSC6945
XI	8 (A1B3)	E	LGA251

(stafilokokal kaset kromozom elemanları uluslararası çalışma grubu web sitesinden alınmıştır).

mecA geni, beta laktam antibiyotiklere karşı düşük afiniteye sahip yeni bir PBP olan PBP2a üretimine neden olur. PBP'ler peptidoglikan öncüllerini yapılmakta olan hücre duvarına taşımak ve bağlamakla görevlidirler. Bu proteinlerin bir kısmı iki-fonksiyonlu olup hem transglikozidaz hem de transpeptidaz aktivitesine sahiptir. *S. aureus* sadece bir adet iki-fonksiyonlu PBP (PBP2) ve üç adet tek-fonksiyonlu PBP'e sahiptir (PBP 1,3 ve 4) (28). Transpeptidasyon prekürsörün D-ala-D-ala terminalinde gerçekleşir (Şekil 4a). Duyarlı stafilokok izolatlarında β laktamlar bu transpeptidasyon basamağını inhibe ederler. Duvar prekürsörleri ile yarışarak enzimin (PBP) aktif bölgesine bağlanırlar. Ancak doğal prekürsörden farklı olarak bu bağlanma geriye-dönüştürülebilir değildir (kovalan bağ). Böylece PBP aktivitesi kalıcı olarak bloke edilir ve bakteriyel ölüm gerçekleşir. Bakteri duvarındaki peptidoglikanın çapraz bağlanmasını (transpeptidasyon) sağlayan diğer PBP'ler β laktamlar varlığında inaktive olurken, PBP2a β laktamlara karşı affinitesi düşük olduğundan inaktive olmuş PBP'lerin yerine geçerek hücre duvarının sentezini tamamlar (Şekil 4b).



Şekil 4: Vahşi-tip *S. aureus* ve MRSA'da peptidoglikan yapımı. (a) Hücre duvarı rekürsörleri disakkarid pentapeptidler olan N-asetil-glukozamin ve N-asetilmuramik asit-L-ala-D-glu-L-lys-D-ala-D-ala. Prekürsörler PBP'ler tarafından hücre duvarı sentezi için kullanılırlar. Yüksek molekül ağırlıklı PBP'ler hem transglikozidaz hem de transpeptidaz aktivitesine sahiptir. (b) MRSA β laktamlara karşı oldukça düşük affinite gösteren PBP2a'ya sahip olduğundan β laktam varlığında diğer PBP'ler inhibe olduğu halde, hücre duvarı sentezine devam eder (28)

Metisilin direncinin fenotipik olarak ortaya konması bakteriler arasında değişkenlik göstermektedir. Tüm MRSA suşları PBP 2a oluşturmalarına rağmen, direnç değişik derecelerde ortaya çıkmaktadır. Metisilin direncinin fenotipik olarak ifade edilmesi, homojen ya da heterojen olmak üzere iki şekildedir. Homojen

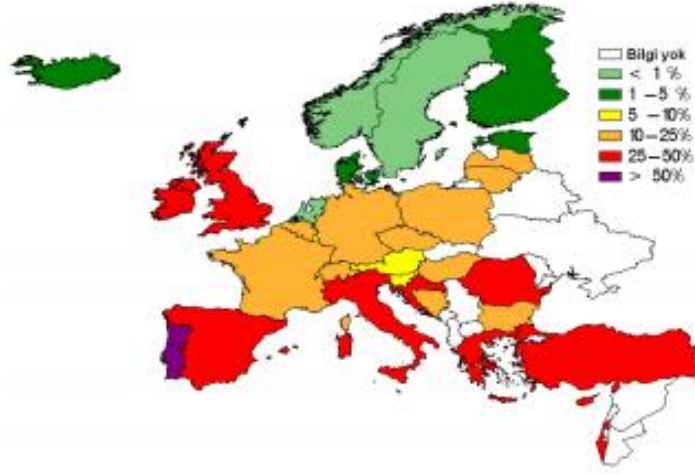
dirençte, hücrelerin hepsi yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilme özelliği göstererek yüksek düzeyde direnç ortaya koyarlar. Heterojen dirençte ise, o bakteri topluluğunda bulunan tüm hücreler metisilin direnci için gerekli olan bilgiyi yani *mecA* genini taşımalarına rağmen bu topluluğun sadece belirli bir kısmında direnç açığa çıkar. Heterojen direnç gösteren MRSA topluluğunda, hücrelerin çoğunluğu (%99.9 veya daha fazlası) düşük metisilin konsantrasyonlarına (1-5 µg/mL) duyarlı iken, 10^{-2} ile 10^{-8} sıklıkta olmak üzere hücrelerin bir kısmı yüksek metisilin konsantrasyonlarına (≥ 50 µg/mL) direnç göstermektedir. Klinik izolatların çoğu rutin üreme ortamlarında bu heterojen direnç paternini gösterirler. Heterojen suşlar NaCl veya sukroz eklenmiş hipertonic kültür besiyeri ya da 30°C'de inkübasyonda homojen görülebilir. Ayrıca EDTA eklenmesi veya inkübasyon ısısının 37-43°C'ye çıkartılması, heterojen dirence sebep olabilir veya direnci bütünüyle baskılayabilir. Farklı kültür ortamlarından kaynaklanan direnç ekspresyonundaki geçici ve tamamen fenotipiktir (29).

Metisilin direncinin düzenlenmesinde (PBP2a sentezi) *mecI* ve *mecR1* proteinleri, *blaZ* sisteminin regülatör sinyal verici proteinleri, *fem* (factors essential for resistance to methicillin) genleri sorumludur. Ayrıca homojen fenotipteki metisilin direnci *chr* olarak adlandırılmış olan farklı bir genetik lokustaki mutasyonlara bağlıdır. PBP2a *mecA* geni tarafından kodlanır. *mecA* geninin ekspresyonu *mecR1* ve *mecI* genleri ile kontrol edilir. *mecR1* geni, sinyal dönüştürücü (signal transducer) bir protein olan MecR1'i, *mecI* geni de represör bir protein olan MecI'yi kodlamaktadır. Beta-laktam grubu antibiyotik ortamda yokken *MecI*, hem *mecA* hem de *mecR1* genlerinin transkripsiyonunu inhibe eder (30) Beta-laktamaz enzimi, *blaZ* adlı gen tarafından kodlanır. *blaZ*, *blaR1* ve *blaI* olmak üzere iki gen tarafından kontrol edilir. *blaI* geni, beta-laktamaz geninin transkripsiyonunu inhibe eden Blal proteinini kodlar. *blaR1* geni ise transmembran yerleşim gösteren BlaR1 proteininin sentezinden sorumludur. BlaR1, beta-laktam yapısındaki bir antibiyotiğin ortamda bulunması durumunda ona bağlanır ve hücre dışından hücre içine sinyal iletimini sağlayarak beta-laktamaz enziminin sentezinin başlamasına yol açar. Yani beta-laktamaz enzimiyle ortaya çıkan direnç indüklenebilir bir dirençtir. *blaZ-blaR1-blaI* sistemi *mecA-mecR1-mecI* sistemiyle benzerlik gösterir. Dolayısıyla, *blaR1* ve *blaI* genlerinin, aynı zamanda metisilin direncinin fenotipik olarak ortaya konmasında da rol aldığı düşünülmektedir (31).

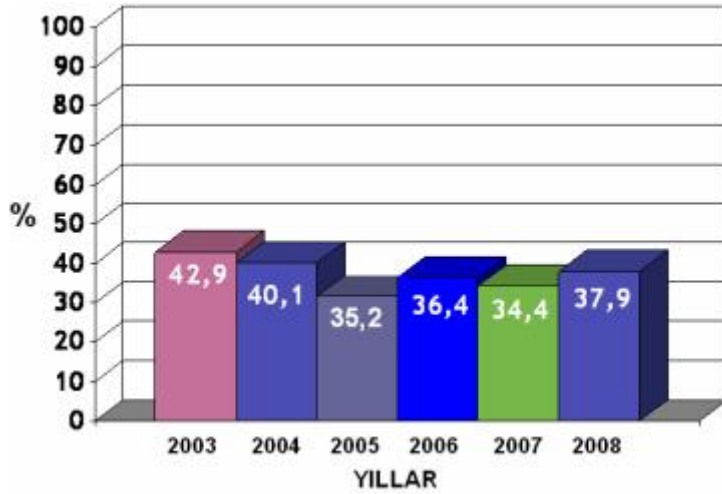
2.9 MRSA'nın Epidemiyolojik Özellikleri :

1961 yılında İngiltere'de izole edilen ilk MRSA suşu, SCCmec tip I içermektedir. Bu MRSA klonu bugün için Archaic klonu olarak bilinir ve 1960'larda tüm dünyaya yayılan klondur. 1982 yılında SCCmec tip II taşıyan N315 suşu Japonya'da izole edilmiştir. Bu klon New York-Japonya klonu olarak adlandırılır ve tüm dünyada yaygın olarak bulunur. Bundan üç yıl sonra SCCmec tip III taşıyan 85/2082 adlı suş Yeni Zelanda'da tanımlanmıştır. 1990'lı yıllara gelindiğinde ise SCCmec tip IV taşıyan klonlar görülmeye başlanmıştır. SCCmec tip V ise ilk kez 2004 yılında Avustralya'da WIS olarak adlandırılan izolatta gösterilmiştir. Bunu takip eden yıllarda SCCmec tip VI, VII, VIII, IX, X ve XI tanımlanmıştır (2).

Son 20 yıl içinde MRSA prevalansında hızlı bir artış saptanmış, birçok epidemik suş ile hastane salgınları rapor edilmeye başlanmıştır. MRSA, birçok ülkede hastane enfeksiyonlarının kontrolünde önemli bir sorun olmakla birlikte, sıklığı ülkelere ve merkezlere göre değişiklik göstermektedir. İskandinav ülkeleri, Hollanda ve batı Avustralya, dünyada MRSA enfeksiyonlarının en düşük olduğu bölgelerdir (10). 2008 EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) verilerine göre Avrupa'da MRSA oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Avusturya, Lüksemburg ve Slovenya'da MRSA direnci % 10'un altında saptanmıştır. Belçika, Çekoslovakya, Fransa, Almanya, Macaristan, Polonya ve İsviçre'de direnç % 10 ile % 25 arasında saptanırken Hırvatistan, Bulgaristan, İngiltere, İrlanda, İspanya, İtalya, Kıbrıs, Romanya, Türkiye ve Yunanistan'da % 25 ve üzerinde direnç tespit edilmiştir. Malta ve Portekiz'de ise bu oran % 50'lere ulaşmıştır. Hollanda, Danimarka ve İsveç olmak üzere Kuzey Avrupa ülkelerinde MRSA prevalansı %2'in altındadır. Ülkemizde ise 2003- 2008 yılları arasında MRSA oranı sırası ile %42.9, %40.1, %35.2, %36.4, %34.4, %37.9 olarak saptanmıştır.



Şekil 5: European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Avrupa MRSA Oranları (<http://www.rivm.nl/earss/database/>)



Şekil 6: European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Türkiye MRSA oranları (<http://www.rivm.nl/earss/database/>)

Son yıllarda Fransa, İngiltere, Avusturya, İrlanda ve Yunanistan gibi bazı Avrupa ülkelerinde hastane kaynaklı MRSA prevalansında düşüş saptanırken diğer Avrupa ülkelerinde görülen direnç oranları hemen hemen aynı kalmıştır (32). Akdeniz ülkelerini kapsayan ve ülkemizin de yer aldığı 2003-2005 ARMed çalışmasında en düşük MRSA oranları Lübnan (% 12), Tunus (% 18) ve Fas'da (% 19); en yüksek MRSA oranları ise Ürdün (% 56), Kıbrıs (% 55) ve Mısır'da (% 52) saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye'deki metisilin direnci % 39 olarak bildirilmiştir (33). SENTRY çalışmasında da Türkiye'de görülen MRSA oranının % 30.9 olduğu saptanmıştır.

Türkiye’de % 14-73.8 arasında değişen metisilin direnç oranları bildirilmektedir (34,35,36,37). Dündar ve ark. nın yaptığı bir çalışmada klinik örneklerden izole edilen *S.aureus* suşlarında 2005, 2006 ve 2007 yıllarında sırasıyla % 34, % 14 ve % 21 metisilin direnci saptanmıştır. MRSA suşlarının sıklığında 2006 yılında görülen belirgin düşüş, aynı yıl içinde Yoğun Bakım Ünitesinde saptanan klonal *Acinetobacter* salgınına karşı alınan yoğun enfeksiyon kontrol önlemlerinin; 2007 yılındaki göreceli artış da bu önlemlerin salgın sonunda gevşetilmesinin yan sonucu olarak değerlendirilmiştir(38). Sipahi ve ark.’nın 2001-2005 yılları arasında yaptıkları çalışmada *S.aureus*’da metisilin, eritromisin, klindamisin, gentamisin ve levofloksasin dirençlerinin anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir (37)

Çeşitli çalışmalarda, İspanya’da % 31.2, Kore’de % 64, ABD’de % 28-57, Kuveyt’te % 32 oranında metisilin direnci bildirilmiştir (39,40,41,42,43).

DEÜTF de 2008-2010 yılları arasındaki MRSA oranı Avrupa’daki durumla benzerlik göstermekte ve gerileme eğilimindedir. Sırasıyla 2008-2009 ve 2010 MRSA oranları % 42.51, %36.46 ve %22.45 olarak saptanmıştır (DEÜTF Enfeksiyon Kontrol Komitesi verileri)

Toplum kökenli MRSA:

1990’lı yıllarda başlamak üzere hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) enfeksiyonlarına ek olarak toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonları görülmeye başlanmıştır. TK-MRSA ilk kez 1982 yılında Savoralatz ve ark. tarafından IV ilaç kullanıcıları arasında saptanmış, daha sonra 1993 yılında Udo ve ark. tarafından Batı Avustralya yerlilerinde tanımlanmıştır. 1997-1999 yılları arasında ABD’nin Minnesota ve Kuzey Dakota bölgesinde dört sağlıklı çocukta TK-MRSA izole edilmesinden sonra TK-MRSA’lara duyulan ilgi artmış, septik artrit, bakteriyemi, septik şok ve nekrotizan pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlar bu 4 çocuğun ölümüne neden olmuştur (44-45). Sonraki yıllarda TK-MRSA enfeksiyonlarının görülme sıklığında ülkeler arasında farklılıklar ortaya çıkmış, son yıllarda ABD’de TK-MRSA enfeksiyonlarında ciddi artışlar meydana gelmiştir. Avrupa’da ise halen düşük oranlarda TK-MRSA görülmekle birlikte Danimarka ve İsveç gibi ülkelerde tüm MRSA’lar içindeki TK-MRSA oranı artış göstererek %29-56 gibi yüksek rakamlara ulaşmıştır. Prevelans erişkinlere oranla çocuklarda daha yüksektir. Örneğin

Tayvan'da çocukluk çağı enfeksiyonlarında TK-MRSA oranı 1999-2000 yılında % 9.8 oranında saptanırken 2004-2005 yılında % 56 olarak tespit edilmiştir (33,44,46,47)

Toplum kaynaklı MRSA izolatlarının moleküler mikrobiyolojisi HK-MRSA'lardan oldukça farklıdır. HK-MRSA izolatlarında, çoğunlukla SCCmec tip I, II veya III bulunmakta, TK-MRSA izolatlarında ise büyük oranda SCCmec tip IV ve tip V bulunmaktadır. Düşük oranlarda (<% 5) SCCmec tip I, tip II ve tip III taşıyan TK-MRSA izolatları da saptanmakla beraber, HK-MRSA izolatlarında nadir de olsa tip IV SCCmec görülebilir. Dolayısıyla SCCmec tip IV saptanması TK-MRSA için bir gösterge değildir (48,49).

