



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI

ÇOCUKLARDA TOPLUM KÖKENLİ METİSİLİNE DUYARLI ve  
METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* TAŞIYICILIK  
SIKLIĞI ve RİSK FAKTÖRLERİ

Uzm. Dr. Deniz ÇAKIR

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI

ÇOCUKLARDA TOPLUM KÖKENLİ METİSİLİNE DUYARLI ve  
METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* TAŞIYICILIK  
SIKLIĞI ve RİSK FAKTÖRLERİ

Uzm. Dr. Deniz ÇAKIR

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU

BURSA – 2012

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet.....</b>	<b>i</b>
<b>İngilizce Özet.....</b>	<b>iii</b>
<b>Giriş.....</b>	<b>1</b>
<b>Gereç ve Yöntem.....</b>	<b>52</b>
<b>Bulgular.....</b>	<b>64</b>
<b>Tartışma.....</b>	<b>84</b>
<b>Kaynaklar.....</b>	<b>119</b>
<b>Ekler.....</b>	<b>135</b>
<b>Teşekkür.....</b>	<b>146</b>
<b>Özgeçmiş.....</b>	<b>148</b>

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı Bursa ilinde kreşe ve ilköğretim okullarına giden sağlıklı çocuklarda metisilin duyarlı (MSSA) ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) sıklığını, kolonizasyonla ilişkili risk faktörlerini, MSSA ve MRSA izolatlarının antibiyotik duyarlılığını ve MRSA izolatlarının moleküler özelliklerini belirlemektir.

Mart-Nisan 2008 arasında Bursa ilinde 1004 sağlıklı çocukta burun/boğazda MSSA ve MRSA taşıyıcılığı araştırıldı. Burun ve boğaz sürüntüleri *S. aureus* üretmek için besiyerine ekildi, ailelere anket soru formu doldurtuldu. Antibiyotik duyarlılık testi disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirildi. Tüm MRSA izolatlarına PZR ile *SCCmec* tiplendirmesi ve PVL geni varlığını araştırmak için moleküler analiz yapıldı.

*S. aureus*, MSSA ve MRSA taşıyıcılığı sırasıyla %39, %38.7 ve %1.2 oranında saptandı. Kreşe devam etmek dışında (odds oranı (OO), 2.252; 95% güven aralığı (GA), 1.267-4.016) diğer olası risk faktörleri ile kolonizasyon arasında ilişki saptanmadı. Beklenenin aksine kronik hastalık varlığı koruyucu faktör olarak saptandı (OO, 2.252; 95% GA, 1.267-4.016). Antiyogramı yapılan 423 MSSA izolatı arasında penisilin direnci %91 (385/423), eritromisin direnci %10.4 (44/423), klindamisin direnci %0.6 (3/423) idi. İndüklenebilir klindamisin direnci %9.7 (41/423), eritromisin dirençli MSSA izolatlarında indüklenebilir klindamisin direnci ise (pozitif D-test) %93.2 (41/44) idi. MRSA izolatlarında vankomisin, gentamisin, rifampisin, klindamisin direnci saptanmadı. Yapılan moleküler analizler sonucunda toplam 12 MRSA izolatının hepsinde *SCCmec* tip IV pozitif saptanırken, sadece 1 izolatta PVL geni pozitifliği saptandı.

Sonuç olarak bölgemizde çocuklarda MSSA kolonizasyonu yüksek ancak MRSA kolonizasyonu ise düşük oranda saptandı. İndüklenebilir direnç durumu dikkate alındığında bölgemizde toplum kökenli orta ya da ciddi seyirli *S. aureus* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde klindamisin dikkatli

kullanılmalıdır. Eritromisin direnci saptandığında indüklenebilir klindamisin direncini saptamak için D-test mutlaka yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** çocuklar, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, taşıyıcılık.

## SUMMARY

### **Prevalence of and Risk Factors for Community-Acquired Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Carriage in Children**

The aim of our study was to determine the carriage rate of methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in children attending day care center and schools in Bursa province, to evaluate risk factors associated with MSSA and MRSA colonization, to detect antibiotic susceptibility of MSSA and MRSA isolates and to investigate molecular characterization of MRSA isolates.

During March and April 2008, nasal and throat carriage of MSSA and MRSA surveillance was conducted among 1004 healthy children who were attending daycare centers and schools in Bursa. Nasal and throat swab samples were cultured to isolate *S. aureus*, a questionnaire was administered, and antimicrobial susceptibility was assessed using a disk diffusion test. All MRSA isolates were detected for molecular tests, including Panton–Valentine leukocidin (PVL) genes polymerase chain reaction (PCR), and staphylococcal cassette chromosome mec (*SCCmec*) typing.

The overall prevalences of *S. aureus*, MSSA and MRSA carriage were 39.9%, 38.7%, 1.2% respectively. There were no significant associations between potential risk factors and MRSA/MSSA colonization except for attending day care center (odds ratio (OR), 2.252; 95% confidence interval (CI), 1.267-4.016). Unexpectedly, chronic health problem was a significant protective factor (OR, 1.629; 95% CI, 1.072-2.481). Among the 423 MSSA isolates, antibiotic resistance to penicillin was 91% (385/423) and clindamycin resistance was 0.6% (3/423). Erythromycin resistance was present in 44 of 423 MSSA isolates (10.4%). Inducible clindamycin resistance was present in 41 of 423 MSSA isolates (9.7%). Inducible clindamycin resistance (positive D test) was detected in 41 of the 44 erythromycin-resistant MSSA isolates (93.2%). Clindamycin, gentamycin,

vancomycin, rifampin resistance was not detected in MRSA isolates. As a result of molecular analysis performed on a total of 12 MRSA isolates, all of them were positive for SCCmec type IV, PVL gene was positive in only one strain.

We conclude that the rate of colonization by MSSA is high in children but colonization with MRSA is not common in our areas. Clindamycin should be avoided using in moderately to severe diseases caused by community acquired *S. aureus*. However, if the *S. aureus* isolates are erythromycin resistant, D-test should be carried out for detection of inducible clindamycin resistance.

**Keywords:** children, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, carriage.

## GİRİŞ

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) insanda hem kolonize olabilen hem de ciddi enfeksiyona yol açabilen patojen bir bakteridir. Özellikle hastane kökenli enfeksiyonların sık bir kaynağı iken son yıllarda *S. aureus*'a bağlı toplum kökenli enfeksiyonların sıklığında artış saptanmıştır (1, 2).

*S. aureus* 1880'de keşfedildikten yaklaşık elli yıl sonra cerrahi yara yeri ve yüzeysel deri enfeksiyonları ile ilişkisi gösterilmiştir. Penisilin'in 1940 yılında *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmasından iki yıl sonra penisiline dirençli ilk *S. aureus* izolatu saptanmıştır (3). Penisilinaza dirençli olan metisilin'in 1960'da kullanıma girmesinden sonra, 1961'de, *mecA* geninin kazanılması ile oluşan metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları ortaya çıkmıştır. Son 50 yılda özellikle sağlık hizmeti ilişkili MRSA (SHİ-MRSA) enfeksiyonlarının, 1990'lı yıllardan günümüze kadar ise toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonlarının sıklığı tüm dünyada artmıştır (4, 5).

Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarının metisiline dirençli suşlar haline gelmesi *mecA* geninin kazanılması ile oluşmaktadır. *MecA* geni stafilokok kaset kromozomu (*SCCmec*) denilen hareketli genetik bir eleman tarafından taşınmaktadır. *MecA* geni, penisilin bağlayan proteini, PBP2a'yı, kodlayarak izolatları metisiline ve  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençli hale getirmektedir (6). *SCCmec* elemanları TK-MRSA ve SHİ-MRSA suşlarında farklılık göstermektedir. SHİ-MRSA suşları tipik olarak daha büyük olan tip I, II, ya da III genetik elemanlarından oluşurken, TK-MRSA suşları daha küçük olan tip IV ya da V genetik elemanlarından oluşmaktadır (7, 8-12). TK-MRSA suşlarının taşıdığı *lukS-PV* ve *lukF-PV* genleri Panton-Valentine Leukocidin (PVL) adlı toksini kodlamaktadır. Ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, nekrotizan pnömoni ve hematojen osteomyelitin patogeneğinde, lökositleri parçalayan PVL isimli ekzotoksinin etkisi gösterilmiştir (13).

SHİ-MRSA enfeksiyonları günümüze kadar hep önemli bir sorun oluştururken, özellikle son 20 yılda TK-MRSA enfeksiyonlarının sıklığında artış saptanmıştır. Sağlıklı bireylerde TK-MRSA, deri ve yumuşak doku en-



enfeksiyonlarına (büllöz impetigo, abse, furonküloz, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu), sistemik ve ciddi enfeksiyonlara (kan akımı enfeksiyonu, endokardit, pnömoni) ve toksin ile oluşan hastalıklara ( toksik şok sendromu, besin zehirlenmesi) neden olmaktadır (14).

Sağlıklı insanlarda, yaşamın herhangi bir döneminde, yaklaşık %30 olguda, *S. aureus*'un burunda kolonizasyonu saptanmıştır (15-17). Bu çerçevede bakterinin burun bölgesinde kolonize olduğu, çoğaldığı ve vücudun diğer kısımlarına buradan yayıldığı düşünülmektedir (18). Burunda kolonize olan *S. aureus* suşlarının daha sonradan olabilecek bir enfeksiyonun kaynağı olabileceği gösterilmiştir (16). MRSA kolonizasyonunun MSSA kolonizasyonuna göre enfeksiyon riskini 4 kat artırdığı gösterilmiştir (19). Bu kişilerde *S. aureus* burun taşıyıcılığının ortadan kaldırılmasının enfeksiyon riskini azalttığı da saptanmıştır (20, 21).

Tüm dünyada çeşitli ülke ve bölgelerde yapılan, erişkin ve çocuk yaş gruplarını içeren, toplum ve hastane kökenli MSSA ve MRSA taşıyıcılığı sürveyans çalışmalarında değişik oranlar bildirilmiştir. Genelde MSSA taşıyıcılığı MRSA taşıyıcılığına göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Son on yılda 0-18 yaş grubunda değişik yaş gruplarındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kuzey Avrupa, Latin Amerika, Uzakdoğu Asya ve Ortadoğu ülkelerinde *S. aureus* kolonizasyonu %23.5-59.8, MRSA kolonizasyonu ise %0.18-11.6 arasında bildirilmiştir (155-167, 177). Kore, Meksika, Tayvan gibi ülkelerde hem *S. aureus* hem de MRSA kolonizasyonu diğer ülkelere göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır (158, 159, 163, 164). Ülkemizde ise son on yılda değişik yaş gruplarında çocuklarda yapılan çalışmalarda *S. aureus* kolonizasyonu %14.3-28.4, MRSA kolonizasyonu ise %0-1 arasında saptanmıştır (29-31, 170, 171).

Son on yılda *S. aureus* taşıyıcılığı, nedenleri, riskleri ve tedavisi hakkındaki bilgiler artmaktadır. Çoğu çalışma gelişmiş ülkelerde yapıldığından bu yayınlara dayanarak genellemeler yapılmaktadır. MRSA prevalansı Kuzey Avrupa ülkelerinde çok düşük iken dünyada genel olarak MRSA'ya bağlı enfeksiyonların sayısında artış saptanmaktadır (23-26). TK-MRSA enfeksiyonları sağlıklı çocuklarda, SHİ-MRSA'nın aksine herhangi bir risk faktörü olma-

dan da daha fazla yaygın görülmeye başlanmıştır (23, 24). Hastaneye yatış öyküsü, yoğun bakım ünitesinde yatış, cerrahi müdahale, parenteral ve enteral beslenme, antibiyotik kullanma öyküsü, diyaliz hastası olmak, nazogastrik tüp, endotrakeal tüp, trakeostomili olmak SHİ-MRSA enfeksiyonlarının risk faktörleri arasında gösterilmiştir (6).

Sağlıklı bir insanın bir zaman diliminde hastane ziyareti varlığının, kronik hastalık varlığının, önceden MRSA kolonizasyonunun, önceden antibiyotik kullanımının, küçük yaşta olmanın ve timpanostomi tüpü varlığının TK-MRSA ya da SHİ-MRSA için risk oluşturduğu gösterilmiştir (6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda MSSA kolonizasyonunun evcil hayvan besleme, tırnak yeme, düzenli takım sporu yapma, kalabalık aile yapısı, pasif sigara içiciliği gibi risk faktörleri ile ilişkisi belirlenmiştir (27, 28). Ülkemizde çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda *S. aureus* kolonizasyonu ile ilgili anlamlı bir risk faktörü genellikle belirlenememişken, bazı çalışmalarda ise kreşe gitmek, evde sağlık çalışanı varlığı, kronik hastalık varlığı risk faktörü olarak gösterilmiştir (29-31, 170, 171).

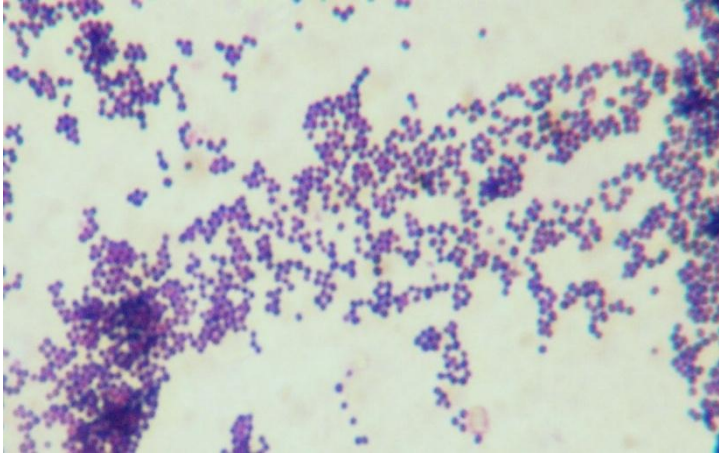
SHİ-MRSA izolatları in vitro çoğu antibiyotiğe dirençli iken, TK-MRSA izolatlarının  $\beta$ -laktam antibiyotiklere ve makrolidlere direnci gösterilmiştir. Ayrıca TK-MRSA'da florokinolon ve tetrasiklin direnci artan oranda bildirilmektedir (32, 33). Çoğu TK-MRSA izolatı eritromisin, trimetoprim-sulfometaksazol, klindamisin ve gentamisine duyarlıdır. TK-MRSA izolatlarının bazıları indüklenebilir klindamisin direnci ile başlangıçta klindamisine duyarlı iken sonradan klindamisine direnç kazanmaktadır (34). Bu durum tedaviye başladıktan sonra gelişebilecek direnç nedeniyle tedavi başarısızlığına yol açabilir. İndüklenebilir klindamisin direncinin klinik önemi henüz net değildir, bu konuda kesin yorum yapabilmek için klinik sonuçlarla ilgili daha çok bilgiye ihtiyaç vardır (35).

TK-MRSA çocuklarda ve erişkinlerde çoğunlukla deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına, daha az sıklıkta ise pnömoni ve invaziv enfeksiyonlara yol açmaktadır (28). Bu enfeksiyonlardan korunmak ve tedavi seçeneklerini saptamak için mikrobiyolojik, patofizyolojik ve epidemiyolojik daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı kreşe giden ve ilköğretim çağında-

ki sağlıklı çocuklarda, burunda ve/veya boğazda genel olarak *S. aureus* ile toplum kökenli MSSA ve MRSA taşıyıcılık oranlarını belirlemek, taşıyıcılık ile ilişkili risk faktörlerini saptamak, üreyen *S. aureus* suşlarında indüklenbilir klindamisin direnci varlığını ve antibiyotiklerin duyarlılığını saptamak, üreyen MRSA suşlarında *PVL* ve *SSCmec* gen analizini gerçekleştirmek, antibiyotik direnç durumuna göre bölgemiz için *S. aureus* enfeksiyonlarının ampirik tedavi seçeneklerini belirlemek ve sonuçta özetle çocuklarda *S. aureus* kolonizasyonu ve özellikleri hakkında epidemiyolojik bilgi sağlamaktır.

## 1. Stafilokoklar

Stafilokoklar *Micrococcaceae* ailesi içinde yer alan gram pozitif kok şeklindeki bakterilerdir. İlk kez 1878 yılında Robert Koch tarafından tanımlanmıştır. Yunancada “üzüm salkımı” anlamına gelen “staphyle” sözcüğü ilk kez 1880 yılında Ogston tarafından yüzeysel süpüratif enfeksiyonun kaynağı olabilecek bir mikrokoku tanımlamak için kullanılmıştır. Stafilokoklar hareketsiz, sporsuz ve fakültatif anaeroptur. Genellikle katalaz pozitif, sıklıkla kapsülsüz ya da sınırlı kapsülü olan 0.5-1.5 µm çapında gram pozitif kok şeklindeki bakterilerdendir. Tek, çift, zincir halinde veya üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturmaktadır. Kolonileri sıklıkla sarı pigment üretir, kuruluğa ve yüksek yoğunluklu tuzlu ortama dayanıklıdır (37, 40). Şekil-1’de stafilokokların gram boyaması x1000’lik büyütmede gösterilmiştir.



**Şekil-1:** Çalışmamızda, kanlı agarda üreyen, ikili, dörtlü ve üzüm salkımı şeklindeki stafilokokların gram boyamasının, x1000’lik büyütmede mikroskop-taki görünümü.

Stafilokoklar katalaz pozitif olmaları, fakültatif anaerop üreme özellikleri, 200 µg/ml lizostafinle erimeleri, 0.04 U basitrasine dirençli, 100 µg/ml furazolidona duyarlı, oksidaz negatif, anaerop ortamda glikozdan ve 0.4 µg/ml eritromisin varlığında gliserolden asit oluşturuyor olmalarıyla *Micrococcaceae* ailesi içinde yer alan *Micrococcus*, *Aerococcus*, *Enterococcus* ve *Stomatococcus* cinslerinden ayrılabilir (39). Sınırlı sayıdaki biyokimyasal tep-

kime *S. aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırmaktadır. İnsanda yaygın enfeksiyon etkeni olan stafilokok türlerinin ayırt edici özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** Stafilokok türlerinin ayırt edici özellikleri (40).

Test	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>
Koagülaz	+	-	-
Aerobik ortamda asit üretimi			
Sükroz	+	+	+
Trehaloz	+	-	+
Mannitol	+	-	+
Fosfataz	+	+	-
Novobiyosin	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli

## 2. Mikrobiyolojik Özellikler

### 2.A. Morfoloji ve Tiplendirme

*S. aureus* agar plaklarında 24 saatlik inkübasyondan sonra 1-3 mm çapında, yuvarlak, düzgün, sarı renkli koloni oluşturur. Kanlı agarda *S. aureus* kolonileri karotenoid pigment nedeniyle altın sarısı renkte görünür ve etrafında beta hemoliz yapar. Oda ısısında ve gün ışığında 24-48 saat daha inkübe edilirse altın sarısı renk daha da belirginleşir. Kapsüllü olan suşlar ise mukoid tipte koloni oluşturur (41).

### 2.B. Kültür Özellikleri

Stafilokokların optimal üreme ısıları 30–37 °C'dir. 6.5-45 °C ısı aralığında ve pH: 7-7.5 arasında iyi ürerler. Aerop ve fakültatif anaerop bakterilerdir. Kanlı agarda 18-24 saatte yuvarlak, düzgün yüzeyli, 1-4 mm çapında, hafif konveks S şeklinde koloniler yaparlar. *S. aureus* kanlı agarda  $\beta$ -hemoliz yapar. Çukulata agarda da benzer şekilde ürerler (41).

Ayırt edici besiyeri olan mannitol tuz agarda yüksek yoğunlukta tuz varlığında üreyebilen stafilokoklardan *S. aureus*, diğerlerinden mannitolü ferment ederek koloniler etrafında sarı hale oluşturmasıyla ayrılır ancak di-

ğer bazı stafilokoklar (*S. saprophyticus* gibi) da mannitolü fermente ederek benzer koloniler oluşturabilir. Mannitol tuz agar ve diğer ayırt edici besiyerlerinde üremenin belirlenmesi için 48-72 saat inkübasyon gerekebilir. Stafilokoklar katalaz pozitif olmaları, fakültatif anaerop üreme özellikleri, 200 µg/ml lizostafinle erimeleri, 0.04 U basitrasine dirençli, 100 µg/ml furazolidona duyarlı, oksidaz negatif, anaerop ortamda glikozdan ve 0.4 µg/ml eritromisin varlığında gliserolden asit oluşturuyor olmalarıyla *Micrococcaceae* ailesi içinde yer alan *Micrococcus*, *Aerococcus*, *Enterococcus* ve *Stomatococcus* cinslerinden ayrılabilir (41). Şekil-2'de %5 koyun kanlı agarında stafilokok kolonileri görülmektedir.



**Şekil-2:** Çalışmamızda %5 koyun kanlı agarında üreyen stafilokok kolonilerinin görünümü.

Koagülaz testi stafilokok tiplendirmesinde kullanılan bir yöntemdir. Tüp yöntemiyle serbest, lam yöntemiyle bağlı koagülazın tayini gerçekleştirilir. Lam koagülaz testi negatif saptandığında mutlaka tüp koagülaz testi de uygulanmalıdır. Koagülaz negatif olan *S. intermedius*, *S. hyicus*, *S. schleiferi subsp. coagulans* türlerinde varolan fibrinojen bağlayan protein olarak da bilinen “clumping factor” nedeniyle koagülaz testi yanlış pozitif saptanabilir. Koagülaz pozitif stafilokokların tiplendirilmesinde Voges-proskauer ve pyrrolidonyl aminopeptidase (PYR) testleri de kullanılmaktadır (42). *S. aureus* tiplendirilmesi için tüp koagülaz testi günümüzde referans yöntem olarak kabul

edilmektedir. Koagülaz testinin dışında *S. aureus* tiplendirilmesi için lateks aglütinasyon, pasif hemaglütinasyon, florojenik koagülaz testleri gibi birçoğunun özgüllük ve duyarlılığı %90'ın üzerinde olan testler de geliştirilmiştir. Ayrıca tiplendirme için *S. aureus*'un nükleik asitleri hidrolize eden deoksiribonükleaz (DNaz) ve termostabil endonükleaz enzimleri üretebilmesinden yola çıkarak hazırlanan testlerden de yararlanılmaktadır. Bu yöntemler dışında, toprak, dışkı, burunda aranması amacıyla *S. aureus*'un koagülaz negatif stafilkoklardan (KoNS) farklı olarak mannitolü fermente etme özelliği de kullanılmaktadır. Ancak nadir mannitolü fermente eden KoNS'lardan ayrımı için tüp koagülaz testiyle doğrulanmalıdır (43).

*S. aureus*'un termostabil endonükleazlarını kodlayan *nuc* geni için özgül problemlerin kullanıldığı deoksiribonükleik asit (DNA) prob ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), sadece *S. aureus*'un ürettiği bir enzim olan asetilglukozaminidaz antikorlarından yararlanılan enzim immünassay (EIA), anti protein A antikorları ile kaplı lateks partiküllerin kullanıldığı lateks aglütinasyon, ve *S. aureus*'un üremesini engelleyen alfazurin A boyasının kullanıldığı disk difüzyon testi *S. aureus* tiplendirilmesi üzerinde çalışılan diğer yöntemlerdendir. (42, 43).

## **2.C. Hücre Yapısı ve Virulans Faktörleri**

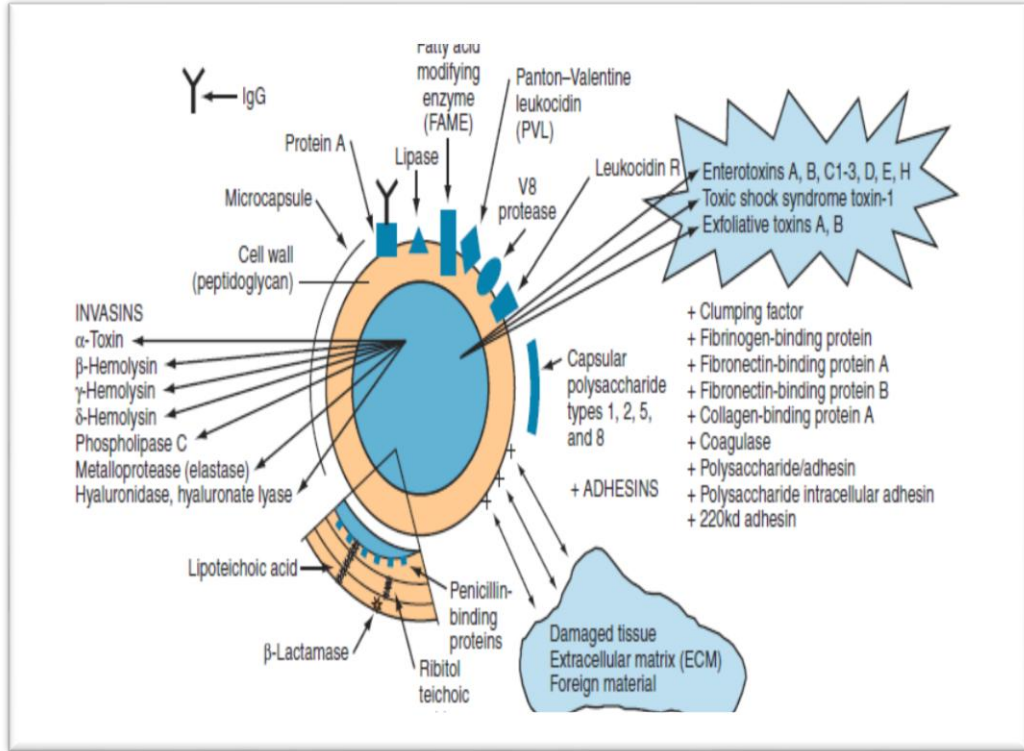
### **2.C.a. Genom**

Stafilkokların genomu yaklaşık 2800 baz çiftli sirküler bir kromozom ile profajlar, plazmidler ve transpozonlardan oluşur. Bakterinin virülansından ve direncinden sorumlu olan genlerin diğer *S. aureus* kökenlerine, başka stafilkok türlerine ve farklı cins gram-pozitif bakterilere en sık aktarılma yolu transdüksiyondur (43).

### **2.C.b. Kapsül**

*S. aureus* izolatlarının çoğunda polisakkarit yapıda mikrokapsül bulunmaktadır. Bu kapsül bakteriyi fagositozdan korur ve konak hücrelere yapışmasını sağlar. Onbir kapsül serotipi (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) tanımlanmasına rağmen uzmanların çoğu ancak dördünün (1, 2, 5, 8) varlığını kabul etmektedir (44). İnsan ve hayvan kaynaklı klinik izolatların çoğunda polisakkarit kapsül tip 5 ve 8'in saptanması polisakkaritlerin patogeneizde önemli

rol oynadığını düşündürmektedir. Kan akımı enfeksiyonları tip 336 izolatında olduğu gibi kapsülsüz stafilokoklar tarafından oluşturulurken, metisilin direnci ile tip 5'in, toksik şok sendromu ile tip 8'in ilişkisi gösterilmiştir (44, 45). Şekil-3'te *S. aureus*'un yüzey proteinleri ve virulans faktörleri gösterilmiştir.



**Şekil-3:** *S. aureus*'un yüzey proteinleri ve virulans faktörleri (59).

### 2.C.c. Hücre Duvarı

*S. aureus* hücre duvarı peptidoglikan tabaka, kapsüllü tiplerinde kapsül polisakkarit tabakası, teikoik asit, lipoteikoik asit ve yüzey proteinlerinden oluşur (59). Stafilokokların saflaştırılmış hücre duvarının yaklaşık %50'sini peptidoglikan tabaka oluşturur. Peptidoglikan tabaka poliribitol fosfat polimerlerinin N-asetilmüramik asit, N-asetilglukozamin ve D-alanin ile çapraz bağlanması sonucu oluşur. Gram pozitif ve negatif bakterilerde bulunan bu tabaka gram pozitif bakterilerde daha kalındır (36). Bu tabaka endotoksinlere benzer aktivite göstererek makrofajlardan sitokin salınımına, kompleman aktivasyonuna ve trombosit agregasyonuna neden olur. Aynı zamanda IL-1 salınımına neden olarak polimorf nüveli lökositlerin enfeksiyon bölgesine top-



laması ve abse oluşmasına yol açar (44). Teikoik asit mukozalarda özgül reseptörleri ile etkileşerek stafilokokların konağa yapışmasını sağlar (47, 48). Lipoteikoik asit, teikoik asidin dış kısmında plazma membranına bağlı halde bulunmaktadır. Lipoteikoik asit, endotoksin benzeri etki ile makrofajlardan sitokin salınımına yol açar ve konak bağışıklık yanıtını uyarır (44).

### **2.C.d. Yüzey Proteinleri**

Yüzey proteinleri stafilokokların konak dokusunda kolonize olmasında rol oynayan en önemli faktörlerdendir. Protein A, clumping faktör, kollajen bağlayıcı protein A, fibronektin bağlayıcı protein A ve B, adhezın konakçı proteinlerine aderansta rol oynayan yüzey proteinleridir. Hepsi “Microbial Surface Component Reacting With Adherence Matrix Molecules” (MSCRAMM) olarak adlandırılır. Protein A bazı immünglobulinlerin (IgG1, IgG2, IgG4) Fc reseptörleri ile birleşebilmekte, böylelikle antifagositer ve antikomplementer etkinlik gösterebilmektedir. Ayrıca bu protein *S. aureus*'un nonspesifik taşıyıcı olarak kullanıldığı koagülünasyon testlerinin esasını da oluşturmaktadır. Stafilokokal protein A'nın koagülaz ve nükleaz aktiviteleri ile büyük oranda korelasyon göstermesi, antifagositik etki yaratması ve antibiyotik duyarlılığını azaltması gibi özellikleri patojenite kriteri olacağına işaret etmektedir (40, 43, 44).

### **2.C.e. Enzimler, Hemolizinler ve Süperantijenler**

*S. aureus* patogeneğinde salgıladığı ekzoenzimler, toksinler, membran aktif proteinler (hemolizin ve lökosidin) önemli yer tutar.

#### **2.C.e.1. Enzimler**

Stafilokoklardan salgılanan hyaluronidaz, nükleaz, proteaz, lipaz, katalaz, lizozim ve laktat dehidrojenaz gibi enzimler enfeksiyon odağının oluşmasında ve komşu dokulara enfeksiyonun yayılımında görev alırlar (41).

1. Katalaz: Tüm stafilokoklar tarafından üretilir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene indirgeyerek bakterinin fagositozunu engeller. Nötrofil oksidatif hasarını önlerler (41).

2. Koagülaz: *S. aureus* suşlarında serbest ve bağlı olmak üzere iki tip koagülaz vardır. Serbest koagülaz fibrinojenin fibrine dönmesini “coagulase-reacting factor” (CRF) aracılığı ile sağlar. Bağlı koagülaz ise doğrudan fibri-

nojeni fibrine dönüştürerek stafilokokların kümeleşmesini sağlar. Bakterilerin çevresi fibrinle sarılır, fagosit göçü ve fagositoz engellenmiş olur (41, 49, 50).

3. Lipaz: Dokunun lipid yapısını parçalayan enzimdir. Deri ve derialtı dokuda bakterinin yayılımından sorumludur (41).

4. Hyalüronidaz: Hücreler arası matriksin proteini olan hyalüronik asidi parçalayarak bakterinin doku derinliklerine ilerlemesini sağlar. *S. aureus* suşlarının çoğunluğu bu enzimi üretir (41).

5. Beta-laktamaz: Beta laktam halkasını parçalayarak antibiyotik direncine neden olur. Plazmid tarafından kodlanır. Patojenitede doğrudan bir rolü yoktur (41).

6. Nükleaz: Isıya dayanıklı bir fosfodiesterazdır. Patogenezdeki rolü bilinmemektedir (41).

7. Fibrinolizin: Fibrini parçalar.

### **2.C.e.2. Hemolizinler**

*S. aureus*'un sahip olduğu 5 sitolitik toksin (alfa-, beta-, gamma-, delta-hemolizin ve lökosidin) hemolizinler olarak da tanımlanmıştır. İlk dört toksinin aktivitesi eritrositlerle sınırlı değildir, ayrıca lökosidin eritrositler üzerine etki etmemektedir (41, 42).

1. Alfa ( $\alpha$ ) hemolizin: Hücre membranlarının bütünlüğünü bozduğu düşünülmektedir. Saflaştırılmış halinin hemoliz, deri nekrozuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu toksin eritrosit, lökosit, hepatosit, trombositler için sitotoksik özellik gösterir. Aynı zamanda kan damarlarındaki düz kaslara zarar verir. Alfa toksin, genetik olarak hem bakteriyel kromozomda hem de bir plazmidde kodlanır (41, 42).

2. Beta ( $\beta$ ) hemolizin: Sfingomiyelinaz C olarak da isimlendirilen bu toksin, ısıya duyarlı bir proteindir. Eritrosit, lökosit, makrofaj ve fibroblastlar için toksik özellik gösterir. Beta hemolizin ve alfa hemolizinin, stafilokoksik hastalıklarda doku yıkım ve abse oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (41, 42).

3. Gamma ( $\gamma$ ) hemolizin: İki ayrı protein yapısı olan bir toksindir. Bu proteinlerden birisi PVL proteinleriyle birleşerek, PVL toksinini oluşturur. İnsan, koyun, tavşan eritrositlerini ve insan lenfoblastik hücrelerini parçalaya-

bilme özelliğine sahiptir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (41, 42).

4. Sigma ( $\delta$ ) hemolizin: Sigma toksin termostabil bir proteindir. *S. aureus* suşlarının %97' si ve KoNS' ların %50 – 70' i bu enzimi sentezler. Geni bir sitolitik aktivite spektrumuna sahiptir. Hücre membranını deterjan benzeri bir etkiyle parçaladığı düşünülmektedir. Aynı zamanda adenilat siklazı aktive ederek siklik adenozin monofosfat (cAMP) salınımına neden olur. Bu enzimatik aktivite stafilokoksik toksik şok sendromunda ve stafilokoksik besin zehirlenmelerinde görülen ishalin patogeneğinde rol oynar (41, 42).

5. Lökosidin: *S. aureus*'un PVL,  $\gamma$ -hemolizin, LukE ve LukD gibi toksinleri konak hücre zarı üzerinde sinerjik etki gösterirler. Bu toksinlere sinerghimenotropik toksinler denir. Lökosidine bağlı olarak, in vitro ve in vivo şartlarda tek doz enjeksiyonla geriye dönüşümlü lökopeni oluşur ve 60 dakika içinde membranlara hasar verici etki mikroskopik olarak görülebilir hale gelir (41, 54). *S. aureus* tarafından salgılanan lökosidin sadece granülosit ve makrofajların üzerinde litik etkiye sahiptir. Elektroforezle birbirinden ayrılan F (Fast) ve S (Slow) olmak üzere iki bileşenden oluşmuştur. Bu bileşenlerden her biri iyi antijenik özelliğe sahiptir ve toksoid oluştururlar. Bileşenlerden hiçbiri tek başına lökosit membranında toksik etkiye neden olmaz. Ancak iki molekülün kombinasyonu hücre membranında yapısal değişikliğe, por oluşumuna ve özellikle potasyum ve diğer katyonlara karşı permeabilite artışına yol açarak degranülasyona neden olur. Lökosidin üreten bakteriler fagositoza karşı artmış bir direnç gösterirler (41, 54).

### **2.C.e.3. Süperantijenler (SAGs)**

*S. aureus* türleri tarafından sentezlenen piyojenik toksinler; özellikle stafilokoksik enterotoksinler A, B ve D, toksik şok sendromu toksini 1 (TSST-1), olmak üzere süperantijen olarak fonksiyon gösterir ve gıda zehirlenmelerine, toksik şok sendromuna (TSS) ve stafilokoksik haşlanmış deri sendromuna (SHDS) yol açarlar. Süperantijenler belirli T hücre antijen reseptörlerinin beta zincirinin değişken bölgesine ( $V_{\beta}$ ) doğrudan bağlanır ve bu reseptörleri, antijen sunucu hücrelerdeki MHC (major histokompatibilite kompleks) sınıf II molekülleri ile köprü oluşturarak birleştirir. Sonuç olarak antijenin, anti-

jen sunucu hücreler tarafından işlenmesi ve sunulması gerekmeksizin, uygun  $V_{\beta}$  gen ürününü taşıyan tüm T hücreleri aktive olur. Normal şartlarda bir anti-jen makrofaj yüzeyinde MHC II ile kompleks oluşturmuş halde eksprese edildiğinde, sadece kendisi için özgül T hücrelerini uyarırken, süperantijenler, çok az miktarlarda bile özgül olmayan T hücrelerine bağlanarak aşırı miktarda sitokin salınımına neden olur. (41, 52).

1. Enterotoksinler: *S. aureus* suşlarının yaklaşık üçte biri çeşitli enterotoksinler üretir. Enterotoksinler ısıya ve gastrointestinal enzimlere karşı dirençlidirler.  $100C^{\circ}$  de 30 dk. ısıtmaya dayanıklıdır. Serolojik olarak çok sayıda enterotoksin tanımlanmıştır.(A, B, C, D, E, H ve I). En sık saptanan enterotoksin A'dır. Enterotoksin C ve D genellikle kontamine süt ürünlerinden kaynaklanır, enterotoksin B ise stafilokoksik psödomembranoz enterokolit ile ilişkilidir. Enterotoksinlerin aynı zamanda merkezi sinir sistemine de etkileri vardır (41).

2. Toksik şok sendromu toksini (TSST-1, Enterotoksin F): Toksik şok sendromu (TSS); ateş, hipotansiyon, döküntüler ve çok sayıda organ tutulumu ile karakterize, TSST-1' in yol açtığı bir hastalıktır. TSST-1 *tet* geni tarafından kodlanır ve TSS' nun yanısıra, stafilokoksik kızıl hastalarından da sorumludur (41, 52).

3. Eksfoliyatif toksin: Eksfoliatin veya epidermolitik toksin olarak da bilinir. Ciltte yaygın büller ve cildin soyulmasıyla karakterize bir klinik tablo olan stafilokoksik haşlanmış deri sendromuna yol açar (SHDS). SHDS en sık bebeklerde ve küçük çocuklarda görülürken, büyük çocuklarda ve erişkinlerde son derece nadirdir. Eksfoliyatif toksin A (ET-A) ve B (ET-B) olmak üzere iki farklı proteinden oluşur. ET-A ısıya dirençli ve kromozomal genlerle kodlanırken, ET-B ise ısıya duyarlıdır ve sentezi plazmid genlerinin kontrolü altındadır (41, 53).

### 3. Genetik Özellikler ve Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

#### 3.A. Genetik Özellikler

*S. aureus*'un halka şeklindeki kromozomu yaklaşık 2700 kodlanmış diziyi oluşturan 2.800.000 baz çifti (bp) ile yapısal ve düzenleyici RNA'lardan oluşmaktadır. Bakterinin tüm DNA'sının yaklaşık %80'i diğer stafilokok türleri ile benzerlik gösteren, sabit, yapısal ve düzenleyici işlevlerle ilgili olan kısmıdır. Geriye kalan %20'lik hareketli olan genom kısmı ise stafilokok türleri ve suşları arasında farklılık gösterir. Bu bölüm *S. aureus*'un patojenik özelliklerini ve antibiyotik direncini belirleyen plazmid, transpozon, profaj, virulansı sağlayan genomik adacıkları gibi hareketli genetik elemanları taşımaktadır. (55 - 58).

*S. aureus*, genlerinin kontrol ettiği düzenleyici mekanizmalar sayesinde olumsuz çevresel koşullarına uyum sağlayabilir. Bu konu hakkında en sık yapılan çalışmalar *agr* loküsü, iki bileşenli sinyal iletim sistemi ve efektör RNAIII molekülü ile ilgilidir. *Agr* kapsül polisakkarit genleri;  $\alpha$ - $\delta$  toksinleri, iki bileşenli sinerjohimenotropik toksinler, enterotoksinler, ekfoliyatin toksinler ve proteazlar için reseptör sayısını artırırken; MSCRAMMS, diğer adhezinler ve protein A için reseptör sayısını azaltır. İki bileşenli sinyal iletim sistemi *seRS*, *srrAB*, *arlSR* ve *lytR*'den oluşmaktadır. *SarA* ve onun düzenleyici homologları olan DNA bağlayan protein sistemleri virülans faktörlerini düzenler. Sigma faktörü  $\sigma_B$ , çekirdekte bulunan RNA polimeraz enzimi ile birleşerek holoenzim oluşturur. Bu holoenzim bakteriyel stres cevabını oluşturan 36 *S.aureus* geninin promotor bölgesini tanımaktadır. DNA bağlayan düzenleyici sistemler ve *agr* gibi membran duyarlılık sistemleri *S. aureus*'un yüksek ya da düşük tuz yoğunluğunda, asidik ve anaerobik ortamda, protein sentez inhibitörlerinin düşük yoğunlukta olduğu ve esansiyel aminoasitlerin kısıtlı olduğu ortamlarda işlev görmesine yardımcı olmaktadır (59).

#### 3.B. *S. aureus* Suşlarında Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

*S. aureus* hemen hemen klinik kullanımda olan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilir.  $\beta$ -laktamlar ve glikopeptidler gibi hücre duvarı inhibitörleri; makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS<sub>B</sub>), aminoglikozitler, tetra-

siklinler, fusidik asit ve yeni oksazolidinonlar gibi ribozomal inhibitörler; RNA polimeraz inhibitörü rifampisin; DNA giraz blokeri kinolonlar; trimetoprim-sulfametoksazol gibi antimetabolitler; yeni lipopeptidler ve lipoglikopeptidlere karşı direnç gözlenebilir (60, 61). *S. aureus*'un geliştirdiği direnç mekanizmalarından ayrı ayrı bahsedilecektir.

1. Penisilin Direnci: *S. aureus*'un beta-laktam antibiyotiklere karşı en sık görülen direnç mekanizması genellikle plazmidle taşınan *blaZ* geni üzerinde kodlanan penisilinaz enzimi üretimidir (40). Penisilinaz, penisilin ve diğer penisilinaza hassas bileşiklere penisilloik aside parçalar. İlk kez 1944 yılında bildirilmiştir (43). Günümüzde hem hastane hem toplum kaynaklı izolatlarda %80 oranında bulunmaktadır (60, 63).

Penisilin G'ye tam duyarlı *S. aureus* izolatlarında minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) yaklaşık olarak 0.01 mg/L saptanmıştır. Nafsilin ve sefalosporinler gibi penisilinaza dirençli ilaçların MİK değerleri penisilin 10 katı olması nedeniyle penisiline duyarlı stafilocoklara karşı penisilin G tedavide iyi bir seçenektir (40).

2. Metisilin Direnci: Penisilinaza dirençli semisentetik metisilin ve nafsilinin 1950'li yıllarda kullanımına girmesinden kısa bir süre sonra metisiline direnç geliştiği gözlenmiştir (64). İlerleyen zamanla birlikte MRSA prevelansı tüm dünyada gittikçe artmıştır. Oksasilinin minimal inhibitör konsantrasyonunun 4 µg/ml üzerinde olması durumunda metisilin direncinden bahsedilir (68). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) tarafından yapılan izlemlerde nozokomiyal MRSA izolatlarının prevelansı 1975'de %2.1 iken 1991'de %35 saptanmıştır (65). Günümüzde ABD'nin bazı bölgelerinde %60'a kadar çıkan oranlar bildirilmektedir (66), ancak dünyanın değişik bölgelerinde de dağılım değişmektedir. 1997 ile 1999 arasında kapsayan SENTRY antimikrobiyal sörveyans programında nozokomiyal MRSA izolatlarının prevelansı Japonya ve Hong Kong'da %70'den fazla, Latin Amerika'da %34.9, ABD'de %34.2, Kanada'da %5.7, Avrupa'da %2-54.4 arasında saptanmıştır (65, 67). Metisiline karşı direnç gelişimi üç şekilde olmaktadır:

1. İntrensek (kromozomal) metisilin direnci: Bu tip direnç en sık rastlanan dirençtir ve yeni bir penisilin bağlayan protein (PBP2a) sentezi ile oluşur. PBP2a, 78 kDa ağırlığındadır ve 2.1 kb'lık DNA segmentine lokalize olan *mecA* geni tarafından kodlanmaktadır. *MecA* geninin ekspresyonu *mecR1* ve *mecI* genleri tarafından düzenlenir. *MecA* geni ve regülatörleri, bir genomik ada olan ve stafilokoksik kaset kromozom *mec* (*SCCmec*) olarak isimlendirilen, 21-67 kb uzunluğundaki mobil DNA parçaları üzerinde taşınır. *SCCmec*, virulans ve metisilin direncinin stafilokok türleri arasında genomik aktarılmışından sorumludur. *SCCmec* kasetinin kökeni hala kesin olarak bilinmemekle birlikte,  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı duyarlı *Staphylococcus sciuri* suşlarında PBP'ler ile MRSA'lardaki PBP2a arasında %87,8 oranındaki benzerlik bulunması, kökenin bu bakteri olduğunu düşündürmektedir (69).

*S. aureus*'un *SCCmec* yapısı, *mec* geni kompleksi, kaset kromozom rekombinaz (*ccr*) gen kompleksi ve J (junkyard) olmak üzere üç elemandan oluşur. *SCCmec*; *mec* ve *ccr* gen komplekslerine göre tiplere ve J bölgelerindeki farklılıklara göre alt tiplere ayrılır. *S. aureus*'lardaki esas genetik yapı tipine göre şu ana kadar 21-67 kb ağırlığında altı farklı *SCCmec* gen kaseti tanımlanmıştır (tip I, II, III, IV, V, VI). Prototip olan *SCCmec* tip I ilk MRSA Jevons suşudur. *SCCmec* tip II ve III MRSA suşları çoklu ilaç direncine neden olmaktadır ve bunlar genellikle hastane ortamında bulunmaktadır. *SCCmec* tip IV ve tip V ise daha önce hastane ortamında bulunmamış kişilerde saptanmıştır. Diğer tiplerden farkı daha küçük ve genetik olarak daha mobil olmalarıdır. Ek antimikrobiyal direnç geni taşımazlar (14).

*Ccr* gen kompleks bölgesi *SCCmec* gen kaset bölgesinin mobilitesinden, yani *S. aureus*'un kromozomuna girip çıkmasından sorumludur. *SCCmec* gen kaset yapısında bulunan ikinci oluşum *mec* kompleksidir. *SCCmec* gen kaset bölgesinin diğer kısımları J bölgesi olarak bilinmektedir. Bu bölge özellikle *SCCmec* gen kaset tiplerinin alt tiplendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Sadece  $\beta$ -laktam dışındaki antibiyotiklerin ve ağır metallerin direnç genlerini içermektedir (69).

PBP'ler bakteri hücre membranında bulunan  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin bağlandığı hedef proteinlerdir. Bu proteinler bakteriyel hücre duvarının sente-

zi sırasında görev alırlar. Hücre duvarı inhibitörleri de bu proteinlere bağlanarak bakteriyel hücre duvar sentezini bozarlar. PBP2a'nın  $\beta$ -laktam antibiyotiklere afinitesi diğer PBP'lerden daha düşük olduğundan antibiyotik bakteriye yeteri kadar bağlanamaz ve etkinliği azalır (5).

*MecA* geni transdüksiyon yoluyla dirençli suşlardan duyarlı suşlara aktarılabilen, indüklenebilir bir genidir. Bakteride metisilin direncinin ortaya çıkabilmesi için *mecA* geninin eksprese olması gerekir. Ancak bu ekspresyon her bakteride aynı şekilde olmamaktadır. Bu nedenle *mecA* geni taşıdığı halde metisiline değişik düzeylerde dirençli, hatta duyarlı *S. aureus* suşları bildirilmektedir. Metisilin direnci için *mecA* geninin varlığı mutlaka gereklidir, ancak yeterli değildir. MRSA'larda *mecA* geninin ekspresyonunu etkileyerek fenotipi belirleyen baz regülasyon mekanizmaları vardır. İntrensek metisilin direnci fenotipik olarak homojen veya heterojen direnç olmak üzere iki şekilde görülebilir. Homojen dirençte koloniyi oluşturan tüm bakteriler *mecA* genini taşırlar. Hepsinde *mecA* geni eksprese olmuştur ve yüksek düzeyde direnç gelişimine yol açar. Direnç gelişimi, ortamın pH' sı, sıcaklık, tuz konsantrasyonu, inkübasyon süresi gibi çevresel faktörlerden etkilenmez. Ancak klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen stafilokokların en az bir kısmında homojen metisilin direnci görülmektedir (5, 69).

Heterojen direnç, klinik uygulamada daha sık görülen, ancak çevre koşullarından etkilenmesi nedeniyle tespit edilmesi güç olan direnç tipidir. Bu tip dirençte, koloni oluşturan tüm bakteriler *mecA* geni taşımalarına rağmen, direnç ancak  $10^6$  ya da  $10^8$  bakteriden birinde tespit edilebilmektedir. Bu durum muhtemelen *mecA* geninin fonksiyonunu kontrol ettiği düşünülen metisilin direncinin ekspresyonu için esansiyel faktör (*femA*), faktör X veya *mecR*, *mecI* gibi kontrol genlerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5, 69).

2. Beta laktamaz üretimi: Beta laktamaz üretimi metisilin molekülünde beta laktam halkasını kısmen parçalayarak metisilin direncine yol açar. Beta laktam antibiyotiklerin beta laktamaz inhibitörleri ile kombine edilmesi, bu tür direnç gelişimini engeller (5, 69).