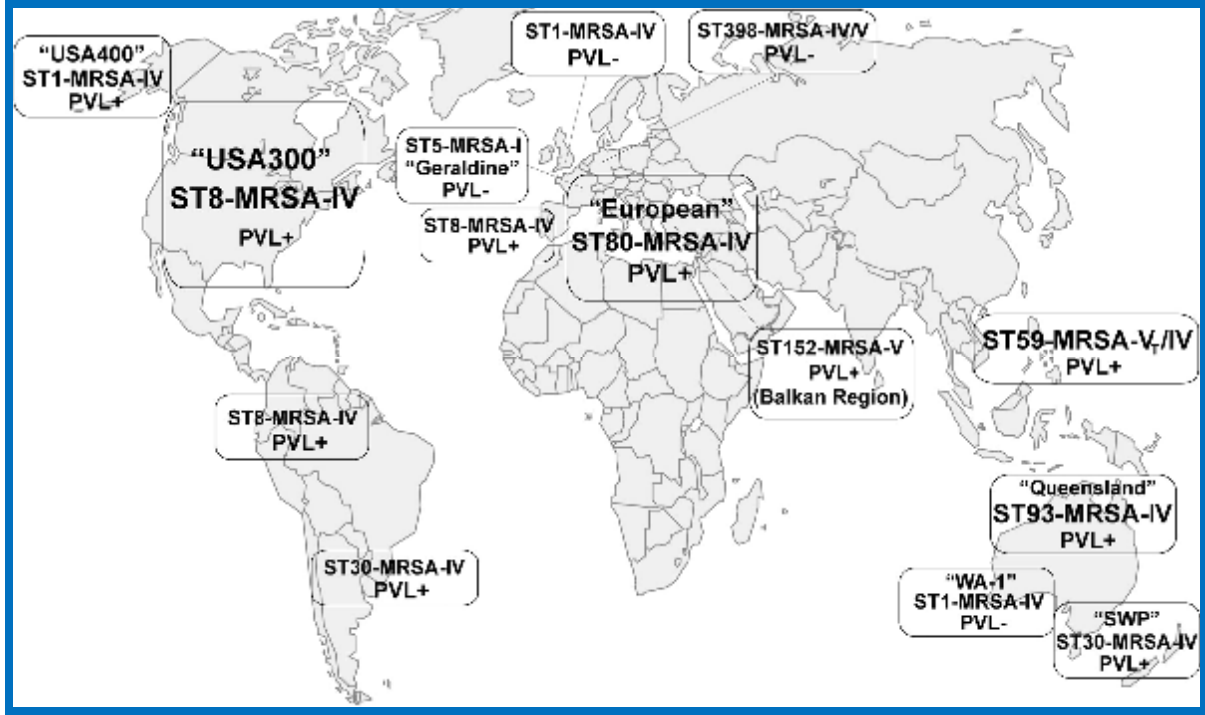
TK-MRSA'nın virülansı sadece β laktam direnci tarafından oluşturulmamaktadır. 1999 yılında prototip MW2 suşuna bağlı çocuk ölümleri bu klonun hipervirülan olduğunu göstermiştir. Bu prototipin tüm genlerinin sekanslanmasıyla diğer *S. aureus* suşlarında olmayan bazı virülans faktörlerinin olduğu görülmüştür (50,51). Bu virülans faktörlerini oluşturan 19 adet gen bulunmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi Panton-Valentine lökositindir. Toplum kaynaklı MRSA izolatlarında bulunan PVL, önemli bir virülans faktörü olup invazif deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile nekrotizan pnömoni ile ilişkili bulunmuştur. TK-MRSA izolatlarının tümünde PVL bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda TK-MRSA izolatlarının %40-90'ında PVL saptanmıştır (48,52).

Toplum kaynaklı MRSA klonları HK-MRSA'lardan farklılık gösterir. ABD'de yapılan çalışmalarda, TK-MRSA enfeksiyonlarının genellikle USA300 [ST8-IV, PVL(+)] ve USA400 [ST1-IV, PVL(+)] olmak üzere 2 pulstip ile meydana geldiği, HK-MRSA enfeksiyonlarının ise başlıca USA100 [ST5-II] ve USA200 [ST36-IV] pulstipleriyle olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla TK-MRSA'ların HK-MRSA'lardan bağımsız olarak TK-MSSA'lardan geliştiği düşünülmektedir. Bir diğer farklılıkta oluşturdukları enfeksiyonlardır. TK-MRSA'lar genellikle cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (apse, follikülit vb) ile pnömoniyeye yol açarken, HK-MRSA'lar solunum yolu enfeksiyonları, kan akımı enfeksiyonları ve cerrahi yara enfeksiyonları gibi klinik tablolara yol açarlar (48,49,53).

Son yıllarda TK-MRSA izolatları hastanelere girmeye başlamıştır. Örneğin ABD'de USA300 izolatları artık hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaya başlamıştır. San Francisco'dan yapılan bir çalışmada TK-MRSA izolatlarının % 78.5'i

USA300 olarak saptanırken, HK-MRSA izolatlarının % 43.4'ü USA300 olarak belirlenmiştir. ABD'de 11 şehirde hastanelerin acil servislerinde yapılan bir çalışmada MRSA izolatlarının % 98'inin TK-MRSA olduğu saptanmıştır. Yine Atlanta'da bir hastanede MRSA bakteriyemilerinin % 28'sinden USA300 izolatlarının sorumlu olduğu tespit edilmiştir (53,45). Bunun yanı sıra TK-MRSA izolatları, Hollanda, Danimarka, Norveç gibi HK-MRSA prevalansı düşük olan ülkelerde son yıllarda görülmeye başlayan MRSA prevalansındaki artışın sebeplerinden biri olarak görülmektedir (49, 54).

Son zamanlarda önem kazanan diğer bir konu da çiftlik hayvanlarıyla ilişkili MRSA (Livestock MRSA; LA-MRSA)'dır. LA-MRSA izolatları özellikle domuzlarda ve sığırlarda saptanmıştır. CC398 klonunda yer alan bu izolatlar tip V SCCmec taşırlar ancak PVL içermezler. CC398 klonunda yer alan LA-MRSA izolatları ilk kez 2003 yılında insanlarda da saptanmıştır. MRSA CC398 izolatları en sık Avrupa ülkelerinde görülmektedir. Avrupa'da görülen MRSA izolatları içinde MRSA CC398 oranı bölgesel farklılıklar gösterir. Hollanda, Belçika ve Danimarka olmak üzere bazı ülkelerde daha sık izole edilmektedir. CC398 pozitifliğinin yüksek olduğu bölgelerde başta sağlık merkezlerinde olmak üzere MRSA epidemiyolojisi de etkilenmektedir. Örneğin Almanya'da domuz çiftliklerinin yoğun olduğu bir bölgede yer alan bir hastanede bu durum MRSA insidansında üç kat artışa yol açmıştır. Dolayısıyla MRSA CC398'in hastanelere taşınması, bu suşların nozokomiyal yayılımıyla sonuçlanabilir (32, 46, 49, 54,55).



Şekil 7: Dünyadaki baskın TK-MRSA klonlarının dağılımı (56).

2.10. MRSA Enfeksiyonlarının Kontrolü

Günümüzde, altta yatan ağır hastalıklar, çoğul dirençli patojenler, yoğun antibiyotik kullanımı, dirençli mikroorganizmaların seleksiyonu ve kısıtlı antibiyotik kullanımı ile hastane enfeksiyonları kısır döngüye girmiştir (57) Yeni antibiyotiklerle direnç sorununun üstesinden gelmek mümkün değildir, bu kısır döngünün kırılmasında tek çözüm, başarılı enfeksiyon kontrol programlarıdır.

Management of Multidrug-Resistant Microorganisms in Healthcare Settings- CDC-2006 önerileri; Kontrol programı için gerekli kaynağın sağlanması (insan gücü ve maddi kaynak), etkin iletişimi sağlamaya yönelik sistem değişikliklerinin yapılması, sağlık çalışanlarının eğitimi, sorunun anlaşılmasını ve davranış değişikliği sağlamaya yönelik çalışmalar, akılcı antibiyotik kullanımı, süreyans, izolasyon önlemleri, ortam kontrolü, dekolonizasyon, yoğunlaştırılmış önlemlerini içermektedir.

MRSA enfeksiyonlarının kontrolü için kuruluşların, süreyans verilerinin yanı sıra, hasta potansiyeli, personel koşulları, teknik yapı ve donanımları ve kaynaklarına

göre kendi programlarını oluşturması önerilmektedir. MRSA kontrol programları, kolonizasyonun önlenmesi ve etkenin hastalar arasında taşınmasının engellenmesini amaçlamaktadır. Bu programlarda, el yıkama, izolasyon önemlerinin uygulanması, iletişim, taşıyıcıların tedavisi, eğitim, sürveyans, kontrollü antibiyotik kullanımı gibi temel öğeler bulunmaktadır(10). Yapılan bir çalışmada dört yataklı kullanılan bir odaya beşinci yatak eklenmesi halinde, beş yataklı odanın relatif kolonizasyon riskinin dört yataklı odaya göre 3,15 kat arttığı gösterilmiştir. Hasta/personel oranlarının artması ve geçici personel çalıştırılması da enfeksiyon riskini artırmaktadır. Enfeksiyonu en aza indirmek için çok yataklı koğuşlarda iki yatak arasındaki mesafenin 2,7 m olması yüksek riskli ünitelerde bu mesafenin artırılması, el yıkama musluğu ve dolap hariç her yatağın etrafında 3,7 m² boş alanın olması önerilmektedir. Bu çalışmanın yürütüldüğü dönemde kolonizasyon saptanan hastalarda temas izolasyonu uygulanmış, ünite görev yapan sağlık personeline el hijyenine uyumu artırıcı eğitim ve düzenlemeler uygulanmıştır. Personelden alınan el kültürlerinde MRSA izole edilmemiştir. Sonuç olarak, her merkezin kendi şartlarını göz önünde bulundurarak MRSA enfeksiyonlarının kontrolü amacıyla bir protokol geliştirebileceği sonucuna varılmış (58).

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ile kolonizasyon olası bir stafilokok enfeksiyonu için risk faktörü oluşturmaktadır. Bu bakteri suşlarıyla enfeksiyon ve kolonizasyon anlamlı bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan ve *S. aureus* burun kolonizasyonu olan hastalarda *S. aureus* enfeksiyon insidansının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır(59).

YBÜ'leri MRSA ile hastaların hızlı bir şekilde kolonize olabildiği ve enfeksiyon geliştiği birimlerdir. MRSA ile kolonize bir hastanın YBÜ'ye kabulünden sonra gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmadığında bir salgın gelişmesine neden olabileceği bildirilmektedir (60).

Dirençli bakterilere bağlı enfeksiyonlar yaşamı tehdit eden, hastanede kalış süresini, mortaliteyi ve maliyeti artıran unsurlardır. Yapılan bir çalışmada MRSA ile ilişkili her enfeksiyonun maliyeti (\$35,000) MRSA ile ilişkili olmayana (\$14,000) göre daha yüksek saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada; MRSA ile ilişkili hastane kökenli bakteriyemi olan hastalarda, hastanede kalış süresi (ortalama: 22.9 gün) ve

YBÜ kalış süresi (ortalama: 11.3 gün)daha uzun, mortalitenin daha yüksek (ortalama:% 54) olduğu saptanmıştır(61).

MRSA prevalansının yüksek olduğu erişkin yoğun bakım ve yanık üniteleri (Ulusal Hastane Enfeksiyonları Surveyans Kontrol Birimi), önceden MRSA taşıyıcısı olduğu bilinen hastalar, yüksek MRSA oranına sahip olduğu bilinen hastanelerden gönderilen hastalar, MRSA taşıyıcısı ile teması olan hastalar ile sayılacak olan 4 risk faktöründen en az iki tanesini içeren hastalar için MRSA yönünden tarama önerilmektedir. Bu dört risk faktörü şunlardır; uzun süreli bakım evinde kalanlar, İnvaziv cihaz kullananlar (sentral venöz kateter, üriner katater), diyaliz tedavisi, deri ülseri-gangren-kronik yara-derin yumuşak doku enfeksiyonu-Yanık yaraları

Hastanın hastaneye yatırılmasından, daha da önemlisi YBÜ'ne alınmasından önce dirençli hastane enfeksiyon etkenleri yönünde taranması yaygın bir uygulama haline gelmiştir. İnfekte veya kolonize olan kişilerin saptanması, izolasyon önlemlerinin alınması, kolonize kişilere özel bakım ve tedavi protokollerinin uygulanması için tarama yapılması önerilmektedir. Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans verilerine göre hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonlarının oranı ülkemizde 2008 -2011 yıllarında %58.9- %54.6 (yıllar itibariyle hafif düşüş) olarak saptanmış. Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda MRSA kolonizasyonları; hemodiyaliz hastalarında %7.3 (62), Yenidoğan YBÜ'sinde %20.7 (63) olarak saptanmıştır.

Şahindemir ve ark yaptığı bir çalışmada, 284 hastadan YBÜ ne yatış günü alınan nazal sürüntü kültürlerinde *S. aureus* kolonizasyonu 15 hastada (%5,28) bulunmuş. Yatış sırasındaki kolonizasyon oranları MSSA % 3,88 ve MRSA kolonizasyonunda %1,40 olarak bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada, hastaların yatışı süresince MRSA kolonizasyonunun sık olmadığı vurgulanmıştır (64).

Çoğu hasta sadece aktif tarama yoluyla tespit edilebilmektedir. Bilinmeyen MRSA taşıyıcıları esas rezervuar oluşturmakta ve hastaneye yatıştan sonra MRSA yayılımına yol açmaktadır. Birçok çalışma MRSA taşınmasının önlenmesi için hasta sürveyans kültürlerinin önemini göstermiştir. MRSA kontrolündeki en önemli stratejinin MRSA taşıyıcılığı ve enfeksiyonu için yüksek riskli hasta gruplarında tarama yapılması ve koruyucu önlem olarak temas izolasyonu uygulanması olduğu kabul edilmektedir.

MRSA kontrol programları bazı merkezlerde başarı ile uygulanmakla birlikte, ek mali yük getirdiği için hastane idareleri tarafından kolay benimsenmemektedir. Oysa ki bir salgının kontrole alınabilmesi için uygulanan haftalık aktif sürveyans kültürlerinin ve hasta izolasyonunun, uzun süren bir salgının tahmini maliyetinden 19-27 kat daha ucuza mal olduğu yapılan çalışmalarla açık olarak ortaya konulmuştur (10).