Mevcut PBP'lerde beta laktam antibiyotik afinitesinde azalma: Son yıllarda beta laktamaz sentezlemeyen, ayrıca *mecA* geni de taşımadığı halde



metisiline dirençli stafilokoklar tespit edilmiştir. Çok az sayıdaki bu izolatlar incelendiğinde, bu bakterilerin mevcut PBP'lerinin  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı düşük afinite gösterdikleri tespit edilmiştir (5, 69).

3. Glikopeptid Direnci: Son yıllarda glikopeptidlerin uygunsuz kullanımının artması vankomisine dirençli stafilokokların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Vankomisine karşı duyarlılık azalması ilk olarak daha az virülan olduğu düşünülen koagulaz negatif stafilokoklarda bildirilmiştir (70). Vankomisine orta derecede duyarlı *S. aureus* (VISA) ve vankomisine dirençli *S. aureus*'ların (VRSA) laboratuvar tanısında kullanılan otomatize testler yeterli değildir. Vankomisin direnci saptanmasında kullanılabilen yöntemler vankomisin agar tarama testi ve otomatize olmayan broth mikrodilüsyon, agar dilüsyon, E-test gibi testlerdir (71).

VISA ilk defa 1996 yılında Japonya'da ve 2002 yılında ABD'de tanımlanmıştır (71, 72). Mu50 isimli ilk izolat 4 aylık kardiyak cerrahi geçiren bir bebeğin sternumundaki yara yerinden izole edilmiştir. Enfeksiyon vankomisin tedavisine cevap vermemiştir. Standart broth dilüsyon yöntemi ile vankomisin için MIK değeri 8 mg/L saptanmıştır. Benzer zamanda "Clinic and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından kabul edilen tanımlamalara göre stafilokoklar için vankomisin MIK değeri <4 mg/L ise duyarlı, 4-16 mg/L ise VISA,  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  ise dirençlidir (VRSA) şeklinde tanımlanmıştır (73). MIK değeri >4 mg/L olan bütün *S. aureus* suşları duyarlılığı azalmış *S. aureus* olarak kabul edilmektedir (74). Duyarlı suşlarda glikopeptidler hücre duvarı öncüllerinin D-Ala- D-Ala uçlarına bağlanarak transpeptidasyon ve transglukolizasyonu engeller. Orta düzey glikopeptid direnci peptidoglikan duvar yapısını etkileyen kromozomal mutasyonlardan kaynaklanır. Bu suşlarda hücre duvarı daha kalın ve düzensizdir. Çapraz bağ sayısı azalmış ve vankomisini bağlayabilecek serbest D-Ala-D-Ala rezidüsü artmıştır (40). VISA'lar glikopeptid tedavisine yanıtızsızlığa yol açabilmelerine rağmen düşük düzeyde direnç ve heterojenik fenotip laboratuvar tanısını zorlaştırmaktadır. Günümüzde, vankomisin ve teikoplanin kullanımı ile gerçekleştirilen E-test yöntemi ile VISA tespiti özgüllüğü ve duyarlılığı %95'e kadar yükseltilmiştir (75).

2002 yılında ABD'den bildirilen ilk VRSA suşları yayılım ve direnç açısından VISA'lardan farklıdır. VISA'lardaki kromozal dirençten farklı olarak VRSA suşlarında direnç *Enterococcus faecalis*'teki *vanA* geninin konjugasyonla transferi sonucu gelişmiştir. İlk VRSA vakasında hastanın enfekte kronik bacak ülserinden VRSA ile birlikte vankomisine dirençli enterokok (VRE) izole edilmiştir. Bu suшта *vanA* ve *mecA* genleri tespit edilmiştir (76). *VanA* tipi dirençte mekanizma Tn1546 ve Tn1547 isimli iki transpozonun kodladığı genler sayesinde terminal peptiddeki D-Ala-D-Ala'nın yerini D-Ala-D-laktatın alması ve vankomisinin bu rezidüle bağlanamamasıdır. Bu VRSA' lardaki vankomisin MİK değeri  $\geq 128$  mg/L'dir.

4. Daptomisin Direnci: Daptomisin klinik kullanıma yeni giren siklik lipopeptid ajanların ilk üyesidir. Etki spektrumu dirençli kökenler (*MRSA*, *VISA*, *VRSA*, *VRE*) de dahil olmak üzere gram pozitif bakterilerdir. Daptomisin son olarak komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, *S. aureus*'un etken olduğu bakteremiler ve sağ kalp infektif endokarditi için onay almıştır (61). Daptomisine karşı direnç çok nadirdir. Stafilokokların daptomisin direncinde *mprF* (lizilfosfatidilgliserol sentetazı kodlayan), *ycyG* (histidin kinazı kodlayan) ve *rpoB* ve *rpoC* (RNA polimeraz subunitlerini kodlayan) genlerindeki mutasyonlar rol oynar (77). Daptomisine dirençli *S. aureus* kökenlerinde daptomisinin hücre membranına bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir (78). *S. aureus* ve enterokok kökenlerinde daptomisine karşı direnç oranları çok düşüktür (79).

5. Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B (MLS<sub>B</sub>) Direnci: Makrolidler, ketolidler, linkozamidler ve streptogramin B'ler bakteriyel ribozoma bağlanıp protein sentezini inhibe ederler. Antibiyotik direnci üç klasik mekanizma ile oluşur: 1. İlacın bakterideki hedefinin modifikasyonu (ribozom modifikasyonu), 2. İlacın modifikasyonu ve inaktivasyonu, 3. İlacın hücre içinde birikmesinin azalmasıdır (ilaç eflüks pompası indüksiyonu) (40).

*S. aureus*'da en sık rastlanan direnç mekanizmaları ribozom modifikasyonu ve ilaç eflüks pompası indüksiyonudur (80). Ribozom modifikasyonu "erm geni" tarafından kodlanan metilazın 23S rRNA'ya metil gruplarının eklenmesi ile gerçekleşir. Bu yapısal değişiklik ilacın hedef bakteriye olan afinitesinde azalmaya yol açar. Erm etkenleri transpozon veya plazmid gibi

mobil elementler üzerindedir ve bazı ilaçlar tarafından indüklenebilir. Sadece makrolidler erm geninin ekspresyonunu iyi indükleyebilir, ancak bir kez indüklendikten sonra yeni ketolidler, linkozamid ve streptogramin B'lere de çapraz direnç gelişir (81). MLS<sub>B</sub> direncinin laboratuvar şartlarında tayini için D-test adı verilen çift disk difüzyon testi (disk yaklaştırma testi) yapılmalıdır (68). Bakterinin inoküle edildiği bir plağa belli uzaklıkta eritromisin ve klindamisin diskleri yerleştirilir. Eritromisin diskinden klindamisin diskine doğru ilerleyen difüzyon klindamisin direncini indüklemektedir. Sonuç olarak klindamisin diskinin etrafındaki D şeklindeki inhibisyon bölgesi direnci göstermektedir. Yapısal klindamisin direncinde ise klindamisin diskinin etrafında inhibisyon bölgesi saptanamamaktadır (40). Şekil-4'te MLS<sub>B</sub> direncini fenotipik olarak gösteren D-test pozitifliği görülmektedir.



**Şekil-4:** Çalışmamızda izole edilen MSSA izolatında indüklenebilir klindamisin direncinin fenotipik göstergesi olan D-test pozitifliği görülmektedir.

Aktif makrolid eflüks pompası streptokoklar ve stafilokoklar için tanımlanmıştır. *S. aureus* ve KoNS' ların taşıdığı *msrA* geni adenosin trifosfat (ATP) bağlayan kaset (ABC) taşıyıcısında bulunmaktadır. Bu gen makrolid ve streptogramin B direncinden sorumludur (40).

6. Kinolon Direnci: Gram negatif bakterilere karşı çok düşük MİK (0.01 mg/L) değerlerine sahip olan kinolonların, gram pozitif bakterilere karşı MİK değerleri oldukça yüksektir (stafilokok ve streptokok türleri için 0.25-2 mg/L). Bu yüksek MİK değerleri serumdaki terapötik düzeyi gösteren tepe konsantrasyon değerlerine (siprofloksasin için tepe konsantrasyon değeri 2 mg/L) yakındır (82). Sınırdaki aktif bu ilaçların MRSA gibi problemlili gram pozitif bakterilerin tedavisinde kullanımını dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur. SENTRY çalışması SHİ-MRSA'larda kinolon direncinin %90'lara, TK-MRSA'larda ise %40'lara vardığını göstermiştir. Bu durum kinolonların MRSA tedavisinde kullanımını kısıtlamaktadır (83). Kinolon direnci iki mekanizma ile oluşur. Eflüks pompası *norA*'nın fazla ekspresyonu ya da topoizomera IV ve DNA girazı hedefleyen kinolonlardaki yapısal mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin ve gare-noksasin gibi yeni kuşak kinolonların kullanımında gram pozitif etkinliği olmasına rağmen seçici davranılmalı özellikle siprofloksasin direnç durumunda kullanılmamalıdır (84).

7. Oksazolidinon Direnci: Oksazolidinon grubundan olan linezolid ribozomun 50S alt birimindeki 23S rRNA'ya bağlanarak protein sentezinin başlamasını engeller. Sadece gram pozitif bakterilere karşı etkilidir ve bakteriyostatiktir. MRSA'nın da içinde bulunduğu duyarlı mikroorganizmaların oluşturduğu yumuşak doku enfeksiyonları ve nazokomiyal pnömoni için ruhsat almıştır (40). Oral biyoyararlanımının iyi olması nedeniyle ardışık tedavide kullanılmaktadır. Linezolid, klindamisin gibi, TSST-1 ve diğer toksinlerin salınımını baskıladığından dolayı TK-MRSA'nın yol açtığı hemorajik pnömoni ve toksin aracılıklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir (85). Nazokomiyal pnömoni, enfektif endokardit ve çocuklarda osteomyelit tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir (86, 87). *S. aureus*'a karşı linezolid direnci klinik uygulamalarda bildirilmiştir. Özellikle 23S rRNA' da mutasyonlar sonucu oluşur. Stafilokoklar 6-7 adet rRNA geni kopyası taşıdıklarından başlangıçta bir kopyada oluşan direnç yüksek derede değildir. Bu direnç tipinde MİK değeri zamanla yükselebilmektedir. *S. aureus* izolatlarında plazmid aracılıklı gelişen

yüksek dereceli direnç de gösterilmiştir. Plazmid aracılıklı direnç başka mikroorganizmalara aktarılırsa klinik olarak sorun yaratabilir (88).

8. Kinupristin-dalfopristin ve Tigesiklin Direnci: Kinupristin-dalfopristin streptogramin A ve B'nin birleşiminden oluşur. MLS<sub>B</sub> duyarlı ve dirençli stafilokoklara karşı etkilidir. MLS<sub>B</sub> duyarlı izolatlara yüksek bakterisidal etkinlik gösterirken, daha çok SHİ-MRSA 'larda rastlanan yapısal MLS<sub>B</sub> direnci olan izolatlara karşı daha az bakterisidal etkinlik gösterir. Deneysel çalışmalarda, kinupristin-dalfopristin ile β-laktam antibiyotikler birlikte verildiğinde, MRSA izolatlarına karşı antibakteriyel etkinliğin arttığı gösterilmiştir (89).

Tigesiklin tetrasiklin ailesinden minosiklin grubu bir antibiyotiktir. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere etkilidir. Ribozom koruma ve aktif eflüks pompası gibi stafilokoklarda tetrasiklin direncine neden olan mekanizmaların üstesinden gelir. Tetrasiklin dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Avrupa'da ve ABD'de komplike yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde onaylanmıştır (40). Tam anlamıyla bakteriyostatik olduğundan şiddetli *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı tartışmalıdır (90).

9. Lipoglikopeptid Direnci: Glikopeptidlerin semisentetik türevleridir. Dalbavansin ve oritavansin bu gruptan ilaçlar olup vankomisin gibi peptidoglikan öncüllerinin D-ala -D-ala ucuna bağlanarak transpeptidasyon ve transglukolizasyonu engellerler. Lipofilik farmakoporlarından dolayı membranın parçalanması sağlanarak hızlı bakteridal etkinlik gösterir. Lipofilik özelliği sayesinde plazma yarılanma ömrü uzundur. Hayvan modellerinde vankomisine dirençli ve duyarlı enfeksiyonların tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (91).

#### **4. *S. aureus*'un Neden Olduğu Enfeksiyonlar**

##### **4.A. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları**

**4.A.a. Folikülit:** Kıl folikülleri ve çevresi ile sınırlıdır. Sistemik belirtiler bulunmaz. Lokal antiseptik kullanımına iyi yanıt verir (59).

**4.A.b. Furonkül ve Karbonkül:** Furonkül kıl foliküllerinin sınırlarını aşan, özellikle yüz, boyun, aksilla ve kalçalarda ağrılı, kırmızı, çevresi endü-

rasyonlu, 1-2 cm çapında, nodüler yapıda bir lezyondur. Daha sonra lezyonun orta kısmı sarı bir renk alarak kendiliğinden ve cerrahi insizyonla açılır ve pürülan bir materyal çıkar. Otoinokülasyonla çevresinde yeni lezyonların oluşmasına yol açar (59).

Karbonkül birkaç kıl folikülünün biraraya gelmesi ile oluşan, özellikle boyunda deri altı dokulara ilerleyen, daha sonra birden fazla sinüsle dışarı açılan, daha büyük lezyonlardır. İyileşme sonrasında sert eskar dokusu kalır. Ateş, halsizlik, titreme ile birlikte olabilir, bakteremiye neden olabilir. Tekrarlayan karbonkül durumunda burun taşıyıcılığı araştırılmalı ve eradikasyon sağlanmalıdır. El ve tırnak bakımı, klorheksidini banyolar tekrarlayan enfeksiyonları azaltmada başarılı olabilir. Genç erişkinlerde fronkülozis ile PVL salgılayan *S. aureus*'a bağlı hemorajik pnomoni ilişkisi mutlaka düşünülmelidir. Furonküller burun ve üst dudak çevresinde olduğunda kavernoöz sinüs septik tromboflebitine yol açabileceği düşünülerek parenteral antibiyotik tedavisi verilmelidir (59).

**4.A.c. İmpetigo:** Çoğunlukla *S. aureus* ve %20 oranında *Streptococcus pyogenes*' e bağlı olarak gelişen, özellikle çocuklarda görülen yüzeysel bir deri enfeksiyonudur (40). Kırmızı bir makül şeklinde başlar, bu alan üzerinde ortaya çıkan veziküller hızla rüptüre olur, sarımsı bir kurut tabakası ile kaplanır. Eskar bırakmadan iyileşir. *Herpes simplex*, suççuğu lezyonları, egzema ile karışabilir. Gram boyaması ayırimda yardımcıdır. Büllöz impetigo *S. aureus* için spesifiktir. ET-A ve ET-B'ye bağlı olarak gerçekleşir. Hafif durumlarda lokal mupirosin ya da fusidik asit yeterli olurken geniş lezyonlar oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Genellikle sistemik belirtiler görülmez. (59).

**4.A.d. Süpüratif Hidradenit:** Apokrin ter bezlerinin piyogenik enfeksiyonudur. Aksilla, perine ve genital bölgede görülür. Çok sayıda sinüs ağzı bulunur. Lezyonlar kendiliğinden drene olur. Hipertrofik eskar dokusu ile iyileşir. Genital bölgedeki lezyonlar lenfogranüloma venereum ile karışabilir (59).

**4.A.e. Mastit:** Emziren annelerin %1-3' ünde doğum sonrası 2.ve 3. haftalarda görülür. Ağrılı, eritemli nodülden kanaliküler abseye kadar değişen klinikle karşımıza gelebilir. Yüksek ateş ve sistemik semptomlar eşlik eder.

Penisilinaza dirençli penisilinlerle antibiyotik tedavisi, gerekirse insizyon ve drenaj yapılır (59).

**4.A.f. Yara Enfeksiyonları:** Derinin normal flora elemanı olduğundan cerrahi alan enfeksiyonlarının majör etkenlerindedir. Cerrahi yara enfeksiyonları ikinci günde ya da daha sonra ödem, eritem ve ağrı ile ortaya çıkar. Ateş sıklıkla görülür. Drene olan sıvının gram boyaması ve kültürü ile tanı konur. Derin dokulara yayılım yoksa dikişlerin alınması, tekrarlayan pansuman ve 7-10 günlük antibiyotik tedavisi yeterlidir. Derin doku ve prostetik materyel enfeksiyonu sözkonusu ise 4-6 hafta antibiyotik tedavisi gerekebilir. Deri enfeksiyonları hızla yayılarak selülit, lenfanjit, lenfadenit ve hatta nekrotizan fasiite neden olabilir (59).

**4.A.g. Erizipel, Selülit ve Fasiit:** Erizipel ve fasiitte genelde etken *S. pyogenes* olmakla birlikte *S. aureus* da etkenlerden biridir. Fasiit hematojen yayılımla ortaya çıkabilir. Her üç lezyonda ağrı ortak bulgudur. Erizipelde tipik deri lezyonu ile birlikte ağrı varken, fasiit ve selülitte ağrı vardır ancak deri lezyonları belirgin değildir. Erizipelde ciltte sınırları belirgin eritemli alan mevcuttur. Mikst etkenli olabilir. Yüksek ateşle birlikte sepsis bulguları bulunabilir. Ponksiyon ile örnek ve kan kültürü alınmalıdır. Parenteral olarak stafilokok ve streptokokları kapsayan antibiyotik başlanmalıdır. Erizipelde  $\beta$ -laktamlar ve glikopeptidler birinci ve ikinci seçenek tercihleri oluşturmaktadır. Altta yatan hastalığı olanlarda, diyabetik ayak gibi, mikst erizipel ve selülit görünümü olabilir. Selülit daha derin dokuları tutar ve erizipeldeki keskin sınır bunda bulunmaz. Ağrı ve ateş daha belirgindir. Özellikle immunkompromize hastalarda selülit çoklu mikroorganizmalara bağlı oluşabilir. Nekrotizan fasiit yüzeysel olarak en az bulgu veren ancak en ciddi olan tablodur. Ağrı çok fazladır. Genelde *S.pyogenes* etken olmakla birlikte özellikle PVL salgılayan *S. aureus* da etken olabilmektedir. Fasiit acil cerrahi debridman ve drenaj gerektiren ciddi bir tablodur. Yüksek doz, geniş spektrumlu parenteral antibiyoterapiye acilen başlanmalı, kültür sonuçlarına göre tedavi modifiye edilmelidir. Deri infeksiyonlarında MRSA izole edildiğinde enfeksiyon kontrol önlemleri mutlaka uygulanmalıdır (59).

#### 4.B. Kan Akımı Enfeksiyonu ve Endokarditler

Kan akımı enfeksiyonu, ateş ya da hipotansiyon gibi genel semptomların varlığı ile birlikte bir ya da birden fazla kan kültüründe üremenin varlığı şeklinde tanımlanmıştır (92). *S. aureus* toplum kökenli ve sağlık hizmeti ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının (KAE) önde gelen nedenlerinden biridir (93). Uygun tedavi verilmesine rağmen mortalite ve morbiditesi yüksektir. Hastalardaki altta yatan risk faktörleri *S. aureus* KAE'ye zemin hazırlamaktadır (93).

*S. aureus* 'un neden olduğu KAE iki ayrı grupta incelenir (148):

1-Toplum kökenli KAE

2-Sağlık hizmeti ilişkili KAE: Toplum ve hastane başlangıçlı olmak üzere iki ayrı grupta incelenir.

a-Toplum başlangıçlı sağlık hizmeti ilişkili KAE: Önceden nozokomial olmayan hastane kökenli enfeksiyon olarak adlandırılırdı (ayaktan intravenöz tedavi alanlar, bakım hastaları).

b-Hastane başlangıçlı sağlık hizmeti ilişkili KAE: Önceden nozokomial ya da hastane kökenli olarak adlandırılırdı.

Çocuklarda gelişen KAE'lerin yarısı toplum kökenli yarısı da sağlık hizmeti ilişkilidir (213). İntravenöz (İV) tedavi uygulamalarının artması toplum başlangıçlı sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların oranını artırmaktadır (213). 1970'li yıllardan günümüze *S. aureus* bakteremilerin sıklığı artmaktadır (214). Danimarka'da yapılan bir çalışmada çocuklarda, 30 yıllık sürede *S. aureus* KAE oranı 4.6 olgu/100.000 kişiden 8.4 olgu/ 100.000 kişiye yükselmiştir. <1 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre *S. aureus*'a bağlı KAE oranı 1971-1974 ve 1996-2000'de sırasıyla 10 ve 17 kat fazla bulunmuştur. (214). ABD'de 33 çocuk hastanesini kapsayan bir çalışmada ise 2002'den 2007'ye *S. aureus* KAE insidansı 2.9/1000'den 3.4/1000 başvuruya yükselmiştir (209). *S. aureus* sepsisi sıklıkla sağlıklı çocuklarda, özellikle adolesanlarda görülmektedir (24, 25). Antibiyotiklerin sık kullanımında sonra *S. aureus* KAE'ye bağlı mortalite %3'ün altına düşmüştür (214). Danimarka'da yapılan sürveyans çalışmasında 30 yıllık sürede toplam *S. aureus*'a bağlı KAE mortalitesi %19.6'dan %2.5'e düşmüştür. Bu çalışmada çocukta pnömoni, enfektif



endokardit, 1 yaş üstünde eşlik eden hastalık varlığı ve 11-20 yaş arası sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon varlığında mortalite riski artmıştır (214).

#### **4.B.a.1. Toplum Kökenli Kan Akımı Enfeksiyonu**

Sağlıklı çocuklarda toplum kökenli KAE kaynağı, enfeksiyon odağına bağlıdır. Enfeksiyon odağı çoğunlukla kas iskelet sistemi kaynaklıdır, infektif endokardit nadir görülen enfeksiyon odağıdır (93).

#### **4.B.a.2. Toplum Başlangıçlı Sağlık Hizmeti İlişkili Kan Akımı Enfeksiyonu**

Nozokomiyal olmayan SHİ enfeksiyonları nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonlardan farklılık gösterir ve insidansında artış mevcuttur. TK-KAE'ları ile hastane başlangıçlı SHİ-KAE etkenleri ve risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında farklılık göstermektedir (213). Toplum başlangıçlı SHİ enfeksiyon tanımı önceden sağlık hizmeti alan ayaktan takip edilen hastalarda hastaneye başvuru anında ya da başvurudan sonraki 48 saat içinde enfeksiyon tanısı alıp aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar için kullanılabilir (213):

1. İV tedavi, yara bakımı, evde sağlık bakımı alan, son 30 gün içinde İV kemoterapi alan hastalar
2. Son 90 gün içinde 2 gün ya da daha fazla hastanede acil bakım hizmeti alanlar
3. Son 30 gün içinde diyaliz ya da İV tedavi alanlar

Toplum başlangıçlı SHİ-KAE astım, egzema, diyabet, malignite, nörolojik hastalık gibi kronik hastalığı olan çocuklarda görülür, intravenöz kateterler nozokomiyal olmayan SHİ-KAE'lerde önemli rol oynamaktadır (213).

TK-KAE'larında ise altta yatan risk faktörü yoktur ve antibiyotiklere duyarlı mikroorganizmalar etkindir. Kan akımı enfeksiyonun odağı deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, enfektif endokardit, osteoartiküler enfeksiyon olabilir. SHİ-KAE'larında ise diyaliz, intravenöz kateterler, cerrahi gibi risk faktörleri tanımlanmıştır ve daha çok dirençli mikroorganizmalar etkindir (93).

#### **4.B.a.3. Hastane Başlangıçlı Sağlık Hizmeti İlişkili Kan Akımı Enfeksiyonu**

CDC'ye göre; aşağıda sıralanan risk faktörlerinden en az birinin varlığı durumunda ve hastaneye kabülden 48 saatten sonra steril bölgeden alı-

nan kan kültürü pozitifliği olan hastalar, hastane başlangıçlı (nozokomiyal) SHİ-MRSA kan akımı enfeksiyonu olarak tanımlanır. Bu risk faktörleri; hastanın önceden MRSA enfeksiyonu ve kolonizasyonu öyküsünün olması, kalıcı kateteri ya da deriyi geçerek yerleştirilmiş kalıcı bir cihazının olması veya son 1 yıl içinde; hastaneye ya da bakımevine yatış öyküsünün olması, diyaliz veya cerrahi yapılması olarak belirlenmiştir (148).

*S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklardan (KoNS) sonra ABD’de hastane başlangıçlı SHİ-KAE’larının, en sık görülen etkenidir (94). *S. aureus* ABD’de çocuk yoğun bakım ünitelerinde KAE etkenleri arasında 3. sıklıkta (%9.3), yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ise 2. sıklıkta (%12.3) görülür. (215, 216). *S. aureus*’a bağlı hastane başlangıçlı SHİ-KAE en sık <1 yaş altı çocuklarda ve özellikle prematürelde daha sık görülür (7). Hastane başlangıçlı SHİ-KAE mortalitesi çocuklarda yaklaşık %4 oranında görülmektedir (214). İntravenöz kateter ya da araçlar, kirli yaralar, cerrahi yara enfeksiyonları, *S. aureus*’a bağlı pnömoni baktereminin kaynağı olabilir. Komplikasyon olarak metastatik periferik enfeksiyonlar gelişebilir. Sağlık hizmeti ile ilişkili *S. aureus* bakteremisi hastanede gelişen bütün febril ya da septik durumların ayırıcı tanısında düşünölmelidir. Kateter ilişkili *S. aureus* bakteremisine bağlı olarak enfektif endokardit gelişme riski yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle kateter ilişkili *S. aureus* bakteremisi durumunda transözofageal eko-kardiyografi ile mutlaka enfektif endokardit dışlanmalıdır (95).

Kan kültüründe *S. aureus* ürediğinde uygun antibiyoterapi başlanıp kontrol kan kültürleri alınmalı ve odak araştırılmalıdır. *S. aureus*’a bağlı kan akımı enfeksiyonlarının yaklaşık üçte birinde metastatik komplikasyonlar ortaya çıkar. Tedavi başladıktan sonra 48-96 saat sonra alınan kan kültürlerinde üremenin devam etmesi klinik komplikasyon olduğunun kuvvetli bir göstergesidir (96). *S. aureus* bakteremilerinde tedavi primer odağa ve metastatik odakların olup olmamasına göre değişir. Altın kural enfeksiyon odağının ortadan kaldırılmasıdır. İntravasküler kateter ya da protez enfeksiyon kaynağı ise bunlar çıkarılmalıdır. Eğer kateter çıkarılamıyorsa, yüksek konsantrasyonda antibiyotik solüsyonu ile kateter lümeni doldurularak kateter enfeksiyonu tedavi edilebilir. Ancak bu amaçla kullanılan antibiyotik kilit tedavilerinin

başarısı tartışmalıdır. Kateter çıkarıldıktan sonra 10-14 günlük antibiyoterapi yeterli görülmektedir. Artrit, osteomyelit gibi derin enfeksiyonlarda 4-6 haftalık tedavi gerekirken, yüzeysel cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında 14 günlük tedavi yeterli olmaktadır (97).

#### **4.B.b. Endokardit**

Doğal kapakta gelişen enfektif endokardit *S. aureus* bakteremisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Akut başlangıçlıdır ve hızlı ilerler. En çok mitral kapağı tutar. Aort kapağı tutulumunda hastalık seyri kötü gidişlidir. Kapak replasmanı yapılsa da uygun antibiyoterapiye rağmen ölümcül seyredebilir. Tipik olarak yüksek ateş, kalpte yeni gelişen üfürümler, yaygın metazatik enfeksiyonlar ve emboliler, kapak hasarı, miyokardit, miyokardiyal abse, kardiyojenik ve septik şokla seyreder. Eskiden risk faktörü olarak romatizmal kalp hastalığı başta gelirken artık yerini intravenöz ilaç kullanımı, diyaliz, intravasküler protez, yaşlı hastalarda kapak sklerozu, sağlık hizmetleri ilişkili kazanım gibi faktörlere bırakmıştır (98). Kapak endokarditlerinin %30'u, intravenöz ilaç kullananların endokarditlerinin %69'u, erken ve geç protez kapak endokarditlerinin %20'sinde *S. aureus*'un sorumlu olduğu bildirilmiştir (99).

#### **4.C. Organ Enfeksiyonları**

Organ enfeksiyonları ya lokal enfeksiyonlarda komşuluk yoluyla ya da sepsis ve endokardit sonrası hematogen yolla ortaya çıkar (40).

##### **4.C.a. Pnömoni ve Ampiyem**

*S. aureus* toplumdan kazanılmış pnömonilerin %10'undan sorumlu iken hastaneden kazanılmış pnömonilerde %20-30 oranında izole edilmiştir (100). *S. aureus*'un sorumlu olduğu pnömoni hematogen yola ya da solunum yoluyla bakterinin alınması ile oluşur. Hızlı ilerler, plevral efüzyon ve ampiyem olguların yaklaşık %90'ında, pnömotosel olguların %50'sinden fazlasında, pnömotoraks ise olguların %25-50'si arasında görülür (59). Olguların çoğunluğunun altta yatan bir hastalığı yokken, 1 yaş altında olmak, immünsüresif olmak, kronik akciğer hastalığı varlığı, yabancı cisim varlığı, sık antibiyotik kullanmak ve deri enfeksiyonları risk faktörü olarak gösterilmiştir. Özellikle influenza gibi viral solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkisi gösterilmiştir (59).

Toplum kökenli nekrotizan pnömonilerin etkeni olan MRSA ve MSSA suşlarında, PVL geni sıklığının artmasından dolayı, *S. aureus*'a bağlı pnömonilerin epidemiyolojisi moleküler temelde önemli ölçüde değişmektedir. Hastalık tipik olarak sağlıklı ve küçük çocuklarda viral bir solunum yolu enfeksiyonunu takiben başlar. Hızlı ilerler, vital bulgular kötüleşir, solunum sıkıntısı oluşur, lökopeni ve hızlı ilerleyen bilateral yaygın parankim infiltrasyonu oluşur. Ağır sepsise ilerleyerek hasta kaybedilir, otopsi materyelinde hemorajik nekrotik akciğer parankimi saptanır (101).

Hastane kökenli *S. aureus* pnömonisi entübasyon veya aspirasyon ile ilişkili meydana gelir, ancak sağ kalp endokarditi veya bakteremi ile hematogen yayılımla da ulaşabilir. Komplike olmayan vakalar 10-14 günlük süre ile tedavi edilirken endokardit eşlik ediyorsa en az 4 haftaya uzatılmalıdır (40).

#### **4.C.b. Osteomyelit**

*S. aureus* hematogen osteomyelitinin %90'a varan oranlarda etkenidir (102). Kirli kontaminasyon sonucu da olabilen osteomyelitinin akut ve kronik olmak üzere iki şekli bulunmaktadır. Genellikle uzun tübüler kemiklerin metafizi etkilenir. Minör travma hazırlayıcı etken olarak saptanmıştır. Minör vasküler hasar sonrası kemik dokunun kanlanması bozularak nekroz oluşur. Bu doku enfeksiyona zemin hazırlar. Ateş, metafizde hassasiyet, hareket kısıtlılığı, lokal enfeksiyon bulguları saptanabilir. Bakteremi hastaların %50'sinde saptanırken, doku kültürü %65 olguda pozitif saptanır (103). Kemik sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme ve direkt grafiler tanıda yardımcıdır. Akut faz reaktanlarında artış saptanır. Derin doku ve kemik kültürleri etkeni tanımlarken, yüzeysel sürüntü kültürleri ve fistülden drene olan materyalin kültürü genelde cilt kontaminasyonu ile sonuçlanmaktadır. Kronik form düşük derecede inflamasyon, nekroz, sekestrum, fistül, tekrarlamalarla karakterize olup aylar, yıllar sürer. Akut formda 6 haftalık antibiyoterapi ile tedavi sağlanabilir. Prognoz iyi olup, tam iyileşme %90 civarındadır. Protez infeksiyonlarında siprofloksasin veya yeni kuşak gram pozitiflere etkili kinolonlara rifampisin eklenmesi ile iyi sonuçlar alınmıştır (104). Klasik 2 basamaklı tedavi ise protezin çıkarılması ardından yeni protez takılmadan önce en az 4-6 haftalık antibiyotik tedavisi verilmesidir.

#### **4.C.c Septik Artrit**

Çocuklarda septik artrit başlıca etkeni *S.aures*'dur. Yetişkinlerde ise sepsisemi sonrasında romatoid artritli kişilerde septik artrit görülmektedir. Travma sonrası, hematogen ve iyatrojenik olarak gerçekleşebilir. Kalça eklemi tutulmuşsa açık eklem drenajı gereklidir. Tedavisi osteomyelitte olduğu gibi 4-6 hafta olarak planlanmalıdır (40).

#### **4.C.d. Septik Bursit**

Daha çok dirsek ve diz eklemlerinde görülür. Çevresindeki deri kızarıklık, sıcak ve ödemlidir ancak eklem rahatça hareket edebilir. Etken genellikle travma sonrası doğrudan bulaşır. Bursanın aspirasyonu ve penisilinaz dirençli penisilinlerle 2-3 haftalık tedavi yeterlidir (40).

#### **4.D. S. aureus'un Toksinleriyle Yaptığı Hastalıklar**

##### **4.D.a. Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu**

Epidermolitik toksin A ve B tarafından oluşturulur. Toksinin hematogen yolla yayılması ile ateş yüksekliği oluşur. Enfeksiyonun 24-48. saatinde deride yaygın büller oluşur. Yenidoğanlarda deri tutulumu ile birlikte nazofarenks, umbilikus ve üriner sistemin tutulumu söz konusudur. Sağlam görünen deri hafif bir sürtünme ile soyulur. Epidermis dermisten ayrılır. Buna "Nikolsky belirtisi" denir. Ciddi sıvı ve elektrolit kaybı sonucu hipovolemi, sepsis ve %1-10 oranında ölüm oluşabilir. Enfeksiyon odağının tedavisi, deri bakımı ve sıvı elektrolit tedavisi gerekir (59).

##### **4.D.b. Toksik Şok Sendromu**

1980'li yıllarda tampon kullanan kadınlarda menstrüasyon sırasında oluşan bir hastalık olarak dikkati çekmiştir. Daha sonraları tampon dışında vajinal enfeksiyonlar, kontraseptif araç kullananlar, düşükler, doğum, cerrahi yara yeri enfeksiyonları ve osteomyelitler sonrasında da görülebildiği fark edilmiştir. Olguların %50'sinde TSST-1 üreten *S. aureus* suşları sorumlu iken diğer %50'sinden enterotoksin B ve C üreten suşların sorumlu olduğu gösterilmiştir (59).

Şiddetli miyalji, ateş, kusma ve ishal en belirgin semptomlardır. Halsizlik, konfüzyon vardır ama fokal nörolojik ve menenjiyal bulgular yoktur. Hipotansiyon ve hipovolemik şok görülür. Birkaç saat sonra güneş yanığına

benzer yaygın eritem görülür. Konjonktiva ve mukozalar kızarıktır. Vajinal akıntıda *S. aureus* saptanabilir. Böbrek yetmezliği geri dönüşümlüdür. Hastalık tekrarlayabilir. Hafıza kaybı, konsantrasyon bozukluğu, ekstremitelerde siyanoz gibi sekeller kalabilir. STSS vajinal ve burun taşıyıcılarında daha sık görülmektedir. Tedavide destek tedavisi çok önemlidir. Penisilinaza dirençli antistafilokoksik penisilinlerle 10-14 gün intravenöz tedavi önerilir. Tedavinin ilk gününde klindamisin kombinasyonu toksin üretimini azaltmak için önerilmektedir (59).

#### **4.D.c. Stafilokokal Besin Zehirlenmeleri**

Genellikle salgınlar şeklinde görülür. Isıya dirençli stafilokokal enterotoksinlerin bulunduğu besinlerin alınmasıyla ortaya çıkar. Toksin üreten *S. aureus* besinlere bulaştığında uygun sıcaklıkta bakterinin büyümesi ve toksin üretimi gerçekleşir. Abdominal organlardaki reseptörler toksin ile etkileşir, otonom sinir sistemi ile uyarılar beyine ulaşır ve kusma merkezi uyarılır. İshal daha nadir görülen bir bulgudur. İntestinal boşlukta sıvı birikimi ile gerçekleşir. Sütü tatlılar, konserveler, etli yiyecekler, patates salataları ve dondurma en sık sorumlu tutulan besinlerdir. Enfekte besinin kokusunda ve tadında değişiklik olmaz. 2-6 saatlik inkübasyon süresinin sonunda bulantı, kusma ve ishal oluşur. Ateş ve nörolojik bulgular gözlenmez. Hastalık sekiz saat içinde kendiliğinden iyileşir. Antibiyotik gerekmez, destek tedavisi yeterlidir (59).

### **5. *S. aureus* Kolonizasyonu, Kolonizasyonun Patogenezi ve Risk Faktörleri**

#### **5.A. *S. aureus* Kolonizasyonu ve Taşıyıcılığı**

Kolonizasyon, bir hastalık olmaksızın mikroorganizmanın florada bulunma halidir. Taşıyıcı ise bir mikroorganizma ile kolonize ancak hasta olmayan kişidir (16). *S. aureus* hem insanlarda hem de bazı memeli hayvanlarda, kuşlarda deri ve mukozada kolonize olabilir. Kolonizasyon en sık ön burun deliklerinde olmaktadır. Deride, perinede ve boğazda yüksek oranlarda taşı-

yıcılık bildirilmişken gastrointestinal sistem, vajina ve aksillada daha az oranlarda taşıyıcılık bildirilmiştir (105). Şekil 5'te taşıyıcılık oranları gösterilmiştir.

Verilerin uzun sürede toplandığı longitudinal çalışmalar sonucunda sağlıklı bireylerde üç tip taşıyıcılık durumu tanımlanmıştır; sürekli taşıyıcılık, aralıklı taşıyıcılık ve taşıyıcı olmayanlar (105). Yapılan kesitsel çalışmalarda genellikle burunda taşıyıcılık tek bir kültür örneği ile araştırılmıştır. Bu nedenle kesitsel çalışmalarda taşıyıcı olmayanlar; aralıklı taşıyıcılardan olabileceği gibi, taşıyıcılık saptanan bireyler ise; sürekli ya da aralıklı taşıyıcılardan biri olabilir. Bu ayırım önemlidir çünkü sürekli taşıyıcılarda *S. aureus* kolonizasyon yükü fazla olduğundan enfeksiyon riski de artmaktadır (34).

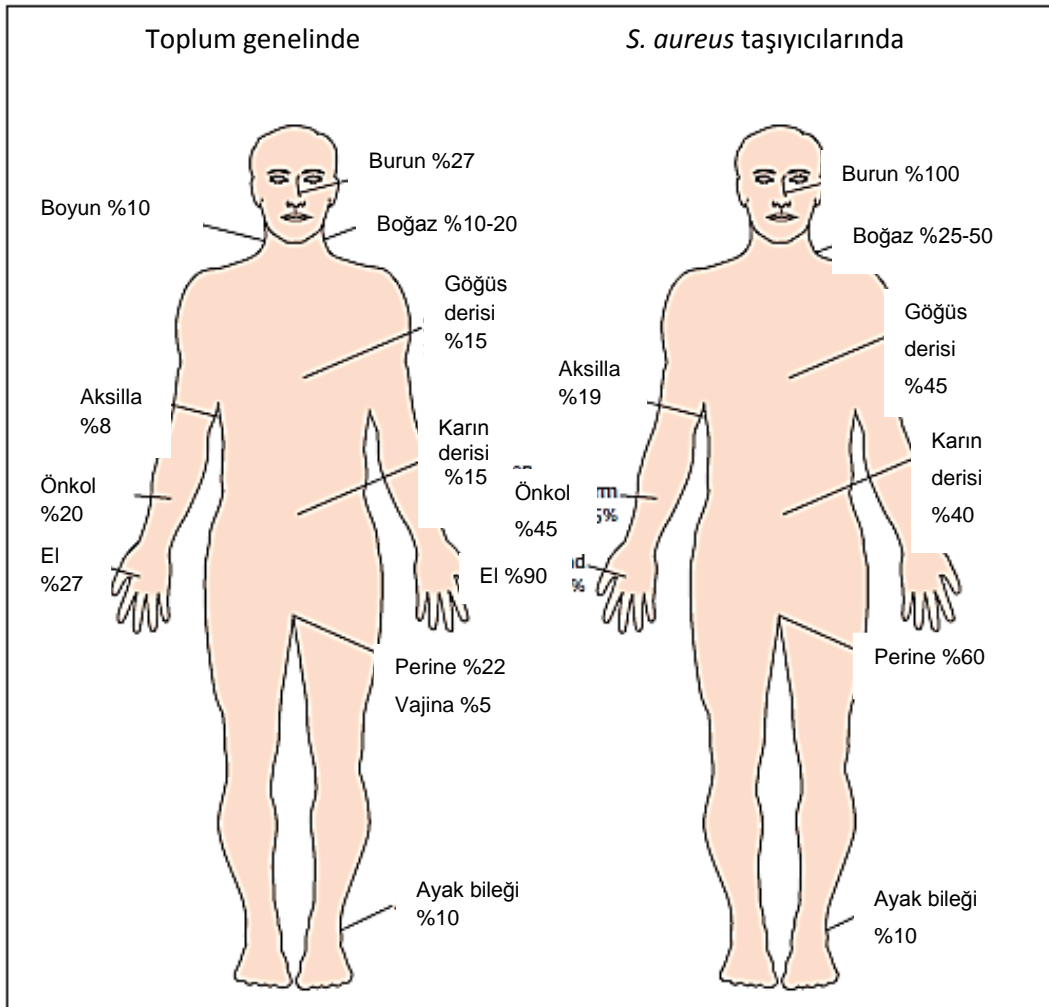
Sürekli taşıyıcılığın tanımı çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Sürekli taşıyıcılığın tanımlanması için kaç kültürün alınması gerektiği ve kaç kültürün pozitif olması gerektiği hakkında görüş birliği yoktur. Bir çalışmada bir hafta arayla iki burun sürüntü kültürünün alınması gerektiği bildirilse de uluslararası bir görüş birliği sağlanamamıştır (105).

Genel olarak, değişik toplumlarda yapılan longitudinal çalışmalarda sürekli taşıyıcılık %20 (%12-30), aralıklı taşıyıcılık %30 (%16-70), taşıyıcı olmayanlar ise %50 (%16-69) oranlarında bildirilmiştir (16, 106, 107). Taşıyıcı olmayanlar ve aralıklı taşıyıcılardaki geniş aralık farklı kültür teknikleri, farklı çalışma grupları ve farklı kılavuzların temel alınmasına bağlanmaktadır (107).

Çocuklarda sürekli taşıyıcılık oranları erişkinlerden yüksek bulunmuştur. Yenidoğanların %70'inden fazlası genellikle annesinin suşu ile kolonize olur. Kolonizasyon oranları yaş arttıkça azalmaktadır. Bebek 2 aylıkken %40-60 arasında bildirilen kolonizasyon oranları 6 aylıkken %21-28'e düşmektedir. Bu durum bebeğin bağışıklık sisteminin yaşla birlikte gelişimine ve nazofarenkste kolonizasyon için bakterilerin yarışmasına bağlanmıştır (40). Özellikle 10 ile 20 yaş arasındaki dönemde sürekli taşıyıcılar aralıklı taşıyıcıya döner ya da taşıyıcılık ortadan kalkar. Burunda sürekli taşıyıcılık oranları 0-9 yaş arasında %10 saptanmışken bu oran 10-19 yaş arasında yükselerek %24 saptanmıştır. Özellikle 20 yaş altındaki ergen ve çocuklarda sürekli taşıyıcılık oranları erişkinlerden yüksek saptanmıştır (108). 2000 yılına kadar ABD'de bildirilen burun taşıyıcılığı oranı %35 iken bu tarihten sonra bildirilen oranlar

%25'e düşmüştür. Bu durum kişisel temizlik kurallarına uyum, sosyoekonomik düzeyde iyileşme ve çekirdek aile yapısına bağlanmıştır (16, 40).

Sürekli taşıyıcılar sıklıkla tek bir *S. aureus* suşu ile kolonize olurken aralıklı taşıyıcılar değişik suşlarla kolonize olabilir. Sürekli taşıyıcılarda *S. aureus* yükü daha fazladır. Bu durum yüksek enfeksiyon riskine ve taşıyıcılığın başka bir bireye aktarılma riskini artırır. Burun ve perine *S. aureus* taşıyıcılarında bakteri yükü fazla olduğundan bakterinin yayılımı riski artmıştır (105).



**Şekil-5:** Toplum genelinde ve *S. aureus* taşıyıcılarında vücudun değişik bölgelerinde taşıyıcılık oranları (105).



### 5.B. *S. aureus* Kolonizasyonun Patogenezi

*S. aureus* burun taşıyıcılarında, burun salgısında bulunan immünglobulin A ve G, lizozim, laktoferrin ve antimikrobiyal peptidlerin salgılanmasında düzensizlik saptanmıştır. *S. aureus*, burun mukozasına teikoik asit bileşikleriyle bağlanır. Bu bağlantıda nazofaringeal mukozadaki müsin önemli yere sahiptir. *S. aureus*'un bütünlüğü bozulmuş deriye, yabancı cisimlere ve endotelial hücrelere adezyonunda ise bakterinin MSCRAMM molekülleri ile konak dokularındaki fibrinojen, fibronektin, laminin, trombospondin, vitronektin, elastin, kemik siyaloproteinleri, kollajen ve laminin yapıları arasındaki ilişki rol oynamaktadır (40).

“Clumping factor” (ClfB) ve *S. aureus* yüzey proteini G (SasG) burun epitel hücrelerine bağlanır (109). ClfB insan sitokeratin tip 10'a, SasG ise deskuame olmuş nazal epitel hücrelerinin bilinmeyen bir ligandına bağlanır (109). Nazal taşıyıcılığı etkileyen başka faktörler de vardır. Bunlar *S. aureus*'un hücre duvarında bulunan lipoteikoik asit ve bazı yüzey proteinleri, viral enfeksiyonlar sırasında burun epiteline aderansın artması, bazı HLA tipleri (DR3 gibi), yaş, ırk, genetik yapı, immünolojik durum, kadınlarda hormonal durum ve hastanede yatış gibi durumlardır (16).

*S. aureus* burun taşıyıcılığını belirleyen çok sayıda neden bildirilmiştir. Konağın bağışıklık sistemi, bakterinin virülans faktörleri ve çevresel risk faktörleri burun taşıyıcılığını etkilemektedir. Özellikle konağın savunma sisteminin taşıyıcılığı belirleyen önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir (105). Değişik etnik gruplarda, beyaz ırkta, erkeklerde ve yaşa göre taşıyıcılığın değişiklik göstermesi bu görüşü desteklemektedir. İnsüline bağımlı ve bağımlı olmayan diyabetes mellitus, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları, kronik karaciğer hastaları, HIV pozitif hastalar, egzema ve psöriais gibi deri hastalıkları olanlar, *S. aureus*'a bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonu geçirenler, obezitesi olanlar, immün yetmezliği olanlar, serebrovasküler olay geçirenlerde yüksek burun taşıyıcılığı oranları bildirilmiştir. Yüksek seviyedeki nazal *S. aureus* taşıyıcılığı cerrahi alan enfeksiyonu gelişimi için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür (16, 110). *S. aureus* yüzeylerde aylarca canlı kalabilir. Bakterinin yüzeylerden buruna taşınması en çok eller aracılığı özellikle burun

kariştırma ile gerçekleşir (111). Daha az sıklıkla olmak üzere *S. aureus* havayolu aracılığı ile buruna ulaşıp kolonizasyona yol açabilir (112).

### **5.C. *S. aureus* Kolonizasyonu Risk Faktörleri**

Değişik alışmalarda *S. aureus* burun taşıyıcılığı için risk faktörleri tanımlanmıştır. Aynı evde yaşayan aile bireylerinden birinde *S. aureus* burun taşıyıcılığı varlığı (113), kalabalık aile yapısı (5 ve üzerinde aile bireyi) (27, 114), futbol gibi deri yaralanmasına yol açabilecek sporlarla uğraşmak (116), ailede sağlık çalışanı varlığı (117) taşıyıcılığı artıran risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Aktif sigara içiciliğinde düşük, pasif sigara içiciliğinde ise yüksek burun taşıyıcılığı oranları bildirilmiştir (27, 118). Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Taşıyıcılığın mevsimler, sıcaklık ve nem ile ilişkisi de gösterilmemiştir (119). MRSA ile kolonize veya enfekte olma riskini artıran faktörler; uzun süreli hastanede yatış, sık antibiyotik kullanımı, yoğun bakım veya yanık ünitesinde yatmak, cerrahi alan enfeksiyonu varlığı, MRSA kolonizasyonu veya enfeksiyonu olan hastalarla bir arada olmak, ailesinde sağlık çalışanı varlığı, obezite, sigara kullanımı ve sigara maruziyeti olarak sayılabilir (6, 14, 16). TK-MRSA'ların önemi tüm dünyada giderek artmaktadır. TK-MRSA enfeksiyonlarının %90 kadarını deri ve yumuşak doku enfeksiyonları oluştururken, kemik ve eklem enfeksiyonları, bakteremi, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi hastalıklar da gelişebilir (120).