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı; hastanemiz YBÜ'lerine kabul edilen hastalarda özellikle toplum kökenli MSSA ve MRSA kolonizasyon sıklığının araştırılması ve kolonizasyon saptanan hastaların stafilokok enfeksiyonları açısından izlenmesidir. Bu çalışmayla MRSA kontrol programlarının önemli bir basamağı olan kolonize hastaların saptanması ve izole edilerek izlemi açısından veri de toplanmış ve risk faktörleri değerlendirilmiştir.

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Mart-31 Kasım 2011 tarihleri arasındaki dokuz aylık sürede, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan 250 hasta dahil edildi. Hastalardan, hastaneye yatışlarının ilk 48 saatinde hasta yakınları bilgilendirilerek onay alındıktan sonra, demografik verilerini, kronik hastalıkları ve risk faktörlerini saptamak amacıyla bir form doldurulup, nazal sürüntü örnekleri alındı. Nazal sürüntü kültürleri her iki burun ön deliklerine steril serum fizyolojik ile ıslatılmış pamuklu eküvyonun sokulup birkaç kez çevirilerek alındı. Transport besi yeri ile örnekler laboratuvara bekletilmeden götürüldü.

Alınan örnekler %5 koyun kanlı agara azaltma yöntemiyle ekilerek üreme 24-48 saatlerde kontrol edildi. Şüpheli kolonilerden pasajlar alınarak, gram boyama ve katalaz testi yapıldı. İzole edilen gram pozitif kok morfolojisinde ve katalaz pozitif bakterilere tüp koagülaz testi uygulandı; kanlı agarda 18 saatlik inkübasyondan sonra 2-3 koloni alınarak 0,5 mL insan plazması içeren tüplere aktarıldı. Sonuçları 4. saatte değerlendirildi. Tüp koagülaz testinde pozitif kontrol olarak *S. aureus* ATCC-25923 (*S. aureus* spp. aureus) suşu, negatif kontrolü için *S. epidermidis* ATCC-12228 (*S. epidermidis*) suşları kullanıldı. İdentifikasyon işlemleri tamamlanan ve çalışmaya alınan 42 suşun hepsi tek koloni pasaj yapılarak moleküler çalışmada kullanılmak üzere stok besi yerine pasaj edilerek -20°C'da saklandı.

Üremenin saptandığı 42 hasta yatışları boyunca diğer kültürlerinde *S. aureus* üremesi açısından takip edildi.

Antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılabilmesi için Mueller Hinton II Agar (BD-Becton Dickenson) besiyerleri kullanıldı. Bakteri suşu, %5 Koyun Kanlı Columbia agar'da (BD-Becton Dickenson) 18-24 saatlik inkübasyondan sonra steril serum fizyolojik ile 0.5 McFarland (10^8 CFU/mL) bulanıklıkta olacak şekilde süspansiyonu hazırlanarak Mueller Hinton II Agar (BD- Becton Dickenson) yüzeyine pamuklu steril çubuk ile sürüldü. Hazırlanan plaklara 30 µg sefoksitin diski (BD-Becton Dickenson) yerleştirildi. 35 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra değerlendirme yapıldı. Değerlendirmede NCCLS/CLSI tarafından önerilen duyarlılık sınırları kullanıldı(65).

Kanlı agarda üretilen tüm *S. aureus* suşlarından akromopeptidaz yöntemi kullanılarak bakteri DNA sı elde edildi ve multiplex PZR için kullanıldı. PZR yöntemi ile PVL için *lukS*-PV ve *lukF*-PV, SCCmec varlığı araştırıldı.

Analiz için SPSS for Windows 15,0 istatistik paket programı kullanıldı. Bağımlı değişken olan *S. aureus* kolonizasyonu varlığını etkileyen bağımsız değişkenlerden kategorik olanları arasındaki anlamlılığın değerlendirilmesinde Pearson X^2 testi, dört gözlü tabloda gözlerden herhangi birinde beklenen değer beşin altındaysa Fisher'in kesin testi kullanıldı.

31 Aralık 2010 tarihinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alındı.

PZR PROTOKOLÜ:

SCCmec-PZR çalışma protokolü

Kullanılan kontrol suşları: COL SCCmec Tip1

N315 SCCmec Tip2

ANS46 SCCmec Tip3

HC825 SCCmec Tip4

HDE288 SCCmec Tip5

DNA eldesi:

100 µl NET tamponu (NET tamponu: 10 mM TRİS + 1mM EDTA + 10 mM NaCl)

10 µl akromopeptidaz (akromopeptidaz: 10 units/µl)

1-2 stafilokok kolonisi

100 µl NET tamponu, 10 µl akromopeptidaz çözeltilisi ile mikrosantrifüj tüpünde karıştırıldı. İçerisine 1-2 stafilokok kolonisi aktarıldı. Tüpler 50°C su banyosunda 15 dakika bekletildi. Elde edilen solüsyon 24 saat içerisinde PZR için kullanıldı(66).

Primer karışımının hazırlanması:

Tüm primerlerden 50 pmol/µl olacak şekilde stok solüsyon hazırlandı. Primerler Tablo 3'de verilen miktarlara göre karıştırılarak primer kullanım karışımı hazırlandı. Primer çözeltileri steril mikrosantrifüj tüplerine aktarılıp -20°C de saklandı

Tablo 3: SCCmec multiplex PZR da kullanılan primerler

Primer	Primer	Primer sekans (5'→3')	100 µM/µl	Konsantrasyon
P1	C1F2 F2:	TTCGAGTTGCTGATGAAGAAGG	732 µl	0,4
P2	C1F2 R2:	ATTTACCACAAGGACTACCAGC	737 µl	0,4
P3	ccrC F2:	GTACTIONGTTACAATGTTTGG	994 µl	0,8
P4	ccrC R2:	ATAATGGCTTCATGCTTACC	702 µl	0,8
P5	RIF5 F10	TTCTTAAGTACACGCTGAATCG	743 µl	0,4
P6	RIF5 R13	ATGGAGATGAATTACAAGGG	750 µl	0,4
P7	SCCmec5J1F:	TTCTCCATTCTTGTTTCATCC	739 µl	0,4
P8	SCCmec5J1R:	AGAGACTACTGACTTAAGTGG	743 µl	0,4
P9	dcs F2:	CATCCTATGATAGCTTGGTC	868 µl	0,8
P10	dcs R1:	CTAAATCATAGCCATGACCG	579 µl	0,8
P11	ccrB2 F2:	AGTTTCTCAGAATTCGAACG	766 µl	0,8
P12	ccrB2 R2:	CCGATATAGAAWGGGTTAGC	567 µl	0,8
P13	kdp F1:	AATCATCTGCCATTGGTGATGC	521 µl	0,2
P14	kdp R1:	CGAATGAAGTGAAAGAAAGTGG	458 µl	0,2
P15	SCCmec3J1 F:	CATTTGTGAAACACAGTACG	750 µl	0,4
P16	SCCmec3J1 R:	GTTATTGAGACTCCTAAAGC	657 µl	0,4
P17	mecl P2:	ATCAAGACTTGCATTTCAGGC	692 µl	0,8
P18	mecl P3	GCGGTTTCAATTCACTTGTC	510 µl	0,8
P19	mecA P4:	TCCAGATTACAACCTCACCAGG	777 µl	0,8
P20	mecA P7:	CCACTTCATATCTTGTAACG	668 µl	0,8

Reaksiyon karışımı:

10X Taq buffer: 2,5 µl

MgCl₂: 3 µl (3 mM)

dNTP karışımı: 2,5 µl (40 µM her biri için; dATP, dGTP, dCTP, dTTP)

Primer karışımı: 4µl

Taq polimeraz: 0,5 µl (2,5 Ünite)

Deiyonize su: 10,5µl

Kalıp DNA: 2,0µl; toplam hacim 25µl olacak şekilde karışım buz üstünde 0,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerinde hazırlandı.

PZR reaksiyon koşulları:

94°C 4 dk ön denatürasyon

94°C 30 sn denatürasyon

54°C 30 sn birleşme

72°C 1 dk uzama

} 30 siklus

72°C 4 dk son uzama

4° C ∞

Elektroforez: 1,5 gr agaroz 50 ml 1X TBE tamponu içerisinde eritilerek jel hazırlandı. 0,5µg/ml olacak şekilde etidyum bromür eklendi (stok solüsyon 5µl). Karışım jel kalıbına döküldü. Jel donduktan sonra ürünler (10µl) ile 6X yükleme tamponu(2µl) 1X'e dilüe edilerek her bir kuyucuğa yüklendi. DNA ladder (100bp) (5µl) da jel kuyucuğuna aktarıldı. Jel bu tank içerisinde ve 120V'da 70 dak yürütüldü ve UV aydınlatıcıda görüntülendi(67).

PVL PZR Çalışma Protokolü

Kullanılan kontrol suşlar:

ATCC 49775

LY19990053

DNA eldesi:

DNA eldesi ve elektroforez işlemi scc mec PZR ile aynı uygulandı.

Primer karışımın hazırlanması:

Primer konsantrasyonları nuc ve pvl için 50 pmol/µl olacak şekilde hazırlandı. Primer çözeltileri steril mikrosantrifüj tüplerine aktarılıp, -20°C de saklandı.

Tablo 4: PVL multiplex PZR da kullanılan primerler

Primer	Primer sekans (5'→3')	Primer konsantrasyonu
nuc-1	GCG ATT GAT GGT GAT ACG GTT	50 pmol/µl
nuc-2	AGC CAA GCC TTG ACG AAC TAA AGC	50 pmol/µl
luk-PV-1	ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA	50 pmol/µl
luk-PV-2	GCATCAASTGTATTGGATAGCAAAGC	50 pmol/µl

Reaksiyon karışımı:

10X PZR buffer: 2,5 µl

MgCl₂: 5 µl (2,5 mM)

dNTP karışımı: 5 µl (200 µM her bir)

nuc 1: 1µl (50 pmol/µl)

nuc 2: 1µl (50 pmol/µl)

luk-PVL1: 1µl (50 pmol/µl)

luk-PVL2: 1µl (50 pmol/µl)

Taq polimeraz: 0,5 µl (2,5 Ünite)

Deiyonize su: 25,5µl

Kalıp DNA: 5µl; toplam hacim 50µl olacak şekilde karışım buz üstünde 0,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerinde hazırlandı.

PZR reaksiyon koşulları:

94°C 4 dk öndenatürasyon

94°C 30 sn denatürasyon

54°C 30 sn birleşme

72°C 1 dk uzama

} 30 siklus

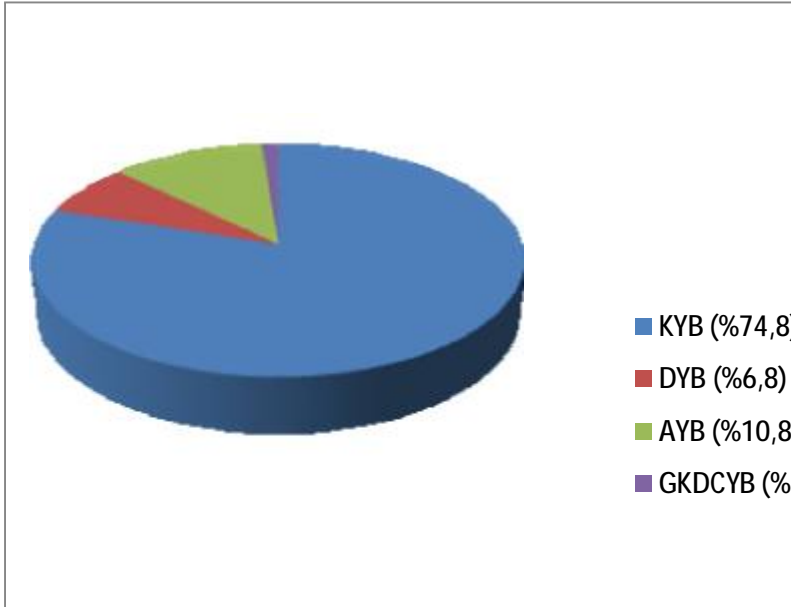
72°C 5 dk son uzama

4° C ∞

Elektroforez: 1gr agaroz 50 ml 1X TBE tamponu içerisinde eritilerek jel hazırlandı. 0,5µg/ml olacak şekilde etidyum bromür eklendi (stok solüsyon 5µl). Karışım jel kalıbına döküldü. Jel donduktan sonra ürünler (10µl) ile 6X yükleme tamponu(2µl) 1X'e dilüe edilerek her bir kuyucuğa yüklendi. DNA ladder (100bp) da jel kuyucuğuna aktarıldı. Jel bu tank içerisinde ve 120V'da 40 dak yürütüldü ve UV aydınlatıcıda görüntülendi(21).

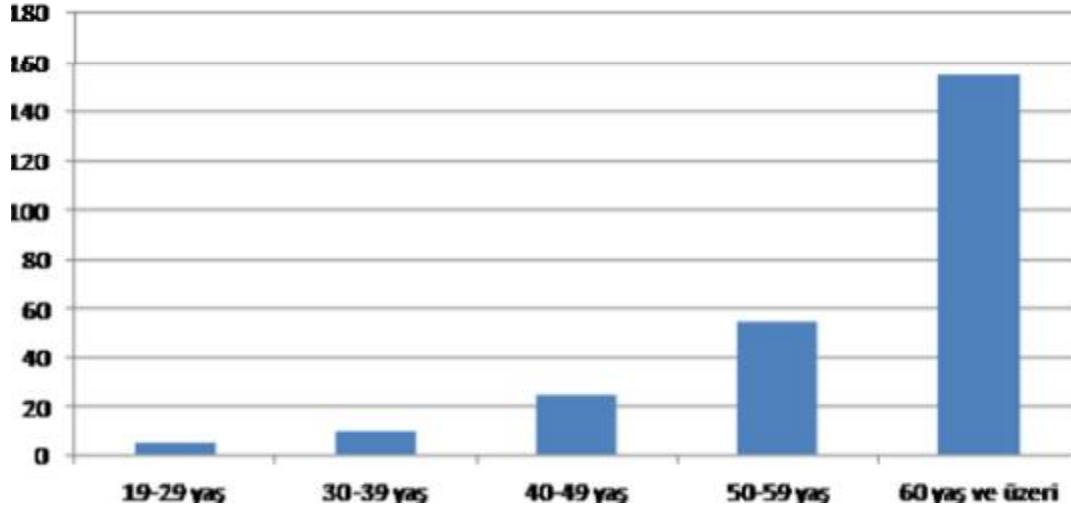
4. BULGULAR

Yoğun Bakım Ünitesine yatan hastalarda toplumdaki edinilmiş kolonizasyonun araştırıldığı çalışmamızda toplam 250 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 250 hastanın 187'si (74,8) Korener Yoğun Bakım Ünitesi (KYBÜ), 17'si (%6,8) Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi (DYBÜ), 27'si (%10,8) Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi (AYBÜ), 19'u (%7,6) Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi (GKDCYBÜ) da yatan hastalardı (Şekil 8). Hastanemizde toplam yatak sayısı 1000, DYBÜ yatak sayısı 21, AYBÜ yatak sayısı 18, KYBÜ yatak sayısı 18, GKDCYBÜ yatak sayısı 16'dır.