## **6. MRSA'nın Tanımlanması ve Sınıflandırılması**

### **6.A. MRSA'nın Tanımlanması**

*S. aureus* için metisilin direnci varlığından sözedebilmek için oksasiline için minimum inhibitör konsantrasyonunun  $\geq 4$  mcg/mL olması gerekir (68). Metisiline veya oksasiline dirençli izolatlar aynı zamanda sefalosporinler (seftobiprol dışında) ve tüm beta-laktam ajanlara karşı dirençlidir (1).

Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarının metisiline dirençli suşlar haline gelmesi *mecA* geninin kazanılması ile oluşmaktadır. *MecA* geni stafilokok kaset kromozomu (SCCmec) denilen hareketli genetik bir eleman tarafından taşınmaktadır. *MecA* geni, penisilin bağlayan proteini, PBP2a'yı,

kodlayarak izolatları metisiline ve  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençli hale getirmektedir (6).

### **6.B. MRSA'nın Sınıflandırılması**

MRSA geleneksel olarak toplum kökenli (TK-MRSA) ve sağlık hizmeti ilişkili (SHİ-MRSA) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (130). Bununla birlikte TK-MRSA ve SHİ-MRSA sınıflaması birbirinden keskin sınırlarla ayrılmamaktadır (1). SHİ-MRSA toplumda yayılabilir (1, 174) veya TK-MRSA, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonun kaynağı olabilir (24, 25, 132, 133). Bazı yazarlar ve "Centers of Disease Control and Prevention" (CDC), SHİ-MRSA'yı başlangıç yerine dayanarak hastane ve toplum başlangıçlı olarak ikiye ayırmıştır (1, 23, 25).

MRSA enfeksiyonlarının sınıflandırmasında bazı kriterler kullanılmaktadır ancak standardize edilmiş bir sınıflandırma yoktur. Sınıflandırma için hastaneye başvurudan sonraki 48 saat sınır olarak kabul edildiği gibi (130, 148), konak risk faktörleri (standardize edilmemiş), antibiyotik duyarlılık durumu (SHİ-MRSA üç ya da daha fazla antibiyotiğe dirençli iken, TK-MRSA iki ve daha az antibiyotiğe dirençli kabul edilir), izolatın SCC<sub>mec</sub> tipi, PVL pozitifliği ve PFGE (pulsed field gel electrophoresis) klonal tipi gibi moleküler özelliği de ayırırda kullanılabilir ancak bu kriterler standardize edilmemiştir (1).

### **6.C. SHİ-MRSA Enfeksiyonları**

CDC tarafından hastane başlangıçlı ve toplum başlangıçlı olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır (148):

**6.C.a. Hastane Başlangıçlı SHİ-MRSA Enfeksiyonu:** CDC'ye göre; aşağıda sıralanan risk faktörlerinden en az birinin varlığı durumunda ve hastaneye kabülden 48 saatten sonra steril bölgeden alınan kültür pozitifliği olan hastalar, hastane başlangıçlı (nozokomiyal) SHİ-MRSA enfeksiyonu olarak tanımlanır. Bu risk faktörleri; hastanın önceden MRSA enfeksiyonu ve kolonizasyonu öyküsünün olması, kalıcı kateteri ya da deriyi geçerek yerleştirilmiş kalıcı bir cihazının olması veya son 1 yıl içinde; hastaneye ya da bakımevine yatış öyküsünün olması, diyaliz veya cerrahi yapılması olarak belirlenmiştir (148).

**6.C.b. Toplum Başlangıçlı SHİ-MRSA Enfeksiyonu:** CDC tarafından, toplumda başlayan (nozokomiyal olmayan) ve en azından yukarıda sözü geçen risk faktörlerinden birinin varlığında gelişen enfeksiyon şeklinde tanımlanmıştır (148). Çocuklarda, altta yatan hastalık nedeniyle sık hastaneye yatış ve sağlık bakımı almak toplum başlangıçlı SHİ-MRSA enfeksiyonu için risk faktörü olarak belirlenmiştir (23-25). Toplum başlangıçlı SHİ-MRSA'ların risk faktörleri ve çocuklarda üreyen MRSA'ların moleküler özellikleri hastane başlangıçlı SHİ-MRSA ile benzerlik göstermektedir (24, 206).

#### **6.C.c Toplum Kökenli MRSA Enfeksiyonları**

TK-MRSA enfeksiyonu ise herhangi bir risk faktörü olmayan hastada toplumda başlayan MRSA enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır (32).

### **7. Mikrobiyolojik Özellikler:**

TK-MRSA ile SHİ-MRSA arasında epidemiyolojik, klinik, antibiyotik duyarlılığı, virülans faktörleri ve PVL, SCC*mec* tipi, PFGE klonal tipi gibi moleküler farklılıklar söz konusudur. Bu farklılıklar sayesinde TK-MRSA ile SHİ-MRSA ayırımı yapılabilmektedir (1). Bununla birlikte TK-MRSA izolatları hastanede görüldüğünde; toplum kaynaklı, sağlık çalışanı kaynaklı, hastane ortamı ya da diğer hastalardan kaynaklı olup olmadığını anlamak ve ayırım yapabilmek için moleküler tekniklerin kullanımı gereklidir ancak bunların pratikte kullanımı zordur (24, 25).

TK-MRSA ve SHİ-MRSA suşlarının genetik farklılığı, TK-MRSA suşlarının topluma yayılmış nozokomiyal suşlardan kaynaklanmadığını düşündürmektedir (180). Bununla birlikte TK-MRSA'nın toplumdaki MSSA suşları ile ilişkili kolonilerinin benzerliği gösterilmiştir (206). Çocuklarda, TK-MSSA enfeksiyonlarından elde edilen izolatlarda, PVL geni ve MRSA USA300 ile USA400 klonal tiplerine benzer PFGE klonal tipi taşıyan MSSA suşları izole edilmiştir (207). ABD'de 2001-2006 arasında bir çocuk hastanesinde izole edilen invazif TK-MSSA izolatlarının ortalama %25'i USA300 klonal tipinde saptanmış, bu süre içinde USA300 klonal tipi oranı başlangıçta %14 iken, daha sonra %35'e yükselmiştir (207). MRSA USA300 ve USA400 klonal tipi

ile ilişkili, PVL geni taşıyan ve PFGE klonal tipi olan MSSA suşlarının *mecA* genini kaybetmiş MRSA suşu ya da MRSA suşlarının atası ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (206).

SHİ-MRSA suşları çoklu ilaç direncine sahip olabilir, *SCCmec* tip II ve III elemanı taşırlar (1). SHİ-MRSA suşları USA100 ya da USA200 klonal tipine sahiptir. TK-MRSA suşlarında görülen *SCCmec* tip IV ise aynı zamanda SHİ-MRSA PFGE klonal tiplerinde görülebilir (208).

TK-MRSA suşlarının çoğunluğu beta-laktam olmayan trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin, klindamisin, tetrasiklin gibi antibiyotiklere duyarlıdır. Bununla birlikte klindamisin, tetrasiklinler, kinolonlar, mupirosin gibi reçete edilen antibiyotiklere direnç giderek artmaktadır (25). Bu nedenle akılcı antibiyotik kullanımı için izole edilen *S. aureus* suşlarına mutlaka antibiyogram yapılmalıdır.

Çoğu TK-MRSA suşu *SCCmec* tip IV ya da V elemanı taşımaktadır. Tip IV ve V elemanları *SCCmec* tip I, II, III elemanlarına göre daha küçük ve hareketlidir (7, 8). Bazı TK-MRSA suşları USA300 ya da USA400 PFGE klonal tipine sahiptir (12). Bazı TK-MRSA suşlarının taşıdığı *lukS-PV* ve *lukF-PV* genleri ise Panton-Valentine Leukocidin (PVL) adlı toksini kodlamaktadır. Ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, nekrotizan pnömoni ve hematogen osteomyelitin patogenezinde, lökositleri parçalayan PVL isimli ekzotoksinin etkisi gösterilmiştir (13).

Toplum başlangıçlı SHİ-MRSA enfeksiyonlarına yol açan MRSA suşları TK-MRSA ve SHİ-MRSA suşları ile ortak özellikler göstermektedir (24, 25). Toplum başlangıçlı SHİ-MRSA suşlarının çoğu *SCCmec* tip IV taşımaktadır, bu durum TK-MRSA suşlarının hastanede endemik olduğunu düşündürmektedir (24, 25). MRSA enfeksiyonu düşünüldüğünde ampirik tedavi seçiminde toplum başlangıçlı SHİ-MRSA ile TK-MRSA ayırımı önem taşımaktadır. Bir olgu serisinde toplum başlangıçlı SHİ-MRSA suşları, TK-MRSA suşlarına göre; çok çeşitli PFGE klonal tipi farklılığı göstermekte, PVL genini daha az taşımakta ve 3 veya daha fazla antibiyotik grubuna direnç göstermektedir (24). TK-MRSA ile SHİ-MRSA arasındaki farklılıklar Tablo 2'de gösterilmektedir.

## 8. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

MRSA özellikle sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların sık bir kaynağı iken son yıllarda MRSA'ya bağlı toplum kökenli enfeksiyonların sıklığında artış saptanmıştır (1, 2).

### 8.A. SHİ-MRSA Enfeksiyonu

Hastaneye yatırılan hastalarda SHİ-MRSA prevalansı coğrafi farklılık göstermektedir. ABD, Japonya, Güney Avrupa'da (İspanya, İtalya, Fransa'da >%30) yüksek saptanırken, İsviçre ve İskandinav ülkelerinde (<%1) çok düşük saptanmaktadır (6, 94, 156).

**Tablo-2:** TK-MRSA ile SHİ-MRSA'nın. klinik ve moleküler farklılıkları.

	<b>TK-MRSA</b>	<b>SHİ-MRSA</b>
<b>SCCmec tipi</b>	IV, V	I, II, III
<b>Klasik risk faktörleri</b>	yok	var
<b>Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları</b>	sık	nadir
<b>Pnömoni</b>	nadir	daha sık
<b>Çocuklarda nekrotizan pnömoni</b>	daha sık	nadir
<b>Bakteremi</b>	-	+
<b>Çoklu antibiyotik direnci</b>	-	+
<b>PVL sıklığı</b>	fazla	az
<b>Yaşlılarda enfeksiyon</b>	daha sık	nadir
<b>Gençlerde enfeksiyon</b>	nadir	daha sık
<b>Klonal tip</b>	USA300 ve 400	USA100 ve 200

ABD'de hastaneden izole edilen *S. aureus* izolatlarının yaklaşık %60'ı MRSA'dan oluşmaktadır (66, 94). ABD'de MRSA ile oluşan KAE'leri 1994'den 2004'e kadar geçen sürede %27'den %54'e yükselmiştir (148). Bununla birlikte invazif nozokomiyal MRSA enfeksiyonları 1 yaş altı çocuklarda nadiren görülmüştür. Tek bir çocuk hastanesinde yapılan, 1990-2003 yıllarını kapsayan 14 yıllık bir çalışmada yıllık nozokomiyal MRSA enfeksiyonu olgu sayısı 1-8 arasında saptanmıştır. Bu çalışmada 2003 yılında 467 MRSA ol-

gusunun sadece %2'si nozokomiyal etken olarak saptanmıştır (23). MRSA'ya bağlı invazif nozokomiyal enfeksiyonlar sıklıkla 1 yaş altındaki çocuklarda gelişmektedir. ABD'de 2004-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada, hastaneye yatanlarda insidans 1 yaş altında 14.7/100.000, 1 yaş üstünde ise  $\leq$  1/100.000 oranında bildirilmiştir (148).

Nozokomiyal MRSA enfeksiyonları risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (6, 206).

1. Hastaneye başvuru anında invazif alet varlığı
2. MRSA enfeksiyonu ya da kolonizasyonu öyküsü
3. Cerrahi, diyaliz, hastaneye yatış, son 12 ay içinde sağlık bakımını alma öyküsünün varlığı
4. Uzun süreli hastanede yatış (> 14 gün)
5. Cerrahi ya da yara yeri enfeksiyonu
6. Yanık ya da yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü
7. Endotrakeal tüp, trakeostomi varlığı, nazogastrik tüp varlığı,
8. Parenteral beslenme, enteral beslenme
9. MRSA enfeksiyonu ya da kolonizasyonu olanlarda yakın temas

#### **8.B. TK-MRSA Enfeksiyonu:**

TK-MRSA enfeksiyonlarının prevalansı coğrafi değişiklikler göstermektedir (32). Bununla birlikte tek merkezli yapılan çalışmalarda TK-MRSA enfeksiyonlarının prevalansının arttığı gösterilmiştir. Artan sayıdaki toplum kökenli *S. aureus* enfeksiyonlarının MRSA, MRSA'ların ise TK-MRSA olduğu gösterilmiştir (23-25, 32). ABD'de 40 farklı çocuk hastanesinde 2002-2007 yılları arasında; *S. aureus* enfeksiyonu nedeniyle yatırılan 57.974 çocuğun %51'inde MRSA saptanmıştır. MRSA enfeksiyonu insidansı 2002'de 6.7/1000 başvuru iken, 2007'de 21.1/1000 başvuruya çıkmıştır. MSSA insidansı ise aynı kalmıştır (14.1 olgu /1000 hasta güne karşılık 14.7 olgu /1000 hasta günü). Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ise *S. aureus* enfeksiyonlarının %61'ini oluşturmuştur (209).

TK-MRSA toplumda salgınlara yol açabilir. Toplum kaynaklı deri ve yumuşak doku enfeksiyonu salgınları yerliler ve aborjinlerde (180), spor takımlarında (116), kreşlerde (152, 174), askeri personelde, homoseksüellerde,

mahkum ve gardiyanlarda (105, 122) bildirilmiştir. TK-MRSA salgınları analiz edildiğinde düşük tahmin değerli risk faktörleri saptanmıştır (1, 6). Deri travması, kalabalık yaşam, sık deri teması, havlu, spor eşyaları, traş takımlarının ortak kullanılması, kişisel hijyene dikkat edilmemesi, sağlık hizmetlerine ulaşımında zorluk, sık antibiyotik kullanımı bu düşük tahmin değerli risk faktörleri arasında sayılabilir.

### **8.C. Toplum Başlangıçlı SHİ-MRSA Enfeksiyonu:**

Risk faktörleri tam olarak belirlenmemiştir. Ancak literatürde belirtilmiş risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (6, 23-25).

1. İnvazif alet varlığı
2. MRSA enfeksiyonu ya da kolonizasyonu öyküsü
3. Cerrahi, diyaliz, hastaneye yatış, son 12 ay içinde sağlık bakımı alma öyküsünün varlığı
4. Kronik hastalık varlığı ( daha çok astım veya egzema dışında)
5. Son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı
6. Tekrarlayan otitis media nedeniyle timpanostomi tüpü varlığı
7. Kreşe devam etme
8. 2 yaş altında olma
9. Risk faktörü olan bir kişi ile aynı evde yaşama

### **9. Bulaşma**

MRSA bulaşması kolonize olmuş kişiden ya da yüzeylerden temas yolu ile gerçekleşmektedir. Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması MRSA bulaşmasını engelleyebilir. Hastalar, sağlık çalışanları ve çevre MRSA'nın 3 ana bulaşma kaynağını oluşturmaktadır (14, 16). MRSA ile kolonize bireyler, MRSA bulaşmasında rol oynar. Hastaneye yatanlarda, sağlık çalışanlarında ve sağlıklı bireylerde MRSA deri ve burunda kolonize olabilir (17, 94). *S. aureus* ile kolonizasyon, kolonizasyon sonrası olabilecek enfeksiyon için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (20). Bir çalışmada hastaneye yatırılan 758 hastanın başvurusunda %3 hastada MRSA kolonizasyonu saptanmıştır. Bu çalışmada, hastanede yatıştan sonra MRSA %3 oranında edinilirken, kolonize



olmayan grupta bir yıl içinde MRSA enfeksiyonu %19 ve kolonize olan grupta ise MRSA enfeksiyonu 1 yıl içinde %25 oranında görülmüştür (210).

Kolonizasyon kirli yara ile temas ya da enfekte hastanın giysilerinin giyilmesi, kolonize olmuş bireyin cildine temas, kirli yüzeylere temas veya kronik burun taşıyıcılarının damlacıkları yoluyla gerçekleşebilir (14, 16, 18). Burun taşıyıcıları üst solunum yolu enfeksiyonu ya da sinüzit sırasında, dermatitli sağlık çalışanları da MRSA ile kolonize ya da enfekte ise bulaşmaya neden olabilir (16).

Burun delikleri MRSA kolonizasyonunun en sık görüldüğü vücut bölgesidir (105). MRSA kolonizasyon süresi birkaç gün, birkaç hafta ya da yıllarca sürebilmektedir (116). Bir çalışmada hastaneye tekrar başvurması gereken hastalarda kolonizasyon süresi ortalama 40 ay saptanmıştır (131). Burada kolonizasyonu olan hastaların %30'una varan oranlarda, el, aksilla, perine ve göbeğinde de MRSA kolonizasyonu saptanmaktadır (116). Diğer potansiyel kolonizasyon yerleri cerrahi yaralar, dekübitis ülserleri, genitoüriner bölge, balgam, dışkı, boğaz ve intravasküler kateterdir. Bir çalışmada boğaz, burundan sonra ikinci en sık kolonizasyon bölgesi olarak saptanmıştır (157). ABD'de yapılan çalışmalarda 1-19 yaş arasında MRSA'nın burunda kolonizasyon oranı 2002'den 2004'e %0.6'dan %1.3'e yükselmiştir. Bu çalışmada 1-5 yaş grubuna göre 5 yaş üstünde kolonizasyon oranlarında artış da saptanmıştır (165). MRSA'nın burun kolonizasyon oranları topluma ve zamana göre değişiklik göstermektedir. ABD'de 2004'te sağlam çocuk muayenesi için başvuranlarda yaklaşık %10 (165), yine ABD'de çocuk hastanesine başvuranlarda %22 (167), İsviçre'de hastaneye yatan çocuklarda (155) ve Almanya'da okul çocuklarında <%1 saptanmıştır (157). ABD'de 2005-2006'da, büyük bir şehirde yapılan çok merkezli çalışmada, acile ve düzenli sağlık kontrollerine başvuran çocuklarda MRSA kolonizasyonu %0-9 arasında saptanmıştır (28). Konjuge pnömokok aşısı yapılan çocuklarda aşısındaki pnömokok tipleri ile *S. aureus*'un yarışmasına bağlı olarak *S. aureus* kolonizasyonu artmaktadır (27). *S. aureus* nazal kolonizasyon oranlarının artışı son 3 ayda amoksisilin klavunat kullanımı ile de ilişkilendirilmiştir (189).

MRSA kirli yüzeyler yoluyla yayılabilmektedir. Sağlık çalışanları elleri ve eldivenleri yoluyla kirli yüzeylere dokunarak bulaşmaya sebep olabilir (136). Turnikeler, stetoskop ya da manşonlar yoluyla MRSA yayılımı gerçekleşebilir (136). Toplumda havlu, tıraş bıçağı, sauna, spor malzemelerinin ortak kullanımı ile MRSA yayılımı gerçekleşmektedir (6, 16, 209).

## **10. TK-MRSA Enfeksiyonları ile *S. aureus* Burun Taşıyıcılığı Arasındaki İlişki**

TK-MRSA burun taşıyıcılığı ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının (impetigo, furonküloz, hordoleum gibi) arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çocuklarda bildirilen değişik olgu serilerinde, TK-MRSA, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının %96'sına kadar olan bir bölümünde etken olarak gösterilmiştir (11, 23, 25). Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları geçirenlerin %80'i (%42-100) burunda TK-MRSA taşıyıcısı iken, deri lezyonundan izole edilen suşların %65'i (%29-88) ile burundaki MRSA arasında moleküler benzerlik gösterilmiştir (105). TK-MRSA, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları kadar olmasa da artan sıklıkta invazif hastalığa da yol açmaktadır (25, 148, 199). İnvazif hastalık deri ve yumuşak doku enfeksiyonu sonrası olabileceği gibi herhangi bir hastalık olmadan da gerçekleşebilir (206). Akut hematojen osteomyelit çocuklarda TK-MRSA'nın yaptığı en sık invazif hastalıktır (11). Erişkinlerde geriye dönük yapılan kohort ve olgu kontrol çalışmalarında ileri yaş, erkek cinsiyet, alkolizm, kanser, akciğer hastalığı, diyabet ve böbrek yetmezliği hastaneye başvurmayı gerektiren TK-MRSA enfeksiyonları için risk faktörü olarak gösterilmiştir.(105, 121, 122). Safdar ve ark. (19) 1991-2006 yılları arasında 10 çalışmayı içine alan 1170 hastalık metaanalizinde, burunda MRSA taşıyıcılığının enfeksiyon geliştirme riskini MSSA taşıyıcılığına göre 4 kat artırdığını saptanmıştır. Bu aradaki fark, ağır hastalığı olan hastalarda MRSA kolonizasyonunun MSSA kolonizasyonuna göre yüksek olmasına bağlanmıştır (19).

TK-MRSA enfeksiyonlarının sıklığının artmasına rağmen risk faktörü olmayan sağlıklı bireylerde taşıyıcılık oranları düşük ( $\leq$ %0.24) seyretmektedir

(32). SHİ-MRSA ile kolonize olan bireylerin çoğunda ise altta yatan bir hastalık vardır ya da bu risk faktörünü taşıyan kişilerle yakın temas söz konusudur. SHİ-MRSA ile kolonize olan ya da enfekte olan bireylerin taburculuk sonrası yakın temas ettiği kişilere MRSA bulaştırdığı gösterilmiştir (123, 124). Ellis ve ark. askerlerde TK-MRSA taşıyıcılığı ve sonrasında enfeksiyon gelişim riskini araştırmıştır. Burunda MRSA taşıyıcılığı saptanan askerlerde, selülit ve abse gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonu gelişme riskini, kolonize olmayanlara göre 3.1 kat daha fazla saptamıştır (211). Kazakova ve ark. toplum başlangıçlı MRSA deri enfeksiyonu geçiren profesyonel futbolcular üzerinde geriye dönük yaptıkları çalışmada, burun ve çevre sürüntü kültürlerinde hiç MRSA üremezken, %42 oranında burunda MSSA taşıyıcılığı saptamıştır (212). TK-MRSA burun kolonizasyonu ve kolonizasyonun enfeksiyon riski hakkında patofizyolojik, epidemiyolojik verilere sahip olmak için toplum kaynaklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **11. SHİ-MRSA Enfeksiyonları ile *S. aureus* Burun Taşıyıcılığı Arasındaki İlişki**

Sağlık hizmeti ilişkili *S. aureus* enfeksiyonlarının çoğu, hastaneye başvuran hastaların %80'inden fazlasında, başvurudan önce deri ya da mukozasına kolonize olmuş *S. aureus* tarafından oluşturulur (20). Önceden MRSA kolonizasyonu olan hastaların hastaneye yatırıldıktan sonra %30-60'ında MRSA'ya bağlı enfeksiyon gelişmiştir (1). Yapılan çalışmalarda burunda *S. aureus* taşıyanların %10'ununda birden fazla genotipte bakteri saptanmıştır (20,21,125). Toplumda burunda genel *S. aureus* (MRSA ve MSSA) taşıyıcılık oranı %30-50 arasında değişirken, özellikle sağlık personelinde daha yüksek oranlar saptanmıştır (127). Yapılan çalışmalarda, *S. aureus* ile kolonizasyon riski hekimler için %50, hemşireler için %70, hasta bakıcılar için %90 olarak saptanmıştır (126). Sağlık personelinde burunda MRSA taşıyıcılığı oranı ise, toplumdaki bireylerden yüksektir. Hastane çalışanlarında burunda MRSA taşıyıcılığı oranı %2-6 arasında bildirilmiştir (127). Toplumdaki nazal MRSA taşıyıcılığı ise %0-3 arasında bildirilmektedir (1). MRSA taşıyıcı-

lık riski aynı hastanede değişik hasta gruplarında farklı oranda olabilir. MRSA'nın epidemik ya da endemik olduğu bölgelerde eğitim hastaneleri ve bakımevlerinde MRSA için genel taşıyıcılık oranı ise %0.4-40 oranında bildirilmektedir (127).

Birçok hastanede endemik hale gelmiş olan MRSA için kaynak genelde kolonize veya enfekte olan hasta ya da sağlık çalışanları olmaktadır. MRSA'nın yerler, lavabolar, çalışma alanları gibi ortamdaki; turnike, tansiyon aleti gibi araç gereçten izole edilebildiği gösterilmiş olmakla birlikte bunların mikroorganizmanın yayılması için kaynak olması olasılığı düşüktür (136). Ancak pansuman malzemesi gibi malzemelerin ve yanık ünitesi gibi riskli bölümlerde duş, sedye gibi malzemelerin salgın kaynağı olabildiği bildirilmektedir (43).