Şekil 8: Çalışmaya alınan hastaların YBÜ'lerine göre dağılımı

Hastaların 171'i (%68,4) erkek, 79'u (%31,6) kadındı. Ortalama yaş $64 \pm 15,18$ saptandı. Hastaların yaş grupları 19-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldı. 19-29 yaş grubunda 5 hasta, 30-39 yaş arası 10 hasta, 40-49 yaş arasında 25 hasta, 50-59 yaş arasında 55 hasta ve 60 yaş ve üzerinde 155 hasta bulunmaktaydı (Şekil 9).



Şekil 9: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Çalışmaya alınan 250 hastanın 25'inin (%10) evde sık hastaneye yatan yakını vardı. Yine 250 hastanın 12'sinin (%4,8) evde hastanede çalışan yakını vardı (Tablo 5).

Tablo 5: Evde sık hastaneye yatan ve hastanede çalışan kişi bulunması durumuna göre dağılım

Özellik	Sayı (n)	Oran (%)
Evde sık hastaneye yatan kişi var	25	10
Yok	225	90
Evde hastanede çalışan kişi var	12	4,8
Yok	238	95,2

Çalışmaya alınan 250 hastanın kronik hastalık varlığına göre dağılımı belirtilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Kronik hastalıkların varlığına göre dağılım

Kronik hastalık varlığı	Sayı (n)	Oran (%)
Diyabetes mellitus	82	32,8
İnsülin kullanımı	35	14
KBY**	20	8
Diyalize girmek	4	1,6
Kronik cilt hastalığı	8	3,2
Kalp Hastalığı	206	82,4
Hipertansiyon	163	65,2
KOAH**	27	10,8
Astım	3	1,2
Siroz	6	2,4
Hepatit	8	3,2
Malignite	20	8

*:Kronik Böbrek Yetmezliği

** :Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların risk faktörlerine göre dağılımı belirtilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Risk faktörlerine göre dağılım

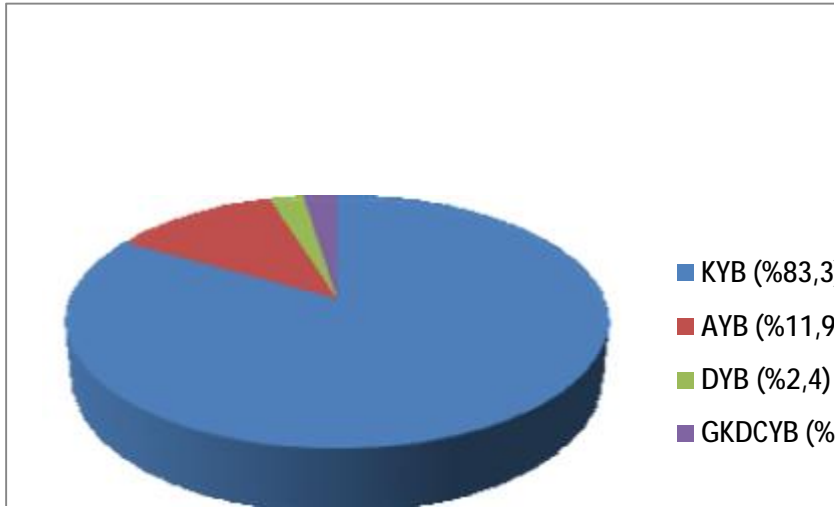
Risk faktörü	Sayı (n)	Oran (%)
Sigara kullanımı	100	40
Travma öyküsü	8	3,2
Son altı ay içinde antibiyotik kullanımı	117	46,8
Son altı ay içinde hastaneye yatış	82	32,8
Son 1 yıl içinde poliklinik başvurusu	214	85,6
Kateter takılma öyküsü	34	13,6
Cerrahi girişim öyküsü	157	62,8
Steroid kullanımı	23	9,2

Bu çalışma grubunu oluşturan ve sürüntü kültürü alınan 250 hastanın 42'sinde (%16,8) *S. aureus* izole edildi. Bu *S. aureus* suşlarının sadece 1 tanesi MRSA idi. Çalışma grubu toplamında MSSA oranı %16,4, MRSA oranı %0,4 olarak saptandı(Tablo 8).

Tablo 8: *S. aureus* taşıyıcılığına göre dağılım

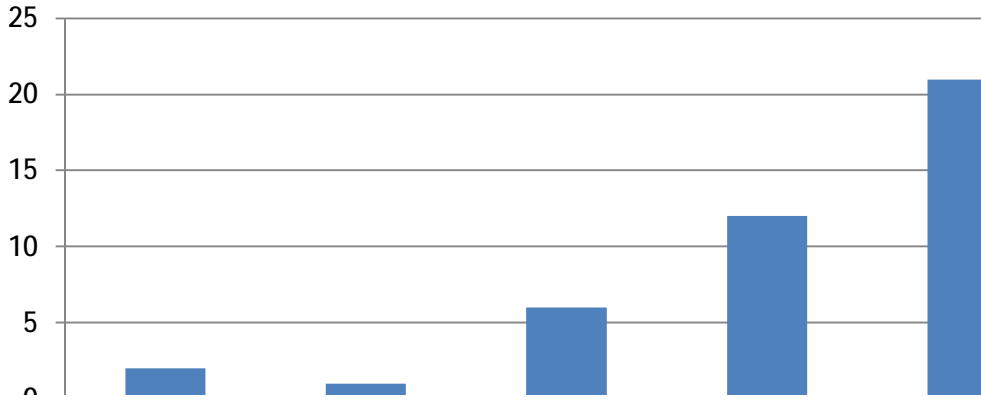
Özellik	Sayı (n)	Oran (%)
Taşıyıcı olmayan	208	83,2
Taşıyıcı olan MSSA	41	16,4
Taşıyıcı olan MRSA	1	0,4
Toplam	250	100

42 adet *S. aureus* suşunun 35'i (%83,3) KYB, 5'i (%11,9) AYB, 1'i (%2,4) DYB, 1'i de (%2,4) GKDCYB da yatan hastalardan izole edilmiştir(Şekil 10).



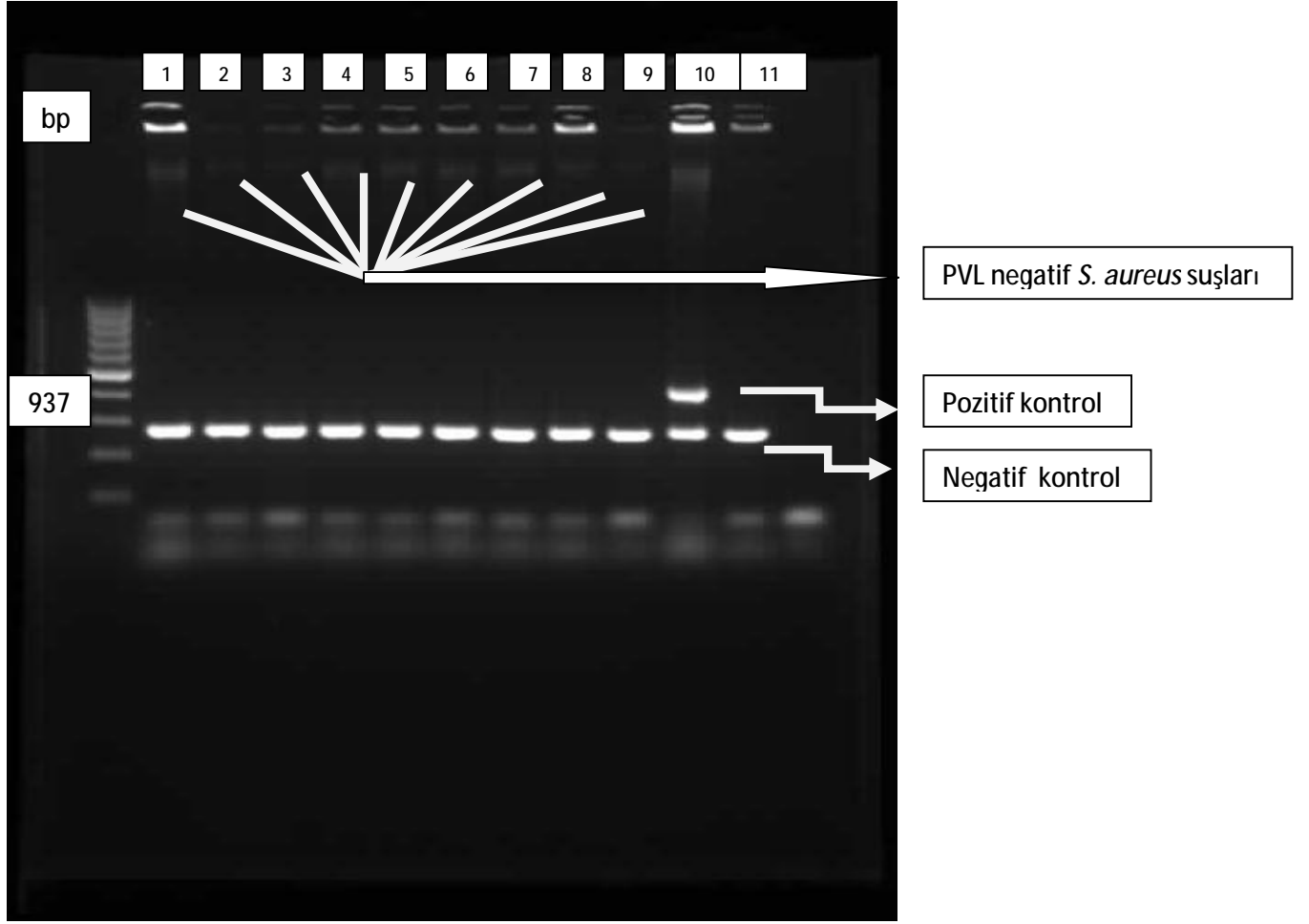
Şekil 10: Kolonize olan hastaların YBÜ'lerine göre dağılımı

Hastalardan izole edilen 42 *S. aureus* suşunun yaşa göre dağılımı grafikte belirtilmiştir(Şekil11).



Şekil 11: Üreyen *S. aureus* suşlarının yaşa göre dağılımı

Çalışma grubundan izole edilen 42 *S. aureus* suşunun hiçbirinde PVL geni bulunmadığı görüldü(Şekil 12). MRSA suşu SCCmec tip III olarak saptandı.



Şekil 12: *S. aureus* suşlarının PVL PZR görüntüsü

Çalışmamızda erkek cinsiyette *S. aureus* kolonizasyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p:0,022) (Tablo 9).

Tablo 9: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun cinsiyete göre dağılımı

	<i>S. aureus</i> kolonizasyonu		P
	Var	Yok	
Erkek	n:42 (%)* 35 (20,5)	n:208 (%)* 136 (79,5)	0,022
Kadın	7 (8,9)	72 (91,1)	

(*Satır yüzdesi alınmıştır)

S. aureus kolonizasyonu ile sigara içimi arasında anlamlı bir ters orantı saptanmıştır (p: 0,019) (Tablo 10).

Tablo 10: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun sigara içimi arasındaki ilişki

Sigara kullanımı	<i>S.aureus</i> kolonizasyonu		P
	Var	Yok	
Var	n: 42 (%)* 10 (10)	n:208 (%)* 90 (90)	0,019
Yok	32 (21,3)	118 (78,7)	

(*Satır yüzdesi alınmıştır)

S. aureus kolonizasyonu ile evde sık hastaneye yatan kişi ve hastanede çalışan kişi varlığı tabloda karşılaştırılmıştır(Tablo 11).

Tablo 11: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun evde sık hastaneye yatan kişi ve hastanede çalışan kişi varlığı arasındaki ilişki

	<i>S.aureus</i> kolonizasyonu		P
	Var	Yok	
Evde sık hastaneye yatan var	n:42 (%)* 3 (12)	n:208 (%)* 22 (88)	0,499
Yok	39 (17,3)	186 (82,7)	
Evde hastanede çalışan var	2 (16,7)	10 (83,3)	0,990
Yok	40 (16,8)	198 (83,2)	

(*Satır yüzdesi alınmıştır)

Diyabeti olan grupta *S. aureus* kolonizasyonu %23,2 saptanırken, diyabeti olmayan grupta bu oran daha düşüktü (%13,7). Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0,06). Diyabet hastalığı olup insülin kullanan grupta *S. aureus* kolonizasyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p: 0,045) (Tablo12).

Tablo 12: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun DM varlığının ve insülin kullanımının karşılaştırılması

	<i>S.aureus</i> kolonizasyonu		P
	Var n:42 (%)*	Yok n:208 (%)*	
DM var	19 (23,2)	63 (76,8)	0,06
DM yok	23 (13,7)	145 (86,3)	
İnsülin kullanımı var	10 (28,6)	25 (71,4)	0,045
İnsülin kullanımı yok	32 (14,9)	183 (85,1)	

(*Satır yüzdesi alınmıştır)

S. aureus kolonizasyonu ile KBY- diyalize girme arasında bir kolerasyon saptanmadı(Tablo 13).

Tablo 13: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun KBY ve diyalize girme açısından karşılaştırılması

	<i>S.aureus</i> kolonizasyonu		P
	Var n:42 (%)*	Yok n:208 (%)*	
KBY var	1 (5)	19 (95)	0,141
KBY yok	41 (17,8)	189 (82,2)	
Diyalize giren	0 (0)	4 (100)	0,365
Diyaliz girmeyen	42 (17,1)	204 (82,9)	

(*Satır yüzdesi alınmıştır)

S. aureus kolonizasyonu ile kronik cilt hastalığı, hipertansiyon, kalp hastalığı, KOAH, hepatit ve malignite varlığı açısından kolerasyon saptanmadı. Kronik hastalıklardan sirozu olan hastalarda *S. aureus* kolonizasyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p:0,029) (Tablo 14).

Tablo 14: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun kronik hastalıklar açısından karşılaştırılması

	<i>S.aureus</i> kolonizasyonu		P
	Var n:42 (%)*	Yok n:208 (%)*	
Kronik cilt hastalığı var	1(12,5)	7(87,5)	0,741
Kronik cilt hastalığı yok	41(16,9)	201(83,1)	
Kalp hastalığı var	34(16,5)	172(83,5)	0,787
Kalp hastalığı yok	8(18,2)	36(81,8)	
Hipertansiyon var	22(13,5)	141(86,5)	0,056
Hipertansiyon yok	20(23,0)	67(77)	
KOAH var	4(14,8)	23(85,2)	0,770
KOAH yok	38(17,0)	185(83)	
Hepatit var	2(25)	6(75)	0,528
Hepatit yok	40(16,5)	202(83,5)	
Siroz var	3(50)	3(50)	0,029
Siroz yok	39(16)	205(84)	
Malignite var	4(20)	16(80)	0,690
Malignite yok	38(16,5)	192(83,5)	
Astım var	0(0)	3(100)	0,435
Astım yok	42(17)	205(83)	

(*Satır yüzdesi alınmıştır)

S. aureus kolonizasyonu olan ve olmayan grup; son altı ay içinde antibiyotik kullanımı, son 1 yıl içinde poliklinik başvurusu, son altı ay içinde hastaneye yatış ve antibiyotik kullanımı, kateter takılma öyküsü, cerrahi girişim öyküsü ve steroid kullanımı gibi çeşitli risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Bulgular tablo 15'te görülmektedir.