ABD'de yapılan çalışmalarda 1-19 yaş arasında MRSA'nın burunda kolonizasyon oranı 2002'den 2004'e %0.6'dan %1.3'e yükselmiştir (165). Hastane kaynaklı MRSA taşıyıcılığında antibiyotik kullanımı, hastanede uzamış yatış, cerrahi öyküsü, yoğun bakım ünitesinde yatış, bakım evinde kalmak, MRSA ile kolonize ya da enfekte kişi ile temas risk faktörü olarak gösterilmiştir (128,129).

## **12. Toplum Kökenli *S. aureus* Enfeksiyonların Ampirik Tedavisi**

Tüm dünyada SHİ-MRSA ve TK-MRSA enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmaktadır (1). TK-MRSA'nın neden olduğu enfeksiyonların toplumda görülen MSSA enfeksiyonlarından klinik olarak ayırımını yapmak mümkün değildir (199). Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, özellikle fronkül, karbonkül ve abse en sık görülen enfeksiyonlardır. MRSA daha az sıklıkta nekrotizan pnömoni, ampiyem, pyomiyozit ve osteomyelit, sepsis, purpura fulminans gibi ciddi ve invazif enfeksiyonlara da yol açabilir (199). Günümüzde toplum kökenli *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla birinci kuşak sefalosporinler ve semisentetik penisilinler gibi  $\beta$ -laktamaza dirençli  $\beta$ -laktam antibiyotikler sıklıkla kullanılmaktadır (59). Klinisyenler ampirik tedavi seçeneğini değerlendirmeden önce enfeksiyonun yeri, hastada MRSA enfeksiyonu için

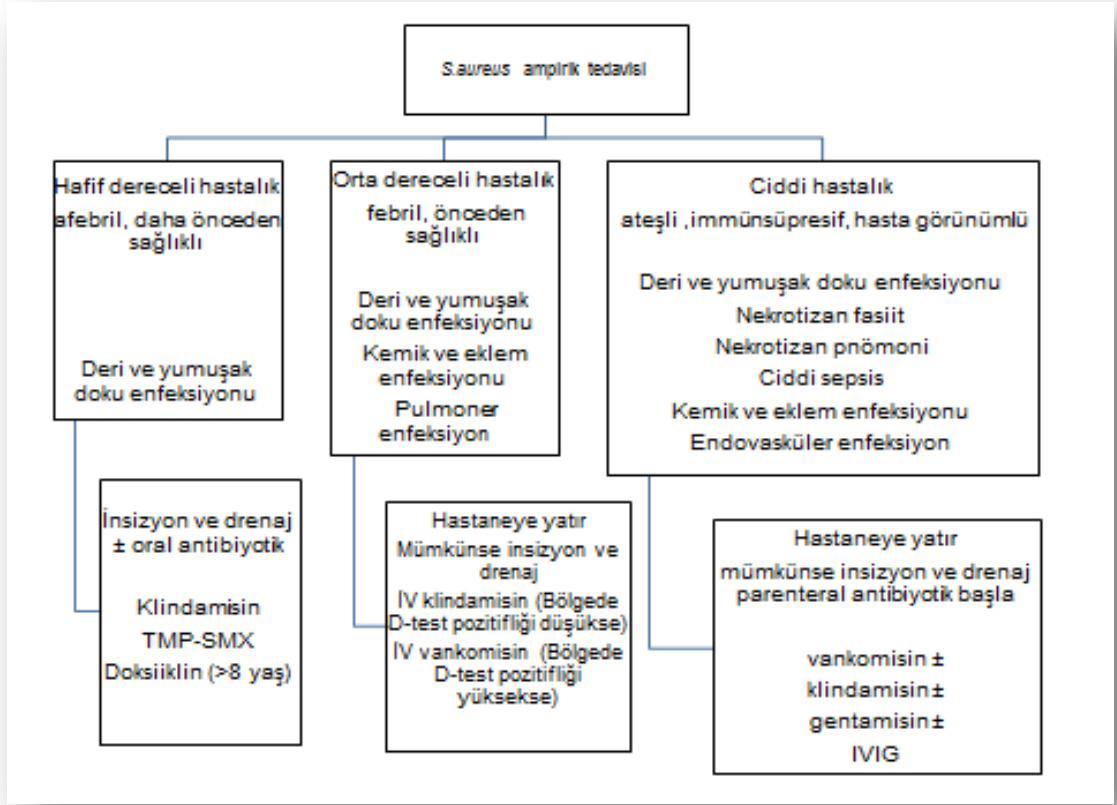
risk faktörü olup olmadığı ya da önceden MRSA enfeksiyonu öyküsü olup olmadığı, buldukları bölgedeki toplumun MRSA sıklığı ve toplumdaki MRSA'nın antibiyotik direnç durumu hakkında bilgi sahibi olmalıdır (6).

Çocuklarda TK-MRSA'ya bağlı selülit ve abse gibi lokalize enfeksiyonlarının tedavisinde, hastanın klinik durumu iyi ise ayaktan tedavide klindamisin kullanılabilir. İndüklenebilir klindamisin direncinin toplumda yüksek (> %10) olduğu durumlarda ise TMP-SMX (trimetoprim-sülfametoksazol), doksisiklin, rifampisin, siprofloksasin gibi seçenekler değerlendirilmelidir. MRSA'larda indüklenebilir klindamisin direncinin oranının saptanabilmesi için elde edilen klinik izolatlara mutlaka D-test yapılmalıdır. Böylece ampirik tedavi seçenekleri daha iyi saptanabilir (23, 83, 167). Antibiyotik tedavisine başlamadan önce absenin insizyonu ve drenajı yapılmalı, alınan örneğin kültürü yapılmalıdır. Abse varlığında tedavinin temeli insizyon ve drenajdır (6).

Çocuklarda *S. aureus*'a bağlı hayatı tehdit eden enfeksiyonların ampirik tedavisi toplumdaki MRSA prevalansına ve hastanın SHİ-MRSA enfeksiyonu için risk faktörü taşıyıp taşımadığına bağlıdır. Bu risk faktörleri hastanede yatış öyküsü, cerrahi öyküsü, diyaliz, son bir yıl içinde bakım evinde kalmak, hastaneye sık başvuru öyküsü, intravasküler kateter ya da trakeal tüp varlığı, MRSA kolonizasyonu ya da enfeksiyonu öyküsü olarak belirlenmiştir (134). Nekrotizan fasiit, pnömoni, osteomyelit ve diğer hayatı tehdit eden enfeksiyonların varlığında antibiyotik duyarlılık sonuçları çıkıncaya dek vankomisin tedavisi başlanılmalıdır. Alternatif olarak linezolid, kinipristindalfopristin ve daptomisin kullanılabilir (11, 61).

"Infectious Diseases Society of America" (IDSA) Şubat 2011'de yayınladığı TK-MRSA enfeksiyonlarının tedavisi kılavuzunda çocuklar için de tedavi önerilerinde bulunmuştur. Bu önerilere göre impetigo gibi yüzeysel deri enfeksiyonu olan çocuklarda topikal %2'lik mupirosin tedavisi yeterli görülmüştür. Hastaneye yatması gereken hastalarda ise indüklenebilir klindamisin direncinin %10'dan fazla olduğu bölgelerde ampirik tedavide vankomisin ya da alternatif olarak linezolid önerilere girmiştir (134). Hastaneye yatırılması gereken orta ve ağır şiddetteki hastalarda vankomisin altın standart gibi görünse de tedavide başarısızlığa yol açan VISA ve VRSA suşları bildirilmekte-

dir (49). VISA ve VRSA'daki orta derecedeki direnç düzeyi standart laboratuvar yöntemleri ile saptanamadığından sıklığın bildirildiğinden yüksek olduğu düşünülmektedir (74). Şekil-6'da toplum kaynaklı *S. aureus* enfeksiyonlarının ampirik tedavi şeması görülmektedir.



**Şekil-6:** Toplum kökenli *S. aureus* enfeksiyonlarının hastalığın şiddetine göre tedavi şeması (59).

### 13. Korunma ve Kontrol Önlemleri

MRSA kontrol ve korunma önlemleri kolonizasyonun önlenmesi ve etkenin hastalar arasında taşınmasının engellenmesini amaçlamalıdır.

#### 13.A. Hastanede Korunma ve Kontrol Önlemleri

Sağlık hizmeti ilişkili MRSA en sık sağlık çalışanlarının elleri aracılığı ile bulaşır, bu nedenle MRSA yayılımının önlenmesi için el yıkama önlemlerinin uygulanması gerekmektedir (136). Hastane çapında el yıkama eğitimleri-

nin yapılması ile el yıkama oranının arttığı, MRSA yayılımının ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların azaldığı gösterilmiştir (128).

Hastanede MRSA enfeksiyonu olan hastalarda uygulanacak korunma önlemleri kılavuzlar eşliğinde aşağıda sıralanmıştır (136, 204):

1. Hasta tek kişilik bir odada ya da MRSA enfeksiyonu olan diğer hastalarla birlikte yatırılmalıdır.

2. Hasta odasına girildiğinde steril olmayan eldiven giyilmeli, odadan ayrılırken eldivenler hastanın odasında çıkarılıp, tıbbi atığa atılmalıdır.

3. Hastanın odasından ayrılırken eller antimikrobiyal sabunla ya da alkol bazlı antiseptik ajanla yıkanmalıdır.

4. Hastaya ve odadaki yüzeylere temas edilecekse ya da yaranın üzeri kapalı pansuman yapılmamışsa uzun kollu, uzun boy, önü kapalı önlük giyilmelidir.

5. Hastanın MRSA burun taşıyıcılığı varsa sağlık personeli maske takabilir. Bu durum taşıyıcılığı önleyebilir.

6. Eldiveni ve önlüğü çıkardıktan sonra eller alkol bazlı antiseptikler ile temizlenebilir. Ancak elde gözle görülen kan ve diğer salgılar varsa su ve sabunla el yıkanmalıdır.

7. Ancak gerekli olduğunda hasta odadan çıkarılmalıdır.

8. Mümkünse stetoskop, tansiyon aleti gibi tıbbi aletler sadece o hasta ya da kohortlanmış hastalar için kullanılmalıdır.

9. MRSA kolonizasyonu ve enfeksiyonu için yüksek risk taşıyan hastalarda burundan ve açık yaralarda izlem kültürleri alınabilir. Bu yöntem ile hastane içinde MRSA kolonizasyonu olan hastalarda temas izolasyonu önlemi alınarak hastane içi yayılım engellenebilmektedir.

Hastane koşullarında başlıca korunma önlemleri; kolonize hastaların kohortlanması, standart ve temas izolasyonu önlemlerinin alınması, süreyans çalışmalarının yapılması, akılcı antibiyotik kullanımı, kolonize hastaların tedavisi ve el yıkamadan oluşmaktadır. Yara yerinde MRSA kolonizasyonu veya enfeksiyonu olan, üriner sistemde MRSA enfeksiyonu olan veya sekresyonları kontrol edilemeyen trakeostomili hastalar mutlaka temas izolasyonuna alınmalıdır (43). Diğer korunma önlemleri ise düzenli yara bakımı, kirli

bölgelerin düzenli dezenfeksiyonu, tıbbi atıkların uygun bir şekilde toplanması ve atılması gibi önlemleri içermektedir.

Sağlık çalışanlarından hastalara MRSA bulaşması önemli bir problemdir. Yapılan bir metaanalizde sağlık çalışanlarının yaklaşık, %4.6' sının MRSA ile kolonize olduğu, bunların ise yaklaşık %5.1'inde klinik olarak hastalık geliştiği bilinmektedir (127). Bu metaanalizde sağlık çalışanında kronik deri hastalığı varlığı, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmaması ve MRSA'nın endemik olduğu bölgelerde çalışmak, MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Sağlık çalışanlarında MRSA taşıyıcılığı toplumda olduğu gibi üçe ayrılır: taşıyıcı olmayanlar; aynı suş ile uzun süre kolonize olan sürekli taşıyıcılar; ve kısa süreli değişik suşlarla kolonize olan aralıklı (geçici) taşıyıcılar. Geçici taşıyıcılardaki bakteri yükü sürekli taşıyıcılardan daha düşük saptanmıştır (106). Sağlık çalışanlarından hastalara MRSA bulaşması önemli bir sorundur. Sık görülen bulaşma yolu ana kaynak olarak doğrudan MRSA taşıyıcısı sağlık personelinden hastaya değildir. Hastadan hastaya MRSA bulaşmasında sağlık personeli daha çok vektör olarak tanımlanmıştır (198). Bu nedenle MRSA taşıyıcısı sağlık çalışanlarının mutlaka tedavi edilmesi gerekmektedir (127).

### **13.B.Toplumda Korunma ve Kontrol Önlemleri**

Toplum kökenli MRSA enfeksiyonları, taşıyıcı bireylerde sık tekrarlayabilir, özellikle aile içinde ve kreşe giden çocuklarda kişiden kişiye yayılabilir. (174). TK-MRSA enfeksiyonlarının son yıllarda artmasından dolayı bu enfeksiyonların kontrolü ve korunma önlemleri sorununu da beraberinde getirmiştir. 2006 yılında CDC, TK-MRSA'ya bağlı toplumda ve hastanede çıkan sorunları çözmek için öneriler yayınlamıştır (199).

Toplumda, aynı ortamda yaşayan kişilere bulaşmanın engellenmesi için tırnakların kesilmesi ve temiz tutulması, iç çamaşırı ve pijamaların günlük değiştirilmesi, havlu, çarşaf ve elbiselerin kaynamış sıcak suda günlük yıkanması, havlu, diş fırçası, tıraş makinesi, üniforma gibi kişisel eşyaların ortak kullanılmaması, antimikrobiyal sabunların kullanılması, yara yerinin pansumanı ve kapatılması; burun deliklerine mupirosin uygulanması önerilmek-



tedir. Yara yeri kapatılmıyorsa hastalar kreş, spor ve yakın temas gerektiren tüm işlerden, yara iyileşmesi gerçekleşinceye kadar sakınmalıdır. (134, 199).

MRSA enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların, kontrol ve korunma önlemlerinden yukarıda bahsedilmişti. TK-MRSA ile kolonize olup enfeksiyon bulgusu olmayan taşıyıcı çocukların hastaneye ve özel bakım merkezlerine yatırıldıklarında izolasyon önlemlerinin alınıp alınmayacağı konusu tartışmalıdır (200). Asemptomatik MRSA kolonizasyonu olan taşıyıcıların hastaneye yatması durumunda izolasyon önlemlerinin alınmasının hastane içinde MRSA yayılımını engelleyebileceği gösterilmiştir (201) ancak bu çalışmanın yetersizliği nedeniyle sonuçlar korunma önerileri arasına eklenmemiştir (202).

### **13.C. Taşıyıcılığın Ortadan Kaldırılması**

MRSA taşıyıcılığının ortadan kaldırılması MRSA yayılımının önlenmesinde uygulanan korunma önlemlerinden biridir. Sistemik bir incelemede, MRSA kolonizasyonunun ortadan kaldırılması için kullanılan topikal ya da sistemik antimikrobiyal tedavinin yararının tartışmalı olduğu gösterilmiştir (137).

Taşıyıcılığın ortadan kaldırılması özellikle salgın kontrolünde ve tekrarlayan enfeksiyonlarda önem taşımaktadır. Çoğunlukla bir hafta boyunca günlük klorheksidinli sabunlarla banyo ve intranazal mupirosin kullanımı önerilmektedir. Mupirosin merhemini, günde iki ya da üç kez 3-5 gün anterior burun deliğine sürülmesinin yeterli olacağı gösterilmiştir. Tedavi sonrası hastanın mutlaka kontrol kültürü alınması gerekmektedir (16). Bazı özel durumlarda rifampisin ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi sistemik antibiyotik tedavisi de önerilmektedir (137). Mutlaka kontrol burun sürüntü kültürleri alınarak kullanılan antibiyotiğe karşı direnç durumu belirlenmelidir (135). Klorheksidin ile yıkanmanın MSSA kolonizasyonu azalttığı fakat MRSA'ya daha az etkili olduğu gösterilmiştir (138, 139). İntranazal mupirosin uygulamasının en azından MSSA kolonizasyonunu ve sonrasında diğer vücut bölgelerinde kolonizasyonu azalttığı gösterilmiştir. 5 günlük mupirosin uygulanmasının nazal kolonizasyonu kısa sürede azalttığı gösterilmesine rağmen yaklaşık olguların yarısında birkaç ay sonra tekrar kolonizasyon ortaya çıkmıştır (135). Mupiro-

sin direnci hakkındaki kuşkular, bu ilacın rutin kullanımının önerilmesini engellemektedir. Dekolonizasyon için %0.5 neomisin ve %0.1 klorheksidin kombinasyonu, klorheksidin kremi, basitrasin ya da povidon iyodin pomadı uygulaması gibi alternatifler önerilmektedir (140).

Burunda MRSA kolonizasyonu olan kişiler genellikle deride aksilla, inguinal bölge gibi vücudun değişik bölgelerinde MRSA kolonizasyonuna sahiptir (105). Bazı yazarlar tarafından kolonizasyonu olan kişilerin klorheksidin ya da seyreltilmiş çamaşır suları ile banyo edilmesini önermektedir (199). Bu yöntemler mantıklı görülse bile MRSA yayılımını ne kadar kontrol edebileceği tartışmalıdır (203).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Çalışma grubu

Bu çalışma Bursa ili Nilüfer, Osmangazi, Yıldırım ilçelerine bağlı ilköğretim okullarında ve Uludağ Üniversitesi kreşine devam eden sağlıklı çocuklarda gerçekleştirildi. Araştırma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuruldu. 11 Ocak 2011 tarih ve 2011-2/3 karar numarası ile etik kurul onayı alındı (Ek-2). Okullarda çalışma yapabilmek amacı ile Bursa İl Millî Eğitim Müdürlüğü'ne etik kurul onayı ile başvuruldu. İl Millî Eğitim Müdürlüğü'nden alınan 15 Şubat 2011 tarihli 6968 sayılı karar yazısı (Ek-3) ile okul müdürlüklerine başvuruldu ve çalışma için gerekli izinler alındı. Çalışmaya Osmangazi ilçesi; Ayten Bozkaya İlköğretim Okulu, Şükrü Şenkaya İlköğretim Okulu, Panayır İlköğretim Okulu, Yıldırım ilçesi; Akıncı Türk İhsan Dikmen İlköğretim Okulu, Yunus Emre İlköğretim Okulu, Nilüfer ilçesi; Emir-Koop İlköğretim okulu ve Uludağ Üniversitesi kreşine devam eden 2-16 yaş arası 1004 çocuk dahil edildi.

Araştırma okulların yarıyıl tatili bitiminden 50 gün sonra ve ilkbahar mevsiminde, 29 Mart 2011 ile 25 Nisan 2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde okul müdürleri ve öğretmenler ile görüşülerek çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı. Her yaş grubundan eşit sayıda örneklem alınması planlanarak öğretmenlere eşit sayıda onam ve anket formu dağıtıldı (Ek-4). Öğretmenler tarafından yapılan toplantılarda öğrenciler ve veliler çalışma hakkında bilgilendirildi. Onam formunda belirtilen telefon numaraları ile tarafımıza soru soran velilere telefonla ayrıca bilgi verildi. Gönüllülük esasına dayalı bu çalışmada, öğrencilere dağıtılan 2000 adet formdan onamı alınmış ve anket formu tam olarak doldurulmuş 1004 çocuk çalışmaya dahil edildi.

### 2. Hastaların Verilerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı çocukların velilerine sosyodemografik

verilerinin ve risk faktörlerinin sorgulandığı bir anket formu verildi. Bu formdaki sorular ile taşıyıcılık ve risk faktörleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı. Hazırlanan anket formunda yaş, cinsiyet, son bir yıl içindeki hastaneye yatış öyküsü, son altı ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü, son bir yıl içinde ameliyat olma öyküsü, altta yatan hastalık varlığı, evde sağlık çalışanı varlığı, evde yaşayan toplam kişi sayısı, evcil hayvan besleyip beslemediği, herhangi bir spor takımında düzenli spor yapıp yapmadığı, son altı ay içinde kreş ya da anaokuluna devam etme öyküsü, ailenin aylık geliri, sosyal güvencesi olup olmadığı ve sosyal güvencesinin türü, evde yaşayan kişilerin herhangi bir hastalığı olup olmadığı sorgulandı.

Son bir yıl içinde hastaneye yatış öyküsü: Çocukların çalışmaya katıldıkları tarihten önceki bir sene içinde hastaneye yatış öyküsü sorgulandı. Yatış öyküsünün olması yatış öyküsü var olarak kabul edildi.

Son altı ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü: Çocukların çalışmaya katıldıkları tarihten önceki altı ay içinde antibiyotik kullanıp kullanmadıkları soruldu. Antibiyotik kullananlar antibiyotik kullanma öyküsü var olarak kabul edildi.

Son bir yıl içinde ameliyat olma öyküsü: Çalışmaya katıldıkları tarihten önceki bir yıl içinde ameliyat geçirenler ameliyat olma öyküsü var olarak kabul edildi.

Altta yatan hastalık varlığı: Velilere çocukların herhangi bir hastalığının olup olmadığı ve varsa hastalığın adı (kalp, böbrek, akciğer, karaciğer, şeker hastalığı vb.) soruldu. Herhangi bir hastalığı olanların altta yatan hastalığının var olduğu kabul edildi.

Ailede sağlık çalışanı varlığı: Aynı evde yaşayan aile bireylerinin herhangi birinin sağlık çalışanı olup olmadığı soruldu. En az bir sağlık çalışanının aile bireyleri arasında olması durumunda evde sağlık çalışanı var olarak kabul edildi.

Evde yaşayan toplam kişi sayısı: Aynı evde yaşayan toplam kişi sayısı sorgulandı. Aynı evde 5 ya da daha fazla yaşayan kişi varlığı kalabalık aile yapısı olarak kabul edildi.

Evcil hayvan besleme öyküsü: Evde ya da barınakta at, kedi, köpek, kuş, tavuk gibi en az 1 evcil hayvan beslenmesi evcil hayvan besleme öyküsü varlığı olarak kabul edildi.

Düzenli spor yapma öyküsü: Herhangi bir spor takımında futbol, yüzme, atletizm vb. gibi spor yapma öyküsü varlığı düzenli spor yapma öyküsü varlığı olarak kabul edildi.

Son altı ay içinde kreş ya da anaokuluna devam etme öyküsü: Son altı ay içinde en az 1 ay düzenli olarak kreş ya da anaokuluna gitme öyküsünün olması kreş ya da anaokuluna devam varlığı olarak kabul edildi.

Aynı evde yaşayan diğer bireylerde kronik hastalık varlığı: Aynı evde yaşayan kişilerde kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, şeker hastalığı, kanser vb. kronik hastalık varlığı sorgulandı. Ailenin bireylerinde en az bir kronik hastalık öyküsünün olması kronik hastalık varlığı olarak kabul edildi.

Sağlık güvencesinin varlığı ve çeşidi: Ailenin sağlık güvencesi olup olmadığı varsa Emekli Sandığı, Bağkur, SSK, yeşil kart ya da özel sigorta üyesi olup olmadığı sorgulandı. Yeşil kartlı olanlar ve sosyal güvencesi olmayanlar düşük sosyoekonomik gruba dahil edildi.

Ailenin gelir düzeyi: Sivil toplum kuruluşlarının Mart 2011 tarihinde dört kişilik bir ailenin açlık ve yoksulluk sınırını belirleyen araştırması (205) dikkate alınarak gelir düzeyleri üç gruba ayrıldı. Hane halkı toplamı aylık geliri 871 TL altında olanlar açlık sınırı altında yaşayanlar ve sosyoekonomik durumu kötü olanlar şeklinde sınıflandırıldı. Aylık geliri 871-2834 TL olup açlık sınırı ile yoksulluk sınırı arasındakiler sosyoekonomik düzeyi orta, aylık geliri 2835 TL ve üzeri olanlar sosyoekonomik düzeyi iyi olarak kabul edildi.

### **3. Burun ve Boğaz Kültürlerinin Alınması**

Velileri tarafından izin verilen sağlıklı çocukların onam formları araştırmacı doktor tarafından toplanıp kontrol edildi. Tüm burun ve boğaz kültürleri aynı doktor tarafından alındı. Her iki burun deliğinin yaklaşık 1 cm içerisinden steril eküvyonun pamuklu kısmı 3-5 kez çevrilerek kültür için usulüne uygun örnek alındı. Başka bir steril eküvyonun pamuklu kısmı her iki tonsil

üzerinde ve posterior farenkste çevrilerek usulüne uygun boğaz kültürü alındı. Örnek alınırken eküvyon ile yanaklar, ağız tabanı, diş ve dişetlerine dokunulmamasına dikkat edildi. Alınan kültürler taşıma besiyerine (Citoswab, collection swab, stuart medium, Cellpath, UK) konuldu ve 6 saat içinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı.