Tablo 15: *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayan grubun risk faktörleri açısından karşılaştırması

Risk faktörleri	<i>S.aureus</i> kolonizasyonu		P
	Var n:42(%)*	Yok n:208(%)*	
Son altı ay içinde antibiyotik kullanımı; Var Yok	19(16,2) 23(17,3)	98(83,8) 110(82,7)	0,824
Son altı ay içinde hastaneye yatış; Var Yok	12(14,0) 30(18,3)	74(86,0) 134(81,7)	0,383
Son 1 yılda polikliniğe başvuru ; Var Yok	34(15,9) 8(22,2)	180(84,1) 28(77,8)	0,347
Cerrahi girişim öyküsü; Var Yok	25(15,9) 17(18,3)	132(84,1) 76(81,7)	0,630
Kateter takılma öyküsü; Var Yok	4(11,8) 38(17,6)	30(88,2) 178(82,4)	0,398
Steroid kullanımı; Var Yok	4(17,4) 38(16,7)	19(82,6) 189(83,3)	0,937

(*Satır yüzdesi alınmıştır)

Çalışmamızda sadece 1 hastada burun sürüntüsünde MRSA üremesi mevcuttu. Bu hastanın risk faktörü olarak son altı ay içinde hastaneye yatışı, son 1 yıl içinde poliklinik başvurusu, cerrahi girişim öyküsü mevcuttu.

Burun sürüntüsünde *S. aureus* üreyen 42 hasta, hastanede yattıkları süre boyunca kültürlerindeki üremeler yönünden takip edildi. Hiçbir hastanın kan kültüründe *S. aureus* üremesi olmadı. 1 hastanın BAL kültüründe MSSA üremesi, 4 hastanın kan kültüründe MRKNS, 1 hastanın kan kültüründe *Abiotrophia* spp. üremesi saptandı. 6 hastanın kan kültüründe üreme olmadığı, 30 hastadan da hiç kan kültürü alınmasını gerektiren bir durum olmadığı görüldü.

5. TARTIŞMA

S.aureus, stafilokok türleri arasında virulansı en yüksek patojen olmasının yanı sıra, normal mikrofloranın bir üyesi olarak da bulunabilmektedir. Pekçok vücut bölgesinde, deri ve mukozada hastalık oluşturmaksızın taşınabilirler. *S. aureus*, burun ve deri başta olmak üzere perine, aksilla, vajina ve rektumda kolonize olabilir. Çocuklarda ve yetişkinlerde *S.aureus*'un esas rezervuarı burun bölgesidir. *S.aureus*'un herhangi bir nedenle kolonizasyon bölgesinden farklı bir bölgeye aktarılması mümkündür. Taşıyıcılık devamlı veya aralıklı şekilde görülebilir. Sağlıklı kişilerin %20'si devamlı, %60'ı aralıklı olarak taşıyıcı olup %20 oranında birey taşıyıcı olmamaktadır(60).

Nazal *S. aureus* taşıyıcılığı, toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonların oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. Birçok hastanede endemik hale gelmiş olan MRSA için de kaynak, genelde kolonize veya enfekte olan hasta ya da sağlık çalışanlarıdır(10). Von Eiff ve ark.'nın yaptıkları çalışmada nazal kolonize suşlar ile daha sonra gelişen bakteriyemi etkenlerinin %80 'den fazla vakada aynı genotipe sahip olduğu saptanmıştır(68).

S. aureus'a bağlı hastane enfeksiyonları metisiline ve birçok antibiyotiğe çoklu direnç göstermesi nedeniyle önemli bir sorun oluşturmaktadırlar. Özellikle, MRSA suşlarının neden olduğu nozokomiyal epidemiler, tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı, enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve tedavide kullanılan antibiyotiklerin getirdiği mali yük gibi nedenlerle günümüzde tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunudur(69). Tanı için kullanılan tetkikler ve antimikrobiyal tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen ağır stafilokok enfeksiyonlarında mortalite ve morbidite oranları yüksek seyretmektedir(1). Metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis* genellikle hastanede yatan hastaların ve hastane personelinin deri ve burun mukozasında kolonize olur ve nozokomiyal enfeksiyonlar için rezervuar görevi görürler. YBÜ'leri MRSA ile hastaların hızlı bir şekilde kolonize olabildiği ve enfeksiyon geliştiği birimlerdir. MRSA ile kolonize bir hastanın YBÜ'ne kabulünden sonra gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmadığında bir salgın gelişmesine neden olabileceği bildirilmektedir (70).

MRSA enfeksiyonlarının kontrolü için pek çok farklı yaklaşım mevcuttur. Kontrollü antibiyotik kullanımı, YBÜ'nde görevli sağlık personeli sayısının yeterli hale getirilmesi, el hijyenine uyum konusunda eğitime önem verilmesi, hastaların hastane

yatış sürelerinin kısaltılması, invazif işlemlerin sınırlandırılması ve kolonize hastaların sürveyans kültürleri aracılığıyla erken dönemde saptanarak izolasyon tedbirlerinin uygulanması bunlar içerisinde üzerinde en fazla durulanlardır. Hasta bakımı için elde bulunan sınırlı kaynaklar göz önüne alındığında her merkezin kendi özelliklerine göre MRSA enfeksiyonları için bir kontrol programı geliştirmesi gerekmektedir (71).

MRSA ile kolonizasyon, enfeksiyon gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada YBÜ'ye kabul edilen hastaların %11,4'ü MRSA ile kolonize olduğu ve kolonize hastaların %29'unda enfeksiyon geliştiği (72), bir başka çalışmada MRSA kolonizasyonunun MRSA enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (59). Ulutürk ve ark'nın yaptığı bir çalışmada da kolonize olan 14 hastanın 2'sinde (%14,3) enfeksiyon gelişmiş, bu da nazal MRSA taşıyıcılığının risk faktörü olduğu düşünülmüştür (73). Fransa'da 14 YBÜ'nde altı ay süreyle hastaların yatış anında burun ve ciltte MRSA kolonizasyonu açısından değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, 2347 hastadan 162'sinde (%6,9) MRSA ile kolonizasyon saptanmıştır (74). Aynı çalışmada YBÜ'ye kabulde MRSA taşıyıcılık prevalansının endemik kuruluşlarda yüksek olduğu ve bu ünitelere kabul edilen tüm hastalarda tarama yapılmasının gerekliliği üzerinde durulmuştur. Tarama için alınan kültür sonuçları rapor edilene kadar hastaların kolonize kabul edilerek izolasyon tedbirlerinin uygulanması olası salgınların önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Yerer ve ark. 'nın yaptığı Yoğun Bakım Ünitesine kabulde MRSA kolonizasyonunun araştırıldığı çalışmada 408 hastanın 23 'ünün (%5,64) MRSA ile kolonize olduğu saptanmış, kolonize olan 23 hastanın 5'inde (%21,7) MRSA enfeksiyonu geliştiği görülmüştür(1). Bizim çalışmamızda toplam 250 hasta tarandı ve bunların 41'inde (%16,4) MSSA, 1'inde (%0,4) MRSA üremesi saptandı. Bu hastaların sadece 1 tanesinde *S. aureus*'a bağlı pnömoni saptanmıştır. Bizim MRSA oranımızın diğer çalışmadaki MRSA oranından bu denli düşük olmasının nedeni; Yerer ve ark'nın çalışmasındaki hastaların tümünün hastanenin farklı ünitelerinde tedavi görürken değişik nedenlerle YBÜ'ye transfer edilmiş olmasına karşın, bizim çalışmamızda hastaların hastaneye girişlerinden itibaren 48 saat içinde örneklerin alınmış olmasıdır. Diğer servislerde yatarken 48 saatin üzerinde yatışları olan ve bu süreden sonra YBÜ'ne alınan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir; bu nedenle verilerimiz toplumdaki MRSA oranlarını yansıtmaktadır. Türkiye'de toplumdaki *S. aureus* taşıyıcılığına yönelik yapılan çalışmalara bakacak olursak; Şahin ve arkadaşları,

toplumsal kökenli MRSA kolonizasyonu ile ilgili olarak 0–15 yaş arası 1000 çocukta yaptıkları araştırmada 173 (%17.3) *S. aureus* izole etmişlerdir. Bu izolatlardan bir tanesi (%0.5) MRSA olarak tanımlamıştır (75). Erdenizmenli ve arkadaşları, toplum kökenli MSSA ve MRSA kolonizasyonuna yönelik araştırmalarında 500 hastanın %9.4'ünde MSSA kolonizasyonuna karşılık MRSA kolonizasyonu saptamamışlardır. Yine bu çalışmada çocuk grubunda taşıyıcılık oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (76).

Antibiyotik kullanımı normal floradaki duyarlı mikroorganizmaların sayısını azaltıp dirençli mikroorganizmaların sayısını artırarak florayı değiştirmektedir. Hastanede yatan hastaların cilt florasının yüksek oranda dirençli bakterilerle kolonize olduğu bilinmektedir. Birçok çalışmada MRSA kolonizasyonu ile antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (77). Yerer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada MRSA kolonizasyonu ile antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kullanım süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (1). Hastanede yatış öyküsü de MRSA nazal kolonizasyonu için iyi bilinen bir risk faktörüdür (78). Köseoğlu ve ark.'nın 2012'de yayınladıkları bir çalışmada hastanede yatış öyküsü olanlarda nazal MRSA kolonizasyonunun üç kat arttığı gözlenmiştir (62). Ülkemizde rapor edilen yüksek hastane kaynaklı MRSA enfeksiyon oranları, hastanede yatış öyküsü olanlardaki bu riskle ilişkili gözükmemektedir (79,80). Shopsisin ve ark.'nın sağlam çocuk polikliniğine başvuran çocuklar ve ailelerinde yaptıkları bir çalışmada erişkinlerde %28, çocuklarda %35 oranında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı saptanmış ve MSSA taşıyıcılığının risk faktörleri ile bir ilişkisi saptanmamıştır. 500 hastadan hastaneye sık yatış öyküsü olan ve sık antibiyotik kullanımı olan 1 çocukta MRSA tespit edilmiş, bu suşun hastanede kazanılmış olduğu moleküler tiplendirme yapılarak desteklenmiştir (81). Bizim çalışmamızda son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı, hastaneye yatış öyküsü ve poliklinik başvuru öyküsü ile *S. aureus* kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak MRSA ile kolonize olan tek bir hastamız vardı ve bu hastanın son 6 ay içinde hastaneye yatış öyküsünün bulunduğunu vurgulamakta yarar vardır.

Sigara kullanımının nazofaringeal flora üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Sigara kullanımı ile *S. aureus* kolonizasyonunun ilişkisini içeren fazla sayıda yapılmış çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda incelenen risk faktörleri arasında sigara içiciliğinin, *S. aureus* kolonizasyonu üzerine negatif bir etki gösterdiği istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur. ABD’de yapılan ve ulusal *S. aureus* burun taşıyıcılığını araştıran bir çalışmada astım varlığı taşıyıcılık riskini artırırken, sigara dumanına maruz kalma ve son bir ayda antibiyotik kullanımı ile *S. aureus* taşıyıcılığı arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (82). Yapılan bazı çalışmalarda sigara dumanının gram pozitif bakteriler üzerinde bakterisidal etkisinden bahsedilmektedir. Ertel ve ark.’nın yaptıkları çalışmada sigara içicilerinin orofarenkslerinde daha fazla gram negatif bakteri kolonizasyonu geliştiği bildirilmiştir. (83). Durmaz ve ark.’ı ise çalışmalarında içilen sigara sayısı ve periyodu ile burunda *S. aureus* taşıyıcılığının arttığını göstermişlerdir (84). Halablak ve ark.’nın çalışmasında ise genç yaş (6-11 yaş aralığı), intravenöz ilaç kullanma, sağlık çalışanları ile temas öyküsü, astım öyküsü *S. aureus* taşıyıcılığı riskini artırırken, sigara içiciliğinin etkisinin olmadığı bildirilmiştir (85). Sigara içiciliği ile burunda *S. aureus* taşıyıcılığı arasında farklı bilgilerin olmasında aktif ve/veya pasif sigara içiciliğinin her çalışmada farklı sorgulanmasının önemli bir etkisinin olduğu söylenebilir.

Toplum kaynaklı stafilokok enfeksiyonu ve burun taşıyıcılığı için ileri yaş ve erkek cinsiyet gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. 2000 yılında Shopsis ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada erkek cinsiyet ile burunda *S.aureus* taşıyıcılığı arasında anlamlı farklılık saptamıştır (81). ABD’de 10477 kişiyi kapsayan bir araştırmada nazal *S. aureus* kolonizasyon oranlarının erkeklerde ve düşük eğitimlilerde diğerlerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (86). Yine Türkiye’den Hızal ve ark.’nın 2005 yılında yaptığı bir çalışmada erkeklerde *S. aureus* taşıyıcılığı karşı cinse göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet ile *S.aureus* burun taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Toplum kaynaklı stafilokok enfeksiyonu ve burun taşıyıcılığı için *S. aureus*’a tekrarlayıcı maruz kalmanın (ev halkı vb.) çok önemli olduğu vurgulanmaktadır (88). Hastanede *S. aureus* ile kolonize olmuş kişiler, taburculuklarından sonra evdeki bireylere bu bakterinin yayılmasına neden olabilmektedirler. Yapılan bir çalışmada MRSA taşıyıcılığı saptanan hastanın ailesel geçişin saptanması amacıyla uzun süreli kültür takibine alınmış ve 8 ayın sonunda sadece bir kardeşinde kültür pozitifliği saptanmış, genotipik olarak aynı *S. aureus* ile kolonizasyon geliştiği görülmüştür (81). Creech ve ark.’nın çocuklarda TK-MRSA taşıyıcılığının üç yıllık değişimini izledikleri çalışmalarında, 2001 yılında %0.8 olarak saptanan prevalans, aynı kriterler kullanılarak 2004 yılında %9.2 olarak tespit edilmiştir. Risk faktörü olarak yalnızca

sağlık sektöründe çalışan kişi ile aynı ortamda yaşama öyküsü olanlarda anlamlı bir farklılık ortaya konmuştur (88). Nakamura ve ark.'nın çocuklarda %0.8 oranında nazal MRSA kolonizasyonu, %0.4 oranında ise sınırdaki metisilin direnci saptamışlardır. Risk faktörleri açısından sadece ailede sağlık sektöründe çalışan kişinin varlığı anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda ailede sık hastaneye yatan ve hastanede çalışan birey varlığı ile *S. aureus* kolonizasyonu açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Atopik dermatit patogenezinde *S. aureus*'un rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın başlamasında ya da atakların gerçekleşmesinde etkili olabilmektedir (90-91). Yine atopik kişilerde daha sık görülen bronşial astımda *S.aureus* taşıyıcılığının ve enfeksiyonlarının etkisi tam olarak bilinmemektedir. 2006 yılında ABD'de yapılan geniş çaplı bir araştırmada nazal *S. aureus* kolonizasyon oranları astımlılarda diğerlerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (86). Sıfır-16 yaş arası 1000 çocukta nazal, aksiller ve perine bölgelerindeki *S. aureus* kolonizasyonu araştırıldığı bir çalışmada *S. aureus* taşıyıcısı olanlarda olmayanlara göre alerjik rinit oranı fazla saptanmıştır. Taşıyıcı olan grupla olmayan grup arasında astım ve atopik dermatit sıklığında bir fark olmadığını bildirilmiştir (92). Talay ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada *S. aureus* kolonizasyonu ile olguların cinsiyeti, yaşı, atopi durumu, sigara içmeleri ve astım grubunda hastalık derecesi arasında bir ilişki bulunmamıştır (93). KOAH'lı hastalarda ise nazal MRSA kolonizasyonunu gösteren çalışma sayısı kısıtlıdır (94). Köseoğlu ve ark.'nın 2012'de yayınladıkları bir çalışmada KOAH'lı olan hastalarda kolonizasyonun beş kat arttığı saptanmış ve bu durumun KOAH'lı hastaların hastaneye sık yatması ve sık antibiyotik kullanmalarından kaynaklandığı düşünülmüştür (62). Bizim çalışmamızda astım, KOAH ve kronik cilt hastalığı olanlarda *S. aureus* taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hemodiyaliz alan hastalarda nazal MRSA kolonizasyonunu takiben yüksek oranda MRSA enfeksiyonu geliştiği gösterilmiş ve kolonizasyon oranının toplumdaki diğer bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (78). Ülkemizde daha önceki çalışmalarda hemodiyaliz alan hastalarda nazal MRSA kolonizasyonu %7,3-27.2 (62,95,96), diğer ülkelerde de %2.4-21.7 (78,97,98) olarak bildirilmiştir.