#### 4. Mikrobiyolojik İşlemler

Mikrobiyolojik işlemler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilimdalında uzman mikrobiyolog doktor eşliğinde ve gözetiminde yapıldı.

##### 4.A. Kültürlerin Ekilmesi ve Değerlendirilmesi

Taşıma besiyeri ile mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılan kültür örnekleri zaman geçirilmeden %5 koyun kanlı agar besiyerine ekildi. Agar plakları 36°C'de 24-48 saat süre ile inkübe edildi. Koyun kanlı agardaki tek, düzgün, yuvarlak kenarlı, S tipi, opak, nemli, parlak ve çoğu sarı pigmentli, β-hemolitik olan tüm koloniler stafilokok kabul edilerek işleme alındı. Koloni morfolojisi yukarıda belirtildiği gibi stafilokokla uyumlu ve gram boyası ile yapılan inceleme sonrasında, gram pozitif kok ve üzüm salkımına benzeyen küme tarzında yapısında olanlar için katalaz testi yapıldı. Katalaz testi pozitif olan bakteriler stafilokok olarak kabul edildi. Koagülaz testi pozitif olan stafilokoklar ise *S. aureus* olarak değerlendirildi.

**Katalaz testi:** Stafilokoklarda identifikasyon şemasına uygun olarak tüm kolonilere lam üzerine öze ile alınan kolonilere %3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) damlatıldı. Gaz kabarcığı oluşumu katalaz testi için olumlu olarak değerlendirildi.

**Koagülaz testi:** *S. aureus* suşlarında koagülaz enziminin tespiti için, lamda koagülaz ve tüpte koagülaz deneyleri yapıldı. Temiz bir lamın uca yakın kısımlarına birer damla saf su damlatıldı. Şüpheli koloniler öze ile alınarak bu iki damlaya karıştırılarak homojen bir süspansiyon elde edildi. Daha sonra süspansiyonlardan birisinin üzerine tavşan plazması (Lyophilized rabbit plasma, Biomerieux), diğerine fizyolojik tuzlu su damlatıldı ve elde çevirme hareketleri yaparak karıştırıldı. Olumlu sonuçlarda 10-30 saniye içerisinde,

plazmalı damlada stafilokokların birbirlerine yapışmasından dolayı gözle görülen kümelerin oluştuğu görüldü. Lam testi ile yanlış pozitiflik ve negatifliği dışlamak için tüpte koagülaz testi yapıldı. Kanlı agardan alınan bir stafilokok kolonisi ½ oranında dilüe edilmiş tavşan plazmasınının 0,5 ml'si üzerine ilave edildi ve 37° C de inkübe edildi. 1, 3, 6. ve 24. saatlerde pıhtılaşma olup olmadığına bakılarak değerlendirme yapıldı. Pıhtılaşma gözlenen tüpler koagülaz pozitif olarak değerlendirildi.

#### **4.B. Antibiyotik Duyarlılık Testleri**

**4.B.a. Disk Difüzyon Testi:** Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile 2011 yılında yayınlanan CLSI döküman M100-S21 önerileri dikkate alınarak Müeller Hinton agarda (MHA) (Difco) araştırıldı (68). Mueller Hinton agarı hazır olarak firmadan temin edildi. MHA besiyeri ATCC 27853 *P. aeruginosa*, ATCC 25922 *E.coli*, kontrol suşu ATCC 29212 *E. faecalis* ile test edildi.

Her bakteriyi test etmek için ayrı steril laboratuvar tüpleri içinde, steril serum fizyolojik hazırlandı. Testin yapılışında; şüpheli kolonilerden 0,5 McFarland bulanıklık derecesinde bakteri dilüsyonu hazırlandı. Her *S. aureus* izolatu için ayrı petriyer kullanıldı. Antibiyotik direnç varlığını incelemede %4 NaCl içeren Mueller Hinton agara 0,5 McFarland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonu ( $10^8$  bakteri/mL) steril eküvyon çubuğu ile inoküle edildi. Oxoid ticari firmasından elde edilen standart antibiyotik diskleri aplikatör ile Mueller Hinton agara yerleştirildi. Plakların aerobik ortamda 35 °C sıcaklığında 24 saat inkübasyonundan sonra, antibiyotik diskleri etrafındaki inhibisyon zon çapı mikrobiyolog doktor tarafından değerlendirildi. Antibiyotik duyarlılık ve direncini belirleyen zon çapının değerlendirilmesi için 2011 yılında yayınlanan CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) döküman M100-S21 önerileri dikkate alındı (68).

Çalışmada *S. aureus* suşlarına ait metisilin direnci sefoksitin diski (30µg; Oxoid, İngiltere) kullanılarak araştırıldı CLSI 2011 kriterlerine göre ≤ 24 mm inhibisyon zonu metisiline dirençli, ≥ 25 mm inhibisyon zonu ise metisiline duyarlı olarak kabul edildi (68). Şekil 7'de disk difüzyon yöntemi ile metisiline duyarlı saptanmış *S. aureus* suşu görülmektedir.

*S. aureus* izolatlarının diğer antibiyotiklere duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Oxoid, İngiltere firmasından elde edilen penisilin (10 ünite), sefoksitin (30 µg), siprofloksasin (5 µg), gentamisin (10 µg), kloramfenikol (30 µg), trimetoprim-sülfometoksazol (1.25/23.75 µg), klindamisin (30 µg), eritromisin (15 µg), rifampisin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), vankomisin (30 µg), linezolid (30 µg) diskleri ile CLSI 2011 kriterleri kullanılarak belirlendi (68). Antibiyotik duyarlılığı değerlendirmesinde kullanılan antibiyotiklerin zon çapları Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** *S. aureus* duyarlılığı için kullanılan antibiyotik diskleri ve inhibisyon zonu çapları (68).

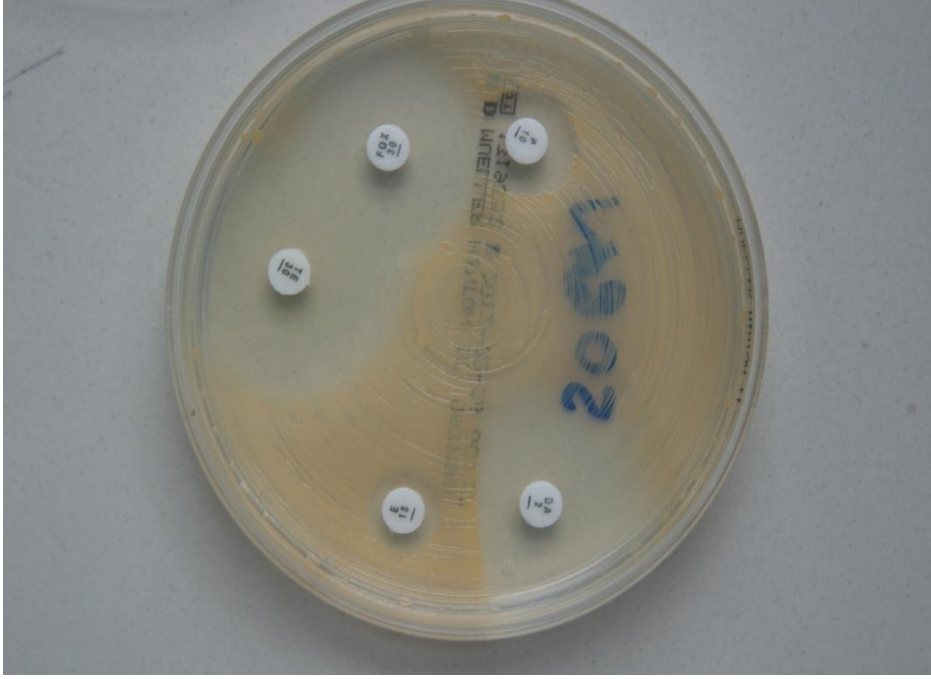
Antibiyotik	Duyarlı (mm)	Orta duyarlı (mm)	Dirençli (mm)
Penisilin (10 ünite)	≥ 29	-	≤ 28
Sefoksitin (30 µg)	≥ 25	-	≤ 24
Eritromisin (15 µg)	≥ 23	14-22	≤ 13
Klindamisin (2 µg)	≥ 21	15-20	≤ 14
Ko-trimoksazol (1.25/23.75µg)	≥ 16	11-15	≤ 10
Tetrasiklin (2 µg)	≥ 19	15-18	≤ 14
Rifampisin (5 µg)	≥ 20	17-19	≤ 16
Siprofloksasin (5 µg)	≥ 21	16-20	≤ 15
Kloramfenikol (30 µg)	≥ 18	13-17	≤ 12
Gentamisin (10 µg)	≥ 15	13-14	≤ 12
Linezolid (30 µg)	≥ 21	-	≤ 20
Vankomisin (30 µg) *	-	-	-

\*: Vankomisin duyarlılığı E-test yöntemi ile saptanmıştır.

2011 CLSI rehberinde, disk difüzyon yöntemi ile *S. aureus*'un vankomisin duyarlılığını değerlendirmek için inhibisyon zonu çapı belirtilmemiştir. Disk difüzyon testi vankomisin duyarlılığını değerlendirmek için güvenilir bir test olarak görülmemektedir. Bu nedenle CLSI 2011 rehberine göre MRSA suşlarının vankomisin duyarlılığı tespit etmek için E-test yöntemi kullanıldı. Disk difüzyon yönteminde, vankomisin diski zon çapı ≤ 6 mm saptandığında



bu suş vanA geni taşıyan VRSA olarak değerlendirildi. Vankomisin diski etrafındaki zon çapı  $\geq 7$  mm saptandığında E-test ile vankomisin duyarlılığı gösterildi (68).



**Şekil 7:** Çalışmamızda izole edilen, metisiline duyarlı *S. aureus* suşundaki MLS<sub>B</sub> direncini gösteren D-test pozitifliği.

**4.B.b. E-Test Yöntemi (AB Biodisk):** Yayılım temeline dayanan ancak, diskler yerine plastik stripler üzerinde bulunan antimikrobiyal ajanın MİK değerinin saptanabildiği bir duyarlılık yöntemidir. Stripin bir tarafında ilaç, belirli ve sürekli bir konsantrasyon değişimi olacak şekilde ve kurutulmuş olarak bulunur. Diğer yüzünde de antimikrobiyal ajanın stripin ucundan olan uzaklığa karşılık gelen konsantrasyonları bir cetvel gibi sıralanmıştır Şekil-8’de MRSA vankomisin duyarlılığı için kullanılan E-test yöntemi gösterilmiştir. Standart sıvı bakteri inokulumu, katı ve test için uygun besiyeri yüzeyine yayıldıktan sonra stripler yerleştirildi. İnkubasyon süresi sonunda elips şeklindeki inhibisyon alanınının stripi kestiği konsantrasyon MİK değeri olarak belirlendi.

*S. aureus* vankomisin duyarlılığını değerlendirmek için, disk difüzyon yönteminde vankomisin için inhibisyon zonu çapı 2011 CLSI rehberinde belir-

tilmemiştir. Bu nedenle MRSA suşlarının vankomisin duyarlılığı için E-test yöntemi kullanıldı. E-test stripleri uygulama kurallarına uygun olarak -20°C'de saklandı. Kullanımdan 30 dk. önce çıkarılıp oda sıcaklığına ulaşması sağlandı. Triptik soy agar besiyerine pasaj yapılmış 24 saatlik taze kültürden McFarland nefelometresi ile 0.5 McFarland süspansiyon triptik soy broth içinde hazırlandı. Brain Heart infusion agar plağı üzerine yayıldı, 15 dk. plağın kuruması beklendi. Ardından E-Test aplikatoru ile E-Test stripleri plak üzerine yerleştirildi. 35°C'de 24 saat bekletildi. Bu süre sonunda üretici firmanın önerileri doğrultusunda suşların MİK değerleri belirlendi. Strip etrafındaki elipsin sonucu, MİK değeri olarak okundu. İki uç yükseklik farkı olduğunda, daha yüksek olan üstteki uç MİK değeri olarak kabul edildi. *S. aureus* için vankomisin MİK değerleri  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı, 4-8  $\mu\text{g/ml}$  orta duyarlı (VISA),  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$  dirençli (VRSA) olarak kabul edilmiştir (68). Suşların identifikasyonu ve direnç patenlerinin tanımlanması Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. İzole edilen suşlar PVL ve *SCCmecA* genleri çalışmak üzere saflaştırılarak -80 °C'de saklandı.



**Şekil-8:** MRSA vankomisin duyarlılığı için kullanılan E-test yöntemi.

**4.B.c. Makrolid Linkozamid Streptogramin (MLS<sub>B</sub>) Direnci:** MRSA ve MSSA suşlarının MLS<sub>B</sub> direncinin belirlenmesinde, eritromisin (15  $\mu\text{g}$ ) ve klindamisin (2  $\mu\text{g}$ ) diskleri ile disk yaklaştırma yöntemi uygulandı. Bakteri suşu plağa yayıldıktan sonra 15  $\mu\text{g}$  eritromisin içeren disk ve 2  $\mu\text{g}$ 'lık klindami-

sin diski 12 mm aralıkla yerleştirildi (68). Plaklar aerop ortamda 35 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra değerlendirildi. Klindamisin diskinin üreme önlenim zonunun, eritromisin diskinin kenarında düzleşme olması, (D) zonu olarak tanımlanan bölgenin oluşması indüklenebilir klindamisin direnci (MLS<sub>B</sub>) olarak tanımlandı. Şekil-7'de MLS<sub>B</sub>'yi gösteren D-test pozitifliği görülmektedir. Klindamisin ve eritromisin disklerinin çevresinde inhibisyon zonu oluşturmayan suşların MLS<sub>B</sub> grubu antibiyotiklere yapısal olarak dirençli (MLS<sub>BC</sub>) olduğu kabul edildi (34). Kalite kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 29123 kullanıldı.

## 5. MRSA İzolatlarının Moleküler Yöntemlerle Tiplendirilmesi

Moleküler tiplendirme için sırasıyla DNA ekstraksiyonu, amplifikasyonu, agaroz jel elektroforezi ve tiplendirme işlemleri gerçekleştirildi. Moleküler analiz Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında uzman mikrobiyolog doktor eşliğinde ve gözetiminde yapıldı.

Önceden dondurulmuş bakterilerin DNA ekstraksiyonu için, % 5 kanlı koyun agarına iki kez pasajları yapıldı ve saf MRSA suşları elde edildi. Hızlı DNA ekstraksiyonu için üreyen birkaç MRSA kolonisi 50 µl steril suda süspansiyone edildi ve 99 °C' de 10 dk ısıtıldı. Karışım 20.000 rpm' de 1 dk santrifüje edildikten sonra 5 µl'lik süpernatantlık kısım 25 µl polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) karışımında template olarak kullanıldı.

Çalışmada kullanılan oligonükleotid primerler Qiagen Operon (Qiagen, Inc., Alameda, Calif. ) tarafından üretildi ve bu firmadan satın alındı. Çalışmada kullanılan primerlerin özgül olduğu genler, nükleotit sekansı, amplifiye fragmanların büyüklüğü, ayrışma-birleşme ısıları Tablo 4'te gösterilmektedir. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 suşu ve *S. epidermidis* 12228 suşu kullanıldı.

İzole edilen suşların *S. aureus* olduğunu doğrulamak için ilk olarak suşlarda 16S rRNA geni varlığı araştırıldı. *S. aureus* için özgül olan 16S rRNA geninin amplifikasyonu için kullanılan primer çifti Staph756F: AAC TCT GTT ATT AGG GAA GAAC ve Staph750R: CCA CCT TCC TCC GGT

TTG TCA CC idi. *S. aureus* türlerine özgül bu primerlerin ayrışma-birleşme ısı 55°C iken bu primerler 756 baz çifti uzunluğundaki fragmanı amplifiye etmektedir (143). *S. aureus* olduğu saptanan suşların MRSA olduğunu doğrulamak için *mecA* genine özgül olan primer çiftleri kullanıldı. İkinci baz çifti *mecA* geni için özgüldür; MR1: GTG GAA TTG GCC AAT ACA GG ve MR2: TGA GTT CTG CAG TAC CGG AT primerlerinden oluşmaktadır. Bu primerler 1339 baz çiftli fragmanı amplifiye eder ve ayrışma-birleşme ısı 58°C'dir (144). Tüm tepkimeler en son, toplamda 50µl'lik mikro-amplifikasyon tüplerinde (PZR tüpleri) gerçekleştirildi. Tepkime karışımı 5 µl bakteriyel izolatlardan ekstrakte edilen DNA template, 5 µl 10x PZR tamponu (75 mM Tris-HCl, pH 9.0, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 20 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 1 µl dNTPs (40µM), 1µl (1U) Ampli Taq DNA polimeraz, 1µl (50 pmol) ön ve arka primerlerden oluşmaktadır. Her primer çifti ayrı tepkimelerde kullanıldı. Tepkime karışımının 50 µl'ye tamamlanması için steril distile su kullanıldı. 40 µl parafin yağı eklenerek termal döngü şu şekilde ayarlandı: Başlangıç denaturasyonu 94°C'de 5 dk, takiben 35 döngü (Staph756F&Staph750R primerleri denaturasyonu için 94°C'de 1 dk, ayrışma-birleşme için 55°C, MR1 ve MR2 primerleri ayrışma-birleşme için 58°C'de 1 dk, uzama için 72°C'de 1 dk) ve son ekstansiyon işlemi 72 °C'de 10 dk'da gerçekleştirildi. PZR ürünleri toplanana kadar termal döngüde 4 °C'de saklandı.

*S. aureus* türlerine özgül olan, SCC*mec* tip IV ve PVL genlerinin tespiti için PZR işlemi şu şekilde gerçekleştirildi: Luk-PV-1 & Luk-PV-2 primerleri, PVL S/F iki bileşenli proteinlerini kodlayan *lukS/F-PV* genleri için özgül olan 433 baz çiftlik fragmanları amplifiye etmektedir (142). SCC*mec* IVa1 ve SCC*mec* IVa2 primerleri SCC*mec* alt tip IVa geni için özgül olan 450 baz çiftlik fragmanları amplifiye etmektedir (141). Tepkime karışımı 5 µl bakteriyel izolatlardan ekstrakte edilen DNA template, 5 µl 10x PZR tamponu (75 mM Tris-HCl, pH 9.0, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 20 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 1 µl dNTPs (40µM), 1µl (1U) Ampli Taq DNA polimeraz, 1µl (50 pmol) ön ve arka primerlerden oluşmaktadır. Her primer çifti ayrı tepkimelerde kullanıldı. Tepkime karışımının 50 µl'ye tamamlanması için steril distile su kullanıldı. 40

$\mu$ l parafin yağı eklenerek termal döngü şu şekilde ayarlandı: Başlangıç denatürasyonu 94°C'de 5 dk, takiben 35 döngü (Luk-PV-1 & Luk-PV-2 primerleri denatürasyonu için 94°C'de 1 dk, ayrışma-birleşme için 55°C, SCCmec IVa1 ve SCCmec IVa2 primerleri ayrışma-birleşme için 55°C'de 1 dk, uzama için 72°C'de 1 dk) ve son ekstansiyon işlemi 72 °C'de 10 dk'da gerçekleştirildi. PZR ürünleri toplanana kadar termal döngüde 4 °C'de saklandı. Elde edilen PZR ürünleri uygun moleküler ağırlık belirteçleri (100 baz çifti ladder ve Haelll digest belirteci) kullanılarak agaroz jel elektroforezi işleminden geçirilerek görüntülendi (145).

## 6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Verilerin analizi SPSS for Windows 13.0 programında yapıldı. Çalışmada tüm veriler için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı (ortalama, standart sapma, yüzde). Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Pearson ki-kare ya da Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Oranların karşılaştırmasında ise ki-kare testi ve binomiyal testi kullanıldı. *S. aureus* taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörleri belirleyebilmek için nominal regresyon analizi kullanıldı. Bu analizde gerçek  $p$  değerleri kullanıldı ve  $p \leq 0.05$  altında hesaplanan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

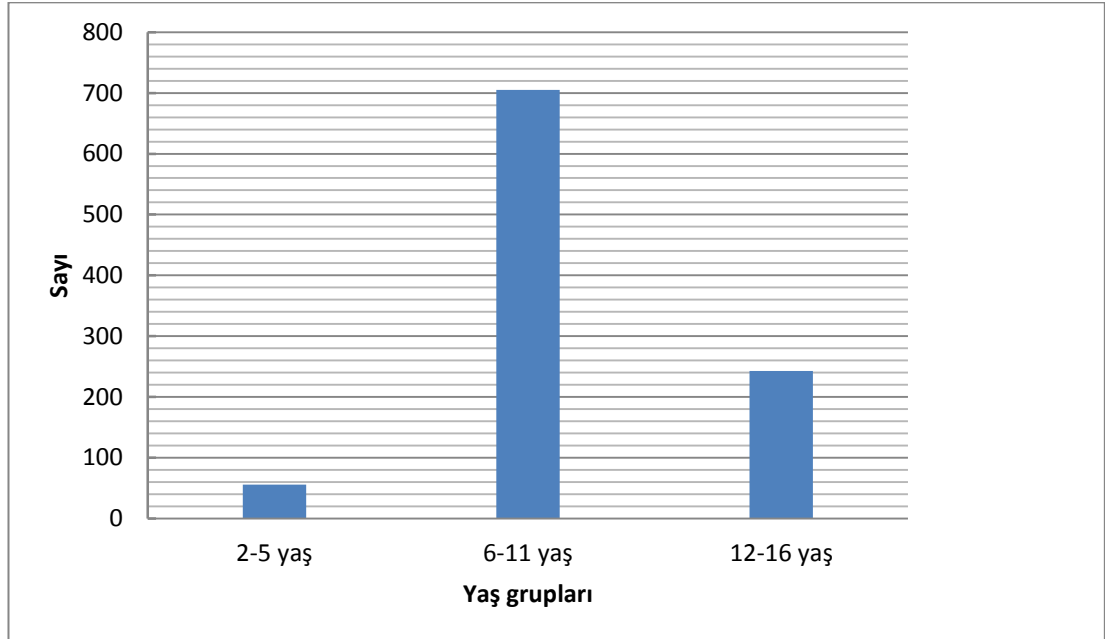
**Tablo-4:** PZR'de kullanılan primerler; özgüllük, nükleotid sekansı, amplifiye fragmanların büyüklüğü, ayrışma-birleşme ısısı.

Primer adı	Hedef gen	Özgüllük	Primer sekans ( 5'- 3')	Çoğalan parçanın büyüklüğü	Birleşme ısısı
MR1	mecA	Methicillin dirençli	GTG GAA TTG GCC AATACA GG	1339 bç	58°C
MR2			TGA GTT CTG CAG TAC CGG AT		
Staph756F	16S rRNA	S. aureus	AACTCTGTTATTAGGGAAGAAC	756 bç	55°C
Staph750R			CCACCTTCCTCCGTTTGTCCACC		
Luk-PV-1	lukS/F-PV	PVL S/F proteinleri	ATCATTAGGTAAAATGTCTG-GACATGATCCA	433 bç	55°C
Luk-PV-2			GCATCAAGTGTATTGGA-TAGCAAAAAGC		
SCC-mec4a1	SCCmec tip IV	SCCmec tip IV	TTTGAATGCCCTCCATGAATAAAAT	450 bç	55°C
SCC-mec4a2			AGAAAAGATAGAAGTTCGAAAGA		

**bç:** baz çifti; **Staph750F:** *Staphylococcus aureus* forward; **Staph750R:** *Staphylococcus aureus* reverse; **MR:** Metisilin dirençli; **SCCmec:** *Staphylococcal cassette chromosome methicillin*.

## BULGULAR

Çalışmaya Bursa il merkezine bağlı üç ilçeden toplam 6 ilköğretim okulu ve Uludağ Üniversitesi kreşine devam eden 2-16 yaş arası sağlıklı toplam 1004 çocuk dahil edildi. Çalışmaya katılan çocukların %54'ü (545/1004) kız, %45.7'si (459/1004) erkek idi. Çalışmaya dahil edilen çocuklar 2-5 yaş; okul öncesi, 6-11 yaş; ilkokul, 12 yaş üzeri ise ortaokul öğrencisi olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen çocukların %5.6'sı (56/1004) okul öncesi grupta, %70.2'si (705/1004) ilkokul grubunda, %24.2'si (243/1004) ise ortaokul grubunda idi. Yaş gruplarına göre çocukların dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir. Gönüllülük esasına dayalı çalışmamızda belirlenen yaş gruplarından eşit sayıda örnek alınması planlanmasına rağmen özellikle örneklem grubunun çoğunluğu 6-11 yaş ve 12 yaş üstü gruplarda kümelendi. Çalışmamıza 5 yaş ve altı grupta beklenenden az sayıda katılım gerçekleşti.