Kronik olarak hemodiyaliz tedavisi alan hastalar, sık hastaneye yatma öyküsü, sık antibiyotik kullanımı, immun baskılanma, invazif vasküler girişimler ve deri *S. aureus* kolonizasyonundaki artış gibi nedenlerle *S. aureus* enfeksiyonlarına yatkın hale gelirler. Özellikle kateter enfeksiyonlarının neden olduğu bakteriyemi, mortalite açısından önem taşımaktadır. Bahsedilen *S. aureus*'a bağlı enfeksiyonlar için *S. aureus* burun taşıyıcılığı önemli risk faktörüdür (99). *S. aureus*'un nazal taşıyıcılığının ortadan kaldırılması enfeksiyon oranlarını azaltmaktadır. Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz hastalarının enfeksiyonları, çoğunlukla toplum kökenli değil, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar olarak kabul edilmektedir. Toplum kökenli ve sağlık bakımıyla ilişkili MRSA izolatlarının ayırımında moleküler tiplendirme yöntemleri ve antimikrobiyal duyarlılık paternleri kullanılmaktadır (100). Son yıllarda diyaliz hastalarındaki enfeksiyonlardan, sağlık bakımıyla ilişkili MRSA suşlarının yanı sıra toplum kökenli MRSA suşları da izole edilmekte ve sağlık bakımı sunulan yerlerde, toplum kökenli olarak tanımlanmış MRSA suşlarının neden olduğu enfeksiyon oranlarında artış olduğu ve bu toplum kökenli suşların hastane patojeni haline geldiği belirtilmektedir (98). Diyaliz hastalarında *S. aureus* burun taşıyıcılığının araştırıldığı yurt içi ve yurt dışı yapılmış çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Lederer ve ark'nın 2007 yılında Almanya'da yaptıkları çalışmada hemodiyalize giren hastaların nasal *S. aureus* taşıyıcılık oranı %53 saptanmış (101). Polonya'da yapılmış bir çalışmada ise oran %28 olarak bulunmuş (102). Lu ve arkadaşları (78) Taiwan'da bu oranı %22 olarak bildirmişler. Türkiyede Çelik ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada ise %32 olarak saptanmış, bunun %3,9'nun MRSA olduğu bildirilmiş (103). Bizim çalışmamızda KBY'li hastalarda ve diyalize giren hastalarda anlamlı fark saptanmadı. 250 hastadan yalnız 4 tanesi diyalize giren hastaydı ve hiçbirinde *S. aureus* kolonizasyonu mevcut değildi. Çalışmamızdaki diyalize giren hasta sayısının düşüklüğü nedeniyle sonuçların anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Diyabetik hastalarda gerek lokal, gerekse genel konak savunma mekanizmalarının zayıflığı ve genel çevrenin bakteri üremesine uygun olması, *S.aureus* gibi patojen bakterilerin sık görülmesine neden olmaktadır. Bu hastalarda, deri, üriner sistem, akciğer enfeksiyonları ve sepsis gibi enfeksiyonlar lökosit fonksiyonlarının bozulmasından dolayı daha ciddi seyretme eğilimi göstermektedir. Diyabet hastaları, hemodiyaliz hastaları ve intravenöz ilaç bağımlılarında, nazal *S.aureus* taşıyıcılıklarının normal toplumdaki daha yüksek olduğu bildirilmektedir (23).

Diyabet hastalarında oluşabilecek *S.aureus*'a bağlı enfeksiyonların en aza indirilebilmesi için bu bakteriye bağlı kolonizasyonların varlığının incelenmesi önemlidir. Şahin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tip1ve 2 DM'lu hastalarda burunda *S.aureus* taşıyıcılığı sırasıyla % 58 ve % 67 olarak belirlenmiş ve bu oranlar tip 1 diyabetli hastalar için literatür verileri ile benzer, ancak tip 2 DM hastaları için daha yüksek olarak bulunmuştur. Diyabetik hastaların, glisemi ve diyabet komplikasyonlarının takibi için sıklıkla hastane polikliniklerine başvurdukları ve hastane ortamında nisbeten uzunca zaman geçirdikleri vurgulanmış, taşıyıcılık oranlarının hemodiyaliz hastalarına benzer şekilde yüksek oranlara ulaşmasının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (104). Bir diğer çalışmadaysa Gül ve ark, insülin kullanan diyabet hastalarında %33, oral antidiyabetik kullanan hastalarda %12 oranlarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığı saptamışlar. Aynı çalışmada aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur. Taşıyıcılık açısından kontrol grubu (%5,7) ile diyabetik hastalar (%20) arasında da anlamlı fark saptanmıştır (105). Almanya'da 3 huzurevinde yapılan bir çalışmada huzurevi sakinlerinin *S. aureus* kolonizasyonu %36,6 olarak saptanmış ve MRSA saptanmamıştır. Diyabetes mellitus, KOAH ve 3 ay içinde antibiyotik kullanmış olmak risk faktörü olarak saptanırken, hipertansiyon ve vasküler kognitif yetmezlik koruyucu faktörler olarak gösterilmiştir (106). Farklı açıdan bakan başka bir çalışmada Panierakis ve ark tip I DM hastalarında vitamin D polimorfizmi ile *S. aureus* nazal taşıyıcılığının arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; *S. aureus* burun kolonizasyon sıklığını %31 olarak bulmuşlar, vitamin D polimorfizmlerinin burun taşıyıcılığı ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (107). Bizim çalışmamızda diyabeti olan grupta *S. aureus* kolonizasyonu (%23,2) diyabeti olmayan gruba göre bir miktar (%13,7) yüksek olmakla birlikte, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Diyabet hastalığı olup insülin kullanan grupta ise *S. aureus* kolonizasyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hipertansiyonu olan grupta *S. aureus* kolonizasyonu %13 saptanırken, hipertansiyonu olmayan grupta bu oran daha yüksek (%23) saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı için (p:0,056) hipertansiyonun koruyucu bir faktör olduğu bizim çalışmamız için söylenemez.

Yapılan çalışmalar sirozlu hastalarda en sık bakteriyel enfeksiyonların hastane kaynaklı olduğunu ve bunların arasında da en sık spontan bakteriyel peritonit (%23-44.3), üriner sistem enfeksiyonları (%23.2-26.2) ve pnömoninin (%16.4-21.7) yer

aldığını göstermektedir. Sirozlu hastalarda bakteriyemi insidansı %8.8 ile %39 arasında değişmektedir ve en sık %65-76.6 oranında gram-negatif bakteriler izole edilmektedir. Gram-pozitif bakteriyemilerin oranı ise %20 ile %35 arasında değişmektedir. Karaciğer trasplantasyonu sonrasında gram pozitif bakteriler enfeksiyon etkenleri arasında daha önemli yer tutmakta ve *S. aureus* tüm bakteriyel enfeksiyonların %20'sini oluşturmaktadır. Nazal taşıyıcılık otoenfeksiyonlar için bir ön aşamadır ve deri bütünlüğünün bozulması, cerrahi kesi ve ya damarsal zedelenme varsa, mikroorganizma ellerle bu bölgelere yayılabilmekte ve sonrasında enfeksiyon gelişebilmektedir. Özellikle MRSA taşıyıcılığı karaciğer transplantasyonları sonrasında enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Demir ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sirozlu hastaların hastaneye yatışlarını izleyen ilk 24 saatte alınan örneklerde nazal stafilokok taşıyıcılığı %21.4, kontrol grubunda %14.4 olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (108). Chapoutot ve ark.'nın 52'si sirozlu olmak üzere 104 hastada yapmış oldukları benzer bir çalışmada nazal *S.aureus* taşıyıcılık oranı hastaneye yatış sırasında sirozlu hastalarda %56, kontrol grubunda ise %13 olarak bulunmuş, grupların taşıyıcılık oranları istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (109). Bert ve ark.'nın yaptığı karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda *S. aureus* için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada MRSA ve MSSA peroperatif burun taşıyıcılığı transplant alıcılarında *S. aureus* enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış, moleküler tiplendirme sonucunda birçok hastada burundan izole edilen suş ile enfeksiyona neden olan suşun aynı olduğu görülmüş, enfeksiyonun genelde endojen kökenli olduğu vurgulanmıştır. Alkolik siroz varlığı ve karaciğer yetmezliği şiddeti enfeksiyon açısından yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda sirozu olan hastalarda *S. aureus* kolonizasyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Kronik hepatiti olup siroz tanısı almamış hastalarda ise fark saptanmamıştır.

S. aureus taşıyıcılığının önemli bir sorun olabileceği diğer bir risk grubu da maligniteli hastalardır. Nötropenik popülasyonda gram-pozitif bakterilerin enfeksiyon etkeni olarak soyutlanma oranları yüksektir. Verbist'in çok merkezli Avrupa çalışma grubu, hematoloji/onkoloji ünitelerinde MRSA izolasyon sıklığını %0.09 bulmuşlardır (111). Yapılan başka bir çalışmada 19 yaşın altındaki kanserli çocuklarda *S. aureus* taşıyıcılığı %21,2 bulunmuş, sağlıklı çocuklardakiyle benzer olduğu belirtilmiştir(112).

Durmaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 150 hematolojik maligniteli hastaya haftalık sürveyans kültürleri yapılmış ve ortalama 2 hafta içerisinde 17 hastada (%11,3) MRSA burun taşıyıcılığı saptanmıştır (113). Aygün ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hematolojik malignite nedeniyle izlenen hastaların *S. aureus* taşıyıcılığı %15, MRSA taşıyıcılığı %5 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak da kendi hastanelerinde hematoloji polikliniğinden izlenen ve serviste yatan hematolojik maligniteli hastalarda *S.aureus* taşıyıcılık oranları ciddi boyutlarda bulunmamış ve hematoloji ünitesi için MRSA kolonizasyonun önemli bir sorun teşkil etmediği sonucuna varılmıştır (114). Bizim çalışmamızda *S. aureus* kolonizasyon oranı %20 olarak bulundu, malignite ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Steroid kullanan olgularda hücrel immünitedeki gelişen defekte bağlı olarak artmış kolonizasyon olması beklenebilir. Ancak tüm bu beklentilere rağmen Talay ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada steroid kullanımı ile nasal *S. aureus* kolonizasyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumun iki nedene bağlı olarak gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. Birinci olarak steroidlerin lokal ve topikal kullanımı nazal ve orofarengeal savunma mekanizmasını etkilemiyor olabileceği öne sürülmüştür. Burundaki stafilokok taşıyıcılığı burun ön kısmındaki fibronektin ve fibrinojen gibi bazı maddelerin yoğunluğuyla doğrudan ilintilidir. Bu maddeler *S. aureus*'un burun cildine yapışmasında anahtar rol oynamaktadır. İkinci neden steroidlerin fibroblastlardan fibronektin salınımını bloke ederek *S.aureus* taşıyıcılık sıklığını negatif yönde de etkiliyor olabileceğidir (93). Uzun bir dönem boyunca yüksek kortizol seviyeleri immunsupresif etkiye ve daha sonra artan *S. aureus* kolonizasyonuna yol açabileceği görüşünden yola çıkarak Manenschijn ve ark tarafından yapılan bir çalışmada uzun dönem kortizol seviyeleri ile nasal *S. aureus* kolonizasyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır (115). Yılmaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise alerjik rinitli hastalarda 2 ay süre ile triamsinolon intranasal sprey kullanılmış, birinci, ellibeşinci ve altmışıncı günlerde kültürler tekrarlanmış. Sonuçta triamsinolon kullanımının nasal *S. aureus* taşıyıcılığını arttırmadığı bildirilmiştir (116). Bizim çalışmamızda da kortikosteroid kullanımının *S. aureus* taşıyıcılığını arttırmadığı görüldü.

Hastanın cerrahi operasyon geçirmesi, diyalize girmesi ve hastada perkütan medikal alet veya kateter varlığı hastaneden kazanılmış MRSA (HK-MRSA) enfeksiyonları için risk faktörü olarak bildirilmiştir (117). Damar içi ilaç kullanıcılarında ve uzun süreli intravasküler kateteri bulunanlarda *S. aureus* burun taşıyıcılık oranının

%25-50 olduğu; bulaşın kolonize olmuş kişilerle doğrudan temas yoluyla olduğu, ailenin kolonize olmuş bireylerinden çocuklara bulaşabildiği bildirilmektedir (118). Lu ve ark'nın yaptığı bir çalışmada acil servise başvuran hastalarda MRSA burun taşıyıcılığı oranı %3,8 olarak saptanmış ve bu çalışmada kateter kullanımı tek bağımsız belirleyici olarak saptanmış. Çeşitli kalıcı cihazlarda *S. aureus*'un biyofilm oluşturma kapasitesinin, konaktaki persistansına neden olup olmadığının söylenebilmesi için daha ileri çalışmaların gerekli olduğu vurgulanmıştır (119). Bizim çalışmamızda kateter takılma ve cerrahi operasyon geçirme öyküsü ile *S. aureus* burun taşıyıcılığı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

MRSA, sıklıkla nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilmekle birlikte, son yıllarda TK-MRSA enfeksiyonlarında da belirgin bir artış gözlenmektedir TK-MRSA suşlarının, MSSA suşlarının yanında varlığını sürdürebilmek için seçici antibiyotik baskısına gerek duymaması nedeniyle, hem toplumda hem de hastanelerde, yayılım ve kalıcılık açısından daha fazla avantajı vardır (120). HK-MRSA ile TK-MRSA izolatların genellikle farklı epidemiyolojik ve moleküler özellik gösterdiği belirtilmektedir (121). Farklı epidemiyolojik paternlerin daha iyi anlaşılması için MRSA izolatlarının moleküler özellikleri büyük ölçüde tanımlanmıştır. SCCmec, TK- ve HK-MRSA suşlarının ayırımında oldukça önemli bir özelliktir. HK-MRSA suşları genellikle SCCmec tip II ve III, TK-MRSA suşları ise tip IV ve V, özellikle tip IVa içermektedir (122). Toplum kaynaklı MRSA izolatlarında bulunan ve bakterinin virulansında rol oynayan bir toksini kodlayan bir diğer önemli gen Panton-Valentine leukocidin (PVL) genidir. PVL, önemli bir virülans faktörü olup invazif deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile nekrotizan pnömoni ile ilişkili bulunmuştur. TK-MRSA'ların orjinlerini açıklamak için kabul edilen güncel model; farklı coğrafi bölgelerde dolaşan birçok farklı MSSA klonunun genomuna küçük metisilin direnç kasedinin (örneğin SCCmec tip IV) bağımsız olarak entegre olmasıdır. PVL pozitif TK-MRSA'nın ortaya çıkışıyla ilgili modelde ilk olarak PVL'yi kodlayan lukS-PV ve lukF-PV taşıyan faj MSSA'yı infekte etmekte ve lizojen hale gelmektedir. Daha sonra mecA geni taşıyan metisilin direnç kasedi (SCCmec IV, V) horizontal olarak PVL-pozitif MSSA izolatlarına transfer olarak fajın integre olduğu alandan ayrı bir lokalizasyonda genoma integre olmaktadır (16).

TK-MRSA izolatlarının tümünde PVL geni bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda TK-MRSA izolatlarının %40-90'ında PVL geni saptanmıştır (48). Dufour

ve arkadaşları HK-MRSA suşlarında PVL gen varlığının hiçbir zaman saptanmadığını belirtmişlerdir (123). Ancak Wannet ve arkadaşları, 2004 yılında Hollanda'da yaptıkları bir çalışmada, 2003 yılına ait MRSA suşlarını SCCmec tipi ve PVL varlığı açısından incelemişler, PVL pozitif suşların %80'inin SCCmec tip IV, %10'unun SCCmec tip III ve %10'unun SCCmec tip I taşıdığını saptamışlardır. SCCmec tip III ve SCCmec tip I'in hastane kaynaklı suşları temsil etmeleri nedeniyle HK-MRSA suşlarının da PVL geni bulundurabileceğini savunmuşlar; ayrıca PVL pozitif suşların sadece toplumda değil hastane ortamında da bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (124). Akoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PVL pozitifliği 14 suшта saptanmış ve bu suşların hiçbirinin SCCmec IV taşımadığı görülmüştür. Bu nedenle toplum kökenli bir klonun sebep olduğu bir hastane salgınından, toplumdan taşıyıcılık yoluyla hastane ortamına PVL pozitif suşların taşındığından ya da sağlık personeli tarafından PVL pozitif suşların hastane ortamına bulaştırıldığından bahsedilemeyeceği, Jarraud ve arkadaşlarının (125) belirttiği gibi, PVL geninin fajlar aracılığıyla hastanelerindeki HK-MRSA suşlarına taşınmış olabileceğini düşünmüşlerdir (126). Bu çalışmalar, TK- ve HK-MRSA suşlarının, klasik genotipik tanımın dışında yeni moleküler özellikler kazanmaya başladığını göstermektedir. Bunlardan en önemlisi, HK-MRSA suşlarının PVL genlerini bulundurabilmesi ve enfeksiyonlara yol açabilmesidir. PVL pozitifliği, bakterinin virülansını artıran bir özellik olduğundan, bu bakterilerin hastanelere yayılması daha virülan bakterilerle salgınlara yol açacaktır.

S. aureus'da PVL varlığı hastalık şiddetinde artışla birlikte cerrahi drenaja ihtiyaç gösteren deri enfeksiyonundan, ağır kronik osteomyelitte ve ölümcül nekrotizan pnömoniye kadar değişen olgularla ilişkilidir. Lina ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 172 *S. aureus* izolatı PVL geninin görüntülenmesi için PZR yöntemi ile incelenmiştir. PVL geni fronkülle ilişkili izolatların %93'ünde, hepsi toplum kaynaklı ağır nekrotizan pnömoniyle ilişkili izolatların %85'inde saptanmıştır. Çalışmada, PVL'nin esas olarak deri ya da mukozayı içeren nekrotik lezyonlarla ve toplum kaynaklı pnömoniyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (21). PVL taşıyan suşlar sağlam deriden penetre olabilmektedir; mortalite oranları daha yüksek ve komplikasyonlara daha sık rastlanan enfeksiyonlara neden olmaktadır (122). Gonzalez ve arkadaşları predispozan faktörü olmadığı halde sağlıklı adölesanlarda, PVL ve SCCmec tip IV taşıyan TK-MRSA suşlarının daha sık ciddi enfeksiyonlara neden olduklarını bildirmişlerdir (127). Gillet ve arkadaşları, daha önce sağlık sorunu

olmayan sekiz hastada hızlı ilerleyen, hemorajik nekrotizan pnömoni rapor etmişlerdir; bunlardan altısı ölümlü sonuçlanmıştır (128) Gülmez ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kontrol grubundaki üç PVL pozitif suş da ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara neden olduğu ve hastalardan birinin yoğun bakım servisinde tedavi aldığı, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından izole edilen yedi PVL pozitif suştan dördünün altta yatan hastalığı olmayan sağlıklı kişileri etkileyebildiği belirtilmiştir (129). Deri yumuşak doku enfeksiyonları ve nekrotizan pnömoni ile PVL geninin ilişkili olduğu bilinmekte olup diğer bölge enfeksiyonları ve mortalitesi ile ilişkisi net değildir. Blain ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada YBÜ'de yatan 840 hastanın 266'sında kolonizasyon saptanmış ve bunların 46'sında bakteriyemi gelişmiş. PVL (+) MRSA ile kolonize olan hastalarda bakteriyemi ve invazif enfeksiyonların PVL (-) MRSA ile kolonize olan hastalardan daha erken geliştiği saptanmış. PVL pozitifliğinin kolonize hastalarda bakteriyemi süresini kısalttığı ancak hastalığın seyrini ve klinik sonuca katkıda bulunmadığı görüşüne varılmıştır (130). Bizim çalışmamızda YBÜ de yatan hastalardan soyutlanan *S. aureus* suşlarının hiçbirinde PVL pozitifliği saptanmamıştır.

TK-MRSA ya bağlı enfeksiyonlar bilinmemekte ancak taşıyıcılık insidansı ülkemiz için pek bilinmemektedir. Avustralya'da yapılmış bir çalışmada 303 sağlıklı gönüllünün %28'i MSSA, %0,7'sinde MRSA, %0,3 TK-MRSA ile kolonize olarak saptanmış. Yalnızca bir TK-MRSA ve bir MSSA suşunda PVL pozitifliği saptanmış. TK-MRSA insidansının düşük olduğu belirtilmiştir (131). Ülkemizden yapılan bir çalışmada da Yurdakul ve ark. 1000 sağlıklı çocukta *S. aureus* burun kolonizasyonunu oranının %14,3 olduğu, bunun %0,2 sinin MRSA olduğu saptanmış. Üretilen *S.aureus* suşlarının hiçbirinin PVL geni taşımadığı saptanmış. Elde edilen 2 MRSA suşunun mec A geni taşımadığı ve direnç mekanizmasının mecA dışında bir yolla geliştiği düşünülmüştür (132). Bizim çalışmamızda toplumdan direkt YBÜ ne yatan hastalar alınmıştır, hastanede 48 saatlik yatış süresini doldurmuş hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. *S. aureus* kolonizasyon oranı %16,8 ve bunun sadece %0,4'ü MRSA olarak saptanmış, üretilen *S. aureus* suşlarının hiçbirinde PVL geni saptanmamıştır. Üretilen 1 MRSA suşunun SCCmec tip III içerdiği saptanmıştır. Yapılmış çalışmalarda ülkemizde TK-MRSA ya bağlı gelişen enfeksiyonlar ve bunlarda PVL pozitiflikleri saptanmıştır, ancak genel popülasyonda TK-MRSA taşıyıcılığı düşük olmakla birlikte daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Bizim sonuçlarımızı da destekleyen ülkemizde yapılmış birçok çalışmada

MRSA kolonizasyon oranları düşük saptanmıştır. Çalışmamızda MRSA oranı düşüklüğü ve PVL geni taşıyan suşa rastlanmamış olması nedeniyle ABD 'de ve Avrupanın birçok ülkesinde ciddi bir sağlık sorunu olan TK-MRSA enfeksiyonları ülkemiz için henüz önemli bir sorun oluşturmamaktadır. Toplum kaynaklı enfeksiyonların ampirik tedavisi düzenlenirken bu bulguların göz önünde tutulması ve glikopeptid, lipopeptid veya oksazolidinon grubu antibiyotiklerin ilk seçenek olarak kullanılmaması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Yerer M, Metan G, Alp E. Yoğun bakım ünitesine kabulde metisiline dirençli *S. aureus* kolonizasyonu. Erciyes Tıp Derg 2007;29:110-14.
- 2- Sancak B. MRSA Direnç Mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye’de Epidemiyolojisi. ANKEM Derg 2012;26(Ek 2):38-47.
- 3- Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*: yeni bir toplum kökenli patojen mi? Marin H. Kollef ve Scott T. Micek. Current Opinion in Infectious Diseases. (Türkçe baskı) 2006;1(2):90-9
- 4- Calfee DP, Durbin LJ, Germanson TP, Toney DM, Smith EB, Farr BM. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among household contacts of individuals with nosocomially acquired MRSA. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003;24(6):422-6.
- 5- Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(11):7687-92.
- 6- Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* an emerging problem for the 50 management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis. 2003;16(2):103-24.
- 7- Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Burgeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *S. aureus*. Clin Microbiol Infect. 2007 Mar;13(3):222-235
- 8- Kilic A, Li H, Stratton CW, Tang YV. Antimicrobial susceptibility patterns and staphylococcal cassette chromosome mec types of, as well as Panton-Valentine leukocidin occurrence among, methicillin-resistant *S. aureus* isolates from children and adult in middle Tennessee. J Clin Microbiol. 2006 Dec;44(12):4436-4440
- 9- Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. Postgrad Med J 2002;78:385-392
- 10- Tünger A. *Staphylococcus aureus*: mikrobiyoloji, patogenez ve epidemiyoloji. Önemli ve sorunlu gram pozitif bakteri infeksiyonları. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Bilimsel Tıp Kitabevi. 2004; 9-22

- 11-Murray PR, Baron E, Tenover JC, Tenover FC. *Staphylococcus, Micrococcus* ve Diğer Katalaz Pozitif Koklar. Klinik mikrobiyoloji 9. Baskı. Atlas Kitapçılık Ankara 2009; 390-412
- 12-The gram positive cocci:part I:Staphylococci and related organisms. In Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Alen S, Koneman E, Janda W, Schreckenberger P, Winn W, Woods G, Procop G, eds. 5th ed.2006, Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins.p. 539-576
- 13-Moreillon P, Que Y, Glauser MP. *Staphylococcus aureus*: (Including Staphylococcal Toxic Shock) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition Volume 2, Elsevier Inc 2005;2321-2352
- 14-Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. Stafilokok Enfeksiyonları. İnfeksiyon hastalıkları ve kl. Mikrobiyolojisi cilt 2. Nobel Tıp Kitabevi 2002:1507-1516
- 15-Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology 11th edition 2002 by Mosby,Inc.St Louis
- 16-Boyle Vavra S, Daum RS,. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of panton-Valentine-Leukocidin. Lab Invest. 2007 Jan;87(1):3-9
- 17-Voyich JM, Otto M, Mathema B, et al. Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? J Infect Dis 2006; 194: 1761-70
- 18-Johnsson D, Mölling P, Strålin K, Söderquist B. Detection of Panton-Valentine leukocidin gene in *Staphylococcus aureus* by LightCycler PZR: clinical and epidemiological aspects. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 884-9
- 19-Narita S, Kaneko J, Chiba J, et al. Phage conversion of Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus*: molecular analysis of a PVL-converting phage, Φ SLT. Gene 2001; 268: 195-206
- 20-Genestier AL, Michallet MC, Prévost G, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. J Clin Invest 2005; 115:3117-27
- 21-Lina G, Piemont Y, Godail Gomot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenescher F, Etienne J Involvement of Panton-Valentine-Leukocidin producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis. 1999 Nov;29(5):1128-1132

- 22-Chau TA. et al. Toll-like receptor 2 ligands on the staphylococcal cell wall downregulate superantigen-induced T cell activation and prevent toxic shock syndrome Nat Med 15, 641-648 (2009)
- 23-Cengiz AT. Staphylococcus. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş. Güneş kitabevi. Ankara 1999: 339-347
- 24-Rice LB. Antimicrobial resistance in gram positive bacteria. Am J Infect Control. 2006 Jun;34(5 supp 11): S11-9; discussion S64-73. Review.
- 25-Gülay Z. Gram pozitif bakteri infeksiyonları: direnç ve epidemiyoloji. Ankem Dergisi, Cilt 22, Sayı Ek-2, s276-286, 2008
- 26-Hiramatsu K, Katayama Y, Yuzawa H, Ito T. Molecular genetics of Methicillin-Resistant *S. aureus*. Int J Med Microbiol 2002;292:67-74
- 27-Turlej A. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) classification and typing methods. Pol J Microbiol 2011;60(2):95-103
- 28-Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Opin Pharmacol. 2005;5(5):479-89.)
- 29-Sancak B. *Staphylococcus aureus*'ta metisilin ve vankomisin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38:127-134).
- 30-International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements, Antimicrob Agents Chemother 2009;53(12):4961-7
- 31-Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation, Sci Prog 2002;85(Pt 1):57-72
- 32-Köck R, Becker K, Cookson B et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe, Euro Surveill 2010;15(41):19688
- 33-Borg MA, De Kraker M, Scicluna E et al: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in invasive isolates from southern and eastern Mediterranean countries, J Antimicrob Chemother 2007;60(6):1310-5
- 34-Bozca B, Coşkun A, Avcı M, Biçer KÇ, Özgenç O: Stafilokoklarda metisiline direnç oranları, ANKEM Derg 2008;22(1):20-2.