**Şekil 9:** Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş gruplarına göre dağılımı.

Çalışmaya katılan çocukların ortalama yaşı  $9.7 \pm 2.8$  yıl, MSSA üreyenlerde  $9.9 \pm 2.5$  yıl, MRSA üreyenlerde  $9.9 \pm 3.6$  yıl, üreme olmayanlarda

ise 9.5±2.9 yıl idi. Yaş ve cinsiyet ile MSSA, MRSA taşıyıcılığı olanlar ve olmayanlar arasında istatistiki bir anlamlılık saptanmadı (sırasıyla;  $p=0.194$ ,  $p=0.253$ ). Tablo 5'te çalışmaya katılan çocukların demografik özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo-5:** Çalışmaya katılan çocukların demografik özellikleri.

		Taşıyıcılık yok n/N (%)	Taşıyıcılık var n/N (%)			p
			S. aureus Toplam	MSSA	MRSA	
<b>Toplam</b> (%)	1004 /1004 (100)	603/1004 (60.1)	401/1004 (39.9)	389/1004 (38.7)	12/1004 (1.2)	-
<b>Yaş (yıl)</b> <b>Ort±SS</b>	9.7± 2.8	9.5± 2.9	9.9± 2.6	9.9± 2.5	9.2± 3.6	0.194
<b>Cinsiyet</b>						
<b>Kız</b>	545/1004 (54.3)	339/603 (56.2)	206/401 (51.4)	201/389 (51.7)	5/12 (41.7)	0.253
<b>Erkek</b>	459/1004 (45.7)	264/603 (43.8)	195/401 (48.6)	188/389 (48.3)	7/12 (58.3)	

**Ort±SS:** Ortalama±standart sapma.

Çalışmamızda burun bölgesinden alınan kültürlerin %25.1'inde (251/1004) *S. aureus* üredi. Boğaz bölgesinden alınan kültürlerin ise %23.2'sinde (232/1004) *S. aureus* üredi. Hem burun hem de boğaz bölgesinden alınan sürüntü kültürlerinin ikisinde de *S. aureus* üreme oranı ise %8.2 (82/1004) idi. Çocuklardan alınan burun ve/veya boğaz kültürlerinin herhangi birinde *S. aureus* üremesi ise %39.9 (401/1004) oranında saptandı. Çalışmamızda burun ve/veya boğaz bölgesindeki toplam *S. aureus* ve MSSA üreme oranı, burun bölgesi toplam *S. aureus* ve MSSA üreme oranı ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.001$ ). Çalışmamızda burun ve/veya boğaz bölgesindeki toplam *S. aureus* ve MSSA üreme oranı, boğaz bölgesi toplam *S. aureus* ve MSSA üreme oranı ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.001$ ). Bölgeler arasında MRSA üreme oranlarındaki farklılık, MRSA üreme oranlarının düşük olması nedeniyle istatistiksel olarak hesaplanamadı. Çalışmaya katılan olguların burun ve/veya boğaz bölgesinden alınan kültürlerin %60.1'inde (603/1004) üreme saptanmadı. Olguların %38.7'sinde (389/1004) MSSA, %1.2'sinde



(12/1004) ise MRSA kolonizasyonu saptandı. *S. aureus* taşıyıcılarının %97'si (389/401) MSSA, %3'ü (12/401) ise MRSA taşıyıcısı idi. Çalışmada kullanılan sürüntü kültürü yerleri ve üreme sonuçları Tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** Çalışmada kullanılan sürüntü kültürü yerleri ve üreme sonuçları.

Kültür Yeri	Üreme yok n, (%)	Üreme var n, (%)			Toplam N, (%)	p
		<i>S. aureus</i> Toplam	MSSA	MRSA		
<b>Burun</b>	753 (74.9)	251 (25.1)	242 (24.2)	9 (0.9)	1004 (100)	<0.0001* <0.0001^
<b>Boğaz</b>	772 (76.8)	232 (23.2)	229 (22.9)	3 (0.3)	1004 (100)	<0.0001** <0.0001^^
<b>Burun ve boğaz</b>	922 (91.8)	82 (8.2)	82 (8.2)	0 (0)	1004 (100)	
<b>Burun ve /veya boğaz</b>	603 (60.1)	401 (39.9)	389 (38.7)	12 (1.2)	1004 (100)	

\*: burun bölgesi ile burun ve/veya boğaz bölgesindeki toplam *S. aureus* üreme oranı arasındaki karşılaştırmanın p değeri

\*\* : boğaz bölgesi ile burun ve/veya boğaz bölgesindeki toplam *S. aureus* üreme oranı arasındaki karşılaştırmanın p değeri

^: burun bölgesi ile burun ve/veya boğaz bölgesindeki MSSA üreme oranı arasındaki karşılaştırmanın p değeri

^^: boğaz bölgesi ile burun ve/veya boğaz bölgesindeki MSSA üreme oranı arasındaki karşılaştırmanın p değeri

Çalışmaya dahil edilen okullarda ve kreşte, burun ve/veya boğaz kültüründe *S. aureus* üreme oranı %29.5-50 arasında, MSSA üreme oranı %26.3-49.2 arasında, MRSA üreme oranı ise %0-4.3 arasında idi. Üreme olmayanların oranı ise %50-69.4 arasında saptandı. Çalışmaya katılan ilköğretim okulları ve kreş MRSA kolonizasyonu açısından birbirleri ile karşılaştırıldı, anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.306$ ) (Tablo-7). Ancak çalışmaya katılan ilköğretim okulları ve kreş MSSA kolonizasyonu açısından birbirleri ile binomial test kullanılarak karşılaştırıldı. Her bir ikili karşılaştırmada iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Bir başka deyişle her bir okuldaki MSSA kolonizasyonu oranı ile diğer okuldaki MSSA kolonizasyonu arasında

anlamli fark saptandi. Kolonizasyon olmayan gruplar ikili olarak binomiyal test ile birbiri ile karşılaştırıldı, anlamli farklılık saptandı (p< 0.001). Bir başka deyişle okullar ikili olarak karşılaştırıldığında kolonize olmayan gruplar arasında anlamli farklılık saptandı. Çalışmaya katılan ilköğretim okulları ve öğrenci sayıları ve kolonizasyon oranları Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7:** alışmaya katılan okullar, öğrenci sayıları ve taşıyıcılık oranları.

Okul ismi	Okul mevcudu N	Okulda çalışmaya katılan öğrenci sayısı=n n/N (%)	S. aureus Taşıyıcılık-yok n/N (%)	S. aureus taşıyıcılık var		
				S. aureus Toplam n/N (%)	MSSA n/N (%)	MRSA n/N (%)
Emir-Koop İ.O.	1410	81/1410 (5.7)	52/81 (64.1)	29/81 (35.9)	29/81 (35.9)	0 (0)
A. Bozkaya İ.O.	1600	197/1600 (12.3)	126/197 (64)	71/197 (36)	70/197 (35.5)	1/197 (0.5)
Panayır İ.O.	915	122/915 (13)	86/122 (70.5)	36/122 (29.5)	35/122 (28.7)	1/122 (0.8)
ř. şankaya İ.O.	1450	194/1450 (13)	116/194 (59.8)	78/194 (40.2)	74/194 (38.1)	4/194 (2.1)
Y. Emre İ.O.	1475	100/1475 (6.7)	54/100 (54)	46/100 (46)	45/100 (45)	1/100 (1)
A. T. İ. D. İ.O.	1827	238/1827 (13)	119/238 (50)	119/238 (50)	117/238 (49.2)	2/238 (0.8)
U. Ü. kreşi	142	72/142 (50.7)	50/72 (69.4)	22/72 (30.6)	19/72 (26.3)	3/72 (4.3)
<b>Toplam</b>	<b>8819</b>	<b>1004/8819 (100)</b>	<b>603/1004 (60.1)</b>	<b>401/1004 (39.9)</b>	<b>389/1004 (38.7)</b>	<b>12 (1.2)</b>

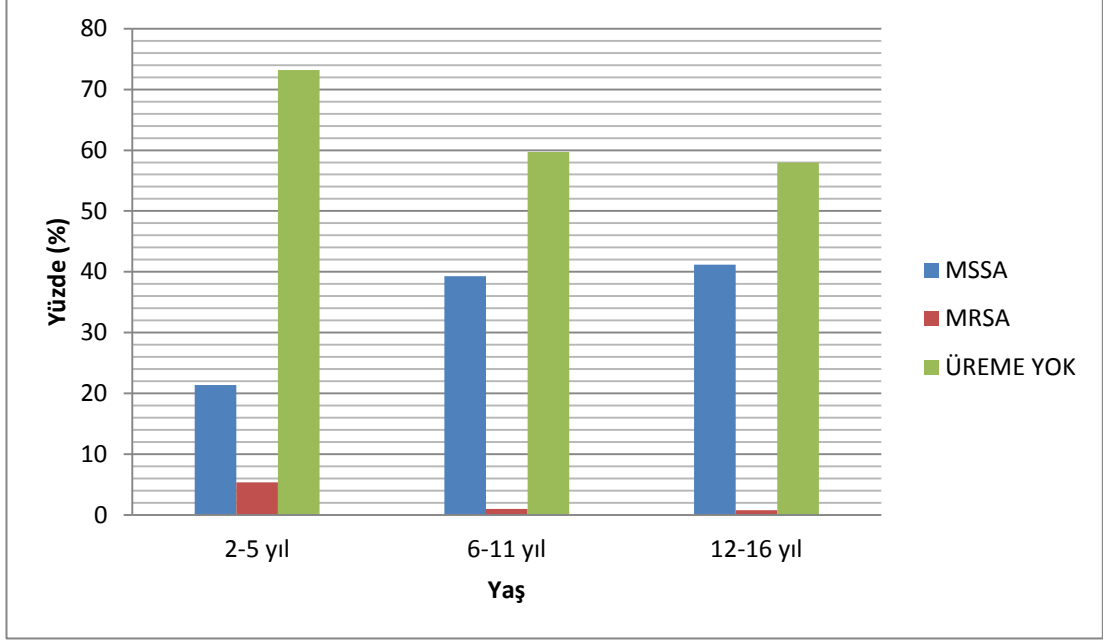
**İ.O.:** ilköğretim okulu; **A. Bozkaya:** Ayten Bozkaya; **ř.şankaya:** şükrü şankaya; **Y. Emre:** Yunus Emre; **A.T.İ.D:** Akıncı Türk İhsan Türkmen; **U.Ü:** Uludağ Üniversitesi.

Çalışmaya dahil edilen 1004 çocukta, burun ve/veya boğazda MRSA taşıyıcılığı %5.4 (83/56) ile en yüksek oranda 2-5 yaş grubunda saptandı ancak istatistiksel değerlendirme yapılabilmesi için veri sayısı istatistik programı tarafından uygun bulunmadı. Genel S. aureus taşıyıcılığı %49.3 (284/1004) ile 6-11 yaş grubunda, MSSA taşıyıcılığı ise %41.2 (100/243) ile 12 yaş üstü

grupta en yüksek oranda saptandı. Herbir yaş grubu için, MRSA ve MSSA kolonizasyonu olan ve olmayanlar, istatistik programı tarafından MRSA kolonize olgu sayısının düşük olması nedeniyle birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Burun ve/veya boğazda MRSA, MSSA üreyen ve kültür üremesi olmayan çocukların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 8 ve Şekil 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş grubuna göre kültür sonucunun dağılımı.

Yaş Grubu	Toplam n/N, (%) N=1004	Üreme yok n/N, (%)	Üreme var, n/N, (%)		
			<i>S. aureus</i> Toplam	MSSA	MRSA
2-5 yaş	56 (5.6)	41/56 (73.2)	15/56 (26.8)	12/56 (21.4)	3 /56 (5.4)
6-11 yaş	705 (70.2)	421 /705 (59.7)	284/705 (40.3)	277/705 (39.3)	7/705 (1)
12-16 yaş	243 (24.2)	141/243 (58)	102 /243 (42)	100/243 (41.2)	2/243 (0.8)
<b>Toplam</b>	1004 (100)	603/1004 (60.1)	401/1004 (39.9)	389/1004 (38.7)	12/1004 (1.2)



**Şekil 10:** Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş grubuna göre kültür sonucunun dağılımı.

Toplum kökenli MSSA, MRSA taşıyıcılığı olan ve olmayan 3 grup ile *S. aureus* kolonizasyonu olan ve olmayan 2 grup; son bir yıl içindeki hastaneye yatış öyküsü, son altı ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü, son bir yıl içinde ameliyat olma öyküsü, altta yatan hastalık varlığı, evde sağlık çalışanı varlığı, evde yaşayan toplam kişi sayısı, evcil hayvan besleyip beslemediği, herhangi bir spor takımında düzenli spor yapıp yapmadığı, son altı ay içinde kreş ya da anaokuluna devam etme öyküsü, ailenin aylık geliri, sosyal güvencesi olup olmadığı ve sosyal güvencesinin türü, evde yaşayan kişilerin herhangi bir hastalığı olup olmadığı gibi olası risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Kolonizasyon açısından ikili ve üçlü gruba ayrılan olguların olası risk faktörlerinin kültür sonucu üzerine etkisi Tablo-9a, Tablo-9b ve Tablo-9c'de gösterilmiştir.

**Tablo 9a:** *S. aureus* üremesi olan ve olmayan olgularda risk faktörleri varlığı dağılımı

Risk faktörleri	Üreme yok (N=603) n (%)	Üreme var (N=401) n (%)	Toplam N=1004 (%)	p değeri
<b>Son 1 yılda hastaneye yatış öyküsü</b>				
Var	51 (8.5)	36 (9)	87 (8.7)	0.774
Yok	552 (91.5)	365 (91)	917 (91.3)	
<b>6 ay içinde antibiyotik kullanımı</b>				
Var	343 (56.9)	237 (59.1)	580 (57.8)	0.485
Yok	260 (43.1)	164 (40.9)	424 (42.2)	
<b>Ameliyat öyküsü</b>				
Var	34 (5.6)	18 (4.5)	52 (5.2)	0.421
Yok	569 (94.4)	383 (95.5)	952 (94.8)	
<b>Altta yatan hastalık</b>				
Var	82 (13.6)	35 (8.7)	117 (11.7)	0.018
Yok	521 (86.4)	366 (91.3)	887 (88.3)	
<b>Evde sağlık çalışanı</b>				
Var	43 (7.1)	25 (6.2)	68 (6.8)	0.580
Yok	560 (92.9)	376 (93.8)	936(93.2)	
<b>Evde yaşayan kişi sayısı</b>				
<5	388 (64.3)	236 (58.9)	380 (37.8)	0.079
≥5	215 (35.7)	165 (41.1)	624 (62.2)	
<b>Evde evcil hayvan besleme</b>				
Var	94 (15.6)	70 (17.5)	164 (16.3)	0.433
Yok	509 (84.4)	331 (82.5)	840 (83.7)	
<b>Düzenli olarak takım sporu yapma</b>				
Var	52 (8.6)	47 (11.7)	99 (9.9)	0.107
Yok	551 (91.4)	354 (88.3)	905 (90.1)	
<b>6 ay içinde kreş/anaokuluna gitme</b>				
Var	52 (8.6)	19 (4.7)	71 (7.1)	0.019
Yok	551 (91.4)	382 (95.3)	933 (92.9)	
<b>Aylık gelir</b>				
Kötü	309 (51.2)	209 (52.1)	518 (51.6)	0.955
Orta	256 (42.5)	168 (41.9)	424 (42.2)	
İyi	38 (6.3)	24 (6)	62 (6.2)	
<b>Sağlık güvencesi</b>				
Var	548 (90.9)	361 (90)	909 (90.5)	0.651
Yok	55 (9.1)	40 (10)	95 (9.5)	
<b>Evde kronik hasta</b>				
Var	108 (17.9)	62 (15.5)	170 (16.9)	0.311
Yok	495 (82.1)	339 (84.5)	834 (83.1)	

**Tablo 9b:** Üreme olan (MSSA ve MRSA ) ve olmayan olgularda risk faktörleri varlığı dağılımı

Risk faktörleri	Üreme yok (N=603) n (%)	Üreme var (N=401)		Toplam N=1004 n, (%)	p değeri
		MSSA (N=389) n (%)	MRSA (N=12) n (%)		
<b>Son 1 yılda hastaneye yatış öyküsü</b>					
<b>Var</b>	51 (8.5)	34 (8.7)	2 (16.7)	87 (8.7)	0.605
<b>Yok</b>	552 (91.5)	355 (91.3)	10 (83.3)	917 (91.3)	
<b>6 ay içinde antibiyotik kullanımı</b>					
<b>Var</b>	343 (56.9)	230 (59.1)	7 (58.3)	580 (57.8)	0.783
<b>Yok</b>	260 (43.1)	159 (40.9)	5 (41.7)	424 (42.2)	
<b>Ameliyat öyküsü</b>					
<b>Var</b>	34 (5.6)	17 (4.4)	1 (8.3)	52 (5.2)	0.6
<b>Yok</b>	569 (94.4)	372 (95.6)	11 (91.7)	952 (94.8)	
<b>Altta yatan hastalık</b>					
<b>Var</b>	82 (13.6)	35 (9)	0 (0)	117 (11.7)	0.039 <sup>***</sup>
<b>Yok</b>	521 (86.4)	354 (91)	12 (100)	887 (88.3)	
<b>Evde sağlık çalışanı</b>					
<b>Var</b>	43 (7.1)	23 (5.9)	2 (16.7)	68 (6.8)	0.295
<b>Yok</b>	560 (92.9)	366 (94.1)	10 (83.3)	936 (93.2)	
<b>Evde yaşayan kişi sayısı</b>					
<5	388 (64.3)	228 (58.6)	8 (66.7)	380 (37.8)	0.182
≥5	215 (35.7)	161 (41.4)	4 (3.3)	624 (62.2)	
<b>Evde evcil hayvan besleme</b>					
<b>Var</b>	94 (15.6)	67 (17.2)	3 (25)	164 (16.3)	0.568
<b>Yok</b>	509 (84.4)	322 (82.8)	9 (75)	840 (83.7)	
<b>Düzenli olarak takım sporu yapma</b>					
<b>Var</b>	52 (8.6)	46 (11.8)	1 (8.3)	99 (9.9)	0.252
<b>Yok</b>	551 (91.4)	343 (88.2)	11 (91.7)	905 (90.1)	
<b>6 ay içinde kreş/anaokuluna gitme</b>					
<b>Var</b>	52 (8.6)	16 (4.1)	3 (25)	71 (7.1)	0.001 <sup>^^</sup>
<b>Yok</b>	551 (91.4)	373 (95.9)	9 (75)	933 (92.9)	
<b>Aylık gelir</b>					
<b>Kötü</b>	309 (51.2)	203 (52.2)	6 (50)	518 (51.6)	0.626
<b>Orta</b>	256 (42.5)	164 (42.2)	4 (33.3)	424 (42.2)	
<b>İyi</b>	38 (6.3)	22 (5.7)	2 (16.7)	62 (6.2)	
<b>Sağlık güvencesi</b>					
<b>Var</b>	548 (90.9)	350 (90)	11 (91.7)	909 (90.5)	0.885
<b>Yok</b>	55 (9.1)	39 (10)	1 (8.3)	95 (9.5)	
<b>Evde kronik hasta</b>					
<b>Var</b>	108 (17.9)	60 (15.4)	2 (16.7)	170 (16.9)	0.595
<b>Yok</b>	495 (82.1)	329 (84.6)	10 (83.3)	834 (83.1)	

\*\* : MSSA, MRSA ve üreme olmayan grup kendi aralarında karşılaştırıldı.  $P = 0.028$  değeri üreme olmayan grupla MSSA üremesi olan grubun ki-kare testi ile karşılaştırılması sonucu hesaplandı.

^^ : MSSA, MRSA ve üreme olmayan grup kendi aralarında karşılaştırıldı.  $P_1 = 0.006$  değeri üreme olmayan grupla MSSA üremesi olan grubun ki-kare testi karşılaştırılması,  $P_2 = 0.015$  değeri MRSA ile MSSA üremesi olan grubun Fisher ki-kare testi karşılaştırılması sonucudur.

**Tablo 9c:** Risk faktörü olan ve olmayan olgularda *S. aureus* kolonizasyon oranları

Risk faktörleri	Üreme yok	Üreme var		Toplam	p değeri
		MSSA	MRSA		
<b>Son 1 yılda hastaneye yatış öyküsü</b>					
Var, N=87, n/N (%)	51 (58.6)	34 (39.1)	2 (2.3)	87 (100)	0,605
Yok, N=917, n/N (%)	552 (60.2)	355 (38.7)	10 (1.1)	917(100)	
<b>6 ay içinde antibiyotik kullanımı</b>					
Var, N=580, n/N (%)	343 (59.1)	230 (39.7)	7 (1.2)	580 (100)	0,783
Yok, N=424, n/N (%)	260( 61.3)	159 (37.5)	5 (1.2)	424 (100)	
<b>Ameliyat öyküsü</b>					
Var, N=52, n/N (%)	34 (65.4)	17 (32.7)	1 (1.9)	52 (100)	0,6
Yok, N=952, n/N (%)	569 (59.8)	372 (39.1)	11 (1.2)	952 (100)	
<b>Altta yatan hastalık</b>					
Var, N=117, n/N (%)	82 (70.1)	35 (29.9)	0 (0)	117 (100)	0,039
Yok, N=887, n/N (%)	521 (58.7)	354 (39.9)	12 (1.4)	887 (100)	
<b>Evde sağlık çalışanı</b>					
Var, N=68, n/N (%)	43 (63.2)	23 (33.8)	2 (2.9)	68 (100)	0,295
Yok, N=936, n/N (%)	560 (59.8)	366 (39.1)	10 (1.1)	936 (100)	
<b>Evde yaşayan kişi sayısı</b>					
<5, N=380, n/N (%)	388 (62.2)	228 (36.5)	8 (1.3)	380 (100)	0,182
≥5, N=624, n/N (%)	215 (56.6)	161 (42.4)	4 (1.1)	624 (100)	
<b>Evde evcil hayvan besleme</b>					
Var, N=164, n/N (%)	94 (57.3)	67 (40.9)	3 (1.8)	164 (100)	0,568
Yok, N=840, n/N (%)	509 (60.6)	322 (38.3)	9 (1.1)	840 (100)	
<b>Düzenli olarak takım sporu yapma</b>					
Var, N=99, n/N (%)	52 (52.5)	46 (46.5)	1 (1)	99 (100)	0,252
Yok, N=905, n/N (%)	551 (60.9)	343 (37.9)	11 (1.2)	905 (100)	
<b>6 ay içinde kreş/anaokuluna gitme</b>					
Var, N=71, n/N (%)	52 (73.2)	16 (22.5)	3 (4.2)	71 (100)	0,001
Yok, N=933, n/N (%)	551 (59.1)	373 (40)	9 (1)	933 (100)	
<b>Aylık gelir</b>					
Kötü, N=518, n/N (%)	309 (59.7)	203 (39.2)	6 (1.2)	518 (100)	0,626
Orta, N=424, n/N (%)	256 (60.4)	164 (38.7)	4 (9)	424 (100)	
İyi, N=62, n/N (%)	38 (61.3)	22 (35.5)	2 (3.2)	62 (100)	
<b>Sağlık güvencesi</b>					
Var, N=909, n/N (%)	548 (60.3)	350 (38.5)	11 (1.2)	909 (100)	0,885
Yok, N=95, n/N (%)	55 (57.9)	39 (41.1)	1 (1.1)	95 (100)	
<b>Evde kronik hasta</b>					
Var, N=170, n/N (%)	108 (63.5)	60 (35.3)	2 (1.2)	170 (100)	0,595
Yok, N=834, n/N (%)	495 (59.4)	329 (39.4)	10 (1.2)	834 (100)	

Tablo 9a ve Tablo 9b dikkate alındığında *S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; son 1 yıl içinde hastaneye yatış oranı %9 (36/401), üremesi olmayanlarda ise %8.5 (51/603) bulundu ( $p=0.774$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların sırasıyla %16.7'sinde (2/12) ve %8.7'sinde (34/389) hastaneye yatış öyküsü vardı ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.605$ ). Tablo 9c'de görüldüğü üzere hastaneye yatan ( $n=87$ ) olguların %39'unda (34/87) MSSA, %2.3'ünde (2/87) MRSA üremesi varken; hastaneye yatmayan olgularda ( $n=917$ ) bu oranlar sırasıyla %38.7 (355/917) ve %1.1 (10/917) saptandı ( $p=0.605$ ). Son 1 yıl içinde hastaneye yatış öyküsü MRSA taşıyıcılarında yüksek saptansa da aradaki fark anlamlı saptanmadı. Son 1 yıl içinde hastaneye yatış öyküsü MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı oranı