- 35-Ekşi F, Balcı İ, Gayyurhan ED, Çekem G: Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi, İnfeksiyon Derg 2007;21(1):27-31
- 36-Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Teker A, Özbakkaloğlu B: Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, İnfeksiyon Derg 2007;21(4):187-91.
- 37-Sipahi OR, Pullukçu H, Aydemir Ş ve ark: Mikrobiyolojik kanıtlı hastane kökenli *Staphylococcus aureus* bakteremilerinde direnç paternleri: 2001-2005 yıllarının değerlendirilmesi, ANKEM Derg 2007;21(1):1-4
- 38-Dündar D, Sönmez G. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antiöikrobiyal Duyarlılıkları: Üç Yıllık Değerlendirme. ANKEM Derg 2009;23(1):8-12
- 39-Cuevas O, Cercenado E, Vindel A et al: Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies 1986 to 2002, Antimicrob Agents Chemother 2004;48(11):4240-5
- 40-Kim HB, Jang HC, Nam HJ et al: In vitro activities of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey, Antimicrob Agents Chemother 2004;48(4):1124-7.
- 41-Seal JB, Moreira B, Bethel CD, Daum RS: Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* at the University of Chicago Hospitals: a 15-year longitudinal assessment in a large universitybased hospital, Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24(6):403-8.,
- 42-Tillotson GS, Draghi DC, Sahm DF, Tomfohrde KM, Del Fabro T, Critchley IA: Susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from skin and wound infections in the United States 2005-07: laboratory-based surveillance study, J Antimicrob Chemother 2008;62(1):109-15.
- 43-Udo EE, Al-Sweih N, Dhar R et al: Surveillance of antibacterial resistance in *Staphylococcus aureus* isolated in Kuwaiti hospitals, Med Princ Pract 2008;17(1):71-5
- 44-DeLeo FR, Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era, J Clin Invest 2009;119(9):2464-74.
- 45-Skov RL, Jensen KS. Community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of hospital-acquired infections, J Hosp Infect 2009;73(4):364-70

- 46-Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA): A clinician's guide to community MRSA - its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy, Clin Infect Dis 2011;52(1):99-114.
- 47-Skov R, Christiansen K, Dancer SJ et al. Update on the prevention and control of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), Int J Antimicrob Agents 2012;39(3): 193-200.
- 48-David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic, Clin Microbiol Rev 2010;23(3):616-87.
- 49-Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, Lancet Infect Dis 2010;10(4):227-39.
- 50-Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, Nagai Y, Iwama N, Asano K, Naimi T, Kuroda H, Cui L, Yamamoto K, Hiramatsu K. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. Lancet. 2002;359(9320):1819-27.
- 51-Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. Lancet Infect Dis. 2005;5(5):275-86.)
- 52-Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*, Infect Genet Evol 2008;8(6):747-63
- 53-Rehm SJ, Tice A. *Staphylococcus aureus*: methicillin-susceptible *S.aureus* to methicillin-resistant *S.aureus* and vancomycin-resistant *S.aureus*, Clin Infect Dis 2010;51(Suppl 2):S176-82
- 54-Stefani S, Chung DR, Lindsay JA et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods, Int J Antimicrob Agents 2012
- 55-Li S, Skov RL, Han X et al. Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains, Antimicrob Agents Chemother 2011;55(6):3046-50.
- 56-Global distribution of dominant CA-MRSA clones. Eliopoulous G M et al. Clin Infect Dis. 2011;52:99-101
- 57-Management of MDROs in Helathcare Settings, CDC 2006

- 58-<http://www.rshm.gov.tr/enfeksiyon/dosya/strateji.doc> Yoğun bakım ve yanık ünitelerinde MRSA kontrol protokolü
- 59-Honda H, Krauss MJ, Coopersmith CM, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and subsequent infection in intensive care unit patients: does methicillin resistance matter? *Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:584-91
- 60-Gould IM. The clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2005;61:277-82)
- 61-Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control* 2010;38:95-104)
- 62-Köseoğlu Ö, Kutlu S, Cevahir N. Ayaktan Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Nazal Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Kolonizasyon Prevalansı ve Risk Faktörleri. *Mikrobiol Bul* 2012; 46(1): 106-112
- 63-Bakır Saygın S, Yaşar H, Eras Z. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* carriage rates in a neonatal intensive care unit. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(3):529-31
- 64-Şahindemir M. Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastalarda Nazal *S. aureus* Kolonizasyon Oranı. 15. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi Poster/Sözlü Sunum
- 65-Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twentieth Informational Supplement, M100-S20, CLSI, Wayne, PA (2010)
- 66-Japoni A, Jamalidoust M, Farshad S. Characterization of SCCmec Types and Antibacterial susceptibility Patterns of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Southern Iran. *Jpn Infect. Dis.* 2011;64:28-33
- 67- Milheiriço C, Oliveira DC, Lencastre H. Update to the Multiplex PZR Strategy for Assignment of mec Element Types in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(9): 3374–3377
- 68-vonEiff C, Becer K, Machka K, Stammer H, Peters G: Nazal carriage as a source of *S. aureus* bacteriemia. Study group. *N Engl J Med* 2001; 344:11-6
- 69-Gorwitz, RJ., Jernigan, DB., Powers, JH., Jernigan, JA., and Participants in the CDC Convened Experts' Meeting on Management of MRSA in the Community.

- Strategies for clinical management of MRSA in the community: Summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention.2006.
- 70-Kluytmans-VandenBergh MF, Kluytmans JA. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl. 1: 9-15
- 71-Henderson DK; Managing Methicillin-Resistant Staphylococci: A Paradigm for Preventing Nosocomial Transmission of Resistant Organisms Am J Med 2006;119 Suppl 1; S45-S52
- 72-Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. Clin Infect Dis 2003;36:281-5
- 73-Ulutürk R, Özkantar Ü, Fincancı M. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* Nazal Kolonizasyonu ve Hastane Enfeksiyonu İlişkisi. İstanbul Tıp Derg - İstanbul Med J 2010;11(4):159-163
- 74-Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B; Multicenter study group. Prevalence and Risk Factors for Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at Admission to the Intensive Care Unit Results of a Multicenter Study. Arch Intern Med. 2003;163: 181-188
- 75-Şahin H. Toplumda kazanılmış metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunun epidemiyolojisi. Yüksek lisans tezi İstanbul, 2003.
- 76-Erdenizmenli M, Yapar N, Senger, SS.: Investigation of colonization with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population in Turkey. Jpn. J. Infect. Dis., 57, 172-175,2004
- 77-Corea E, de Silva T, Perera J.Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: prevalance, incidence and risk factors associated with colonization in Sri Lanka. J Hosp Infect 2003; 55: 145-148.
- 78-Lu PL, Tsai JC, Chiu YW, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(5):1659-65
- 79-Alp E, Klaassen CH, Doganay M, et al. MRSA genotypes in Turkey: persistence over 10 years of a single clone of ST239. J Infect 2009; 58(6): 433-8
- 80-Sacar S, Sayin Kutlu S, Turgut H, Cevahir N, Hircin Cenger D, Tekin K. Epidemiology and associated factors for nosocomial methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* infection in a tertiary-care hospital. *Epidemiol Infect* 2010; 138(5): 697-701
- 81-Shopsin B, Mathema B, Martinez J, Ha M. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in community. *J Infect Dis* 2000;182:359-362
- 82-Mainous AG 3rd, Hueston WJ, Everett CJ, Diaz VA. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in the United States, 2001-2002. *Ann Fam Med*. 2006; 4(2): 132-7.
- 83-Ertel A, Eng R, Smith SM. The differential effect of cigarette smoke on the growth of bacteria found in human. *Chest*. 1991 sep; 100(3):628-30
- 84-Durmaz R, Tekerekoğlu MS, Kalcioğlu T, Ozturan O. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among smokers and cigarette factory workers. *New Microbiol*. 2001; 24(2): 143-7
- 85-Halablab MA, Hijazi SM, Fawzi MA, Araj GF. *Staphylococcus aureus* nasal carriage rate and associated risk factors in individuals in the community. *Epidemiol Infect*. 2010; 138(5): 702-6
- 86-Graham PL 3rd, Lin SX, Larson EL. A US population-based of survey *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med*. 2006;144:318-25
- 87-Hızal S, Şanlı C, Kaygusuz S. Kırıkkale Üniversitesi Hastane Personeli İle Hasta Ziyaretçilerinde Nazal *S. aureus* Taşıyıcılığı, *Van Tıp Dergisi*: 12 (2):140-144, 2005
- 88-Creech CB, Kernodle DS, Alsentzer A, et al. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 617-21
- 89-Nakamura MM, Rohling KL, Shashaty M, Lu H, Tang YW, Edwards KM. Prevalence of methicillin-resistant *S. aureus* nasal carriage in the community pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:917-22
- 90-Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:373-8
- 91-Aker BS. the role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:1-9
- 92-Soysal A, Sahin H, Yagci A et al. the low rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkish children. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:195-6

- 93-Talay F, Kabay O, Yılmaz F. Astımlı Hastalarda inhaler Budezonid'in Nazal ve Orofarengeal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığına Etkisi. Toraks Dergisi 2007; 8(1): 13-16
- 94-March A, Aschbacher R, Dhanji H, et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. Clin Microbiol Infect 2010; 16(7): 934-44
- 95-Duran N, Ocak S, Eskiocak AF. *Staphylococcus aureus* nasal carriage among the diabetic and non-diabetic haemodialysis patients. Int J Clin Pract 2006; 60(10): 1204-9
- 96-Ucuncu H, Uslu H, Ozbek A, Aktan B, Sutbeyaz Y, Altas E. Comparison of the bacterial flora of the nasal vestibule and cavity in haemodialysis patients. Acta Otorhinolaryngol Ital 2009; 29(5): 251-4
- 97-Hadley AC, Karchmer TB, Russell GB, McBride DG, Freedman BI. The prevalence of resistant bacterial colonization in chronic hemodialysis patients. Am J Nephrol 2007; 27(4): 352-9.
- 98-Johnson LB, Jose J, Yousif F, Pawlak J, Saravolatz LD. Prevalence of colonization with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among end-stage renal disease patients and healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(1): 4-8
- 99-Jean G, Charra B, Chazot C, Vanel T, Terrat JC, Hurot JM, Laurent G. Risk factor analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteremias. Nephron.2002; 91:399-405
- 100- Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2005; 41(Suppl 4): S269-S72
- 101- Lederer SR, Riedelsdorf G, Schiffel H. Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: the prevalence, patients at risk and the effect of elimination on outcomes among outclinic haemodialysis patients. Eur J Med Res 2007; 12:284-8
- 102- Bogut A, Koziol-Montewka M, Baranowicz I et al. Characterisation of *Staphylococcus aureus* nasal and skin carriage among patients undergoing haemodialysis treatment. New Microbiol 2007; 30:149-54

- 103- Çelik G, Gülcan A. Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2010;40(2):79-86
- 104- Şahin İ, Şencan İ, Kaya D. Diyabetes mellituslu hastalarda burunda MRSA taşıyıcılığını etkileyen faktörler. ANKEM Derg 2004;18(1):19-23
- 105- Gül M, Büyükbeşe M, Çıragil P. Diabetes Mellituslu Hastalarda Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg (2004) 34:147-150
- 106- Daeschlein G, Assadian O, Rangous I. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nasal carriage in residents of three nursing homes in Germany. Journal of Hospital Infection 2006;63: 216-220
- 107- Panierakis C, Goulielmos G, Mamoulakis D. *Staphylococcus aureus* nasal carriage might be associated with vitamin D receptor polymorphisms in type 1 diabetes. Int J of Infect Dis. 2009;13:437-443
- 108- Demir K, Ertuğrul B, Öncü S. Sirozlu Hastalarda Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının Hepatoselüler Yetmezlik ile İlişkisi: Prospektif Çalışma. Klimik Dergisi. Cilt 17, Sayı:3 2004, s:181-185
- 109- Chapoutot C, Pageaux GP, Perrigault PF, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in 104 cirrhotic and control patients a prospective study. J Hepatol 1999;30:249-53
- 110- Bert F, Bellier C, Lassel L. Risk factor for *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2005;11(9):1093-9
- 111- Working Party Report. Revised guidelines for the control of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. J Hosp Infect 1998; 39:253-90
- 112- Dossi C MT, Zepeda F G, Ledermann D W. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in a cohort of children with cancer. Rev Chilena Infectol 2007 Jun;24(3):194-8
- 113- Durmaz G, Aslan V, Kanan B, Us T, Gülbafı Z, Akgün Y. Hematolojik malignensili hastalarda sürveyans kültürleri ile saptanan vankomisin dirençli *enterokok* (VRE) ve methicillin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kolonizasyon sıklığı. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2002; 16 (2): 171-174
- 114- Aygün G, Öngören Ş, Altun S. Hematolojik Malignite Nedeniyle İzlenen Hastalarda Burunda *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılık Oranları. Klimik Dergisi 2004;17(1):38-40

- 115- Manenschijn L., Jetten A. M, van Wamel W. J. B. Long-term cortisol levels are not associated with nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;(31):97–100
- 116- Yilmaz F, Karabay O, et. Al. The effect of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray on the nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Am J Rhinol 2006;20:248-50
- 117- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003; 9(8): 978-84
- 118- Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerging Infect Dis 2001; 7: 171-182
- 119- Lu YS, Chang YF, Cheng CC. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization among Adult Patients Visiting Emergency Department in a Medical Center in Taiwan. PloS One. 2011;6(6):e18620
- 120- Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. J Infect Chemother 2010; 16(4): 225-54
- 121- Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003; 290: 2976-84
- 122- Abdel-Haq N, Al-Tatari H, Chearskul P, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized children: correlation of molecular analysis with clinical presentation and antibiotic susceptibility testing (ABST) results. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28(5): 547-551
- 123- Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 2002; 35:819-24
- 124- Wannet WJ, Spalburg E, Heck ME, et al. Emergence of virulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying Panton-Valentine leukocidin genes in The Netherlands. J Clin Microbiol 2005; 43: 3341-5
- 125- Jarraud S, Mougel C, Thioulouse J, et al. Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, agr groups (alleles), and human disease. Infect Immun 2002; 70: 631-41

- 126- Akoğlu H, Zarakolu P, Altun B. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2005 Yıllarında İzole Edilen Hastane Kaynaklı Metisilin Dirençli *S. aureus* Suşlarının Epidemiyolojik Ve Moleküler Özellikleri. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 343-355
- 127- Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hulten KG, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Pediatrics 2005; 115(3): 642-8
- 128- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantón-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Lancet 2002; 359(9308): 753-9
- 129- Gülmez D, Sancak B, Ercis S. Toplumdan Kazanılmış ve Nozokomiyal *Staphylococcus aureus* Suşlarında SCCmec Tiplerinin ve Pantón-Valentine Lökosidin Varlığının Araştırılması: Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları ile Diğer Enfeksiyonların Karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2012; 46(3): 341-351
- 130- Blain KP, Tuohy MJ, Procop GW. Progression to bacteremia in critical care patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing Pantón-Valentine leukocidin. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;68(1):28-33
- 131- Munckhof WJ, Nimmo GR, Schooneveldt JM. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*, including community-associated methicillin-resistant strains, in Queensland adults. Clin Microbiol Infect 2009;15(2):149-55
- 132- Yurdakul E, Karbuz A, Krarahan ZC. Çocuklarda Nazal *Staphylococcus Aureus* ve Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının Araştırılması. J Pediatr Inf 2011; 5 (Suppl 1): 267-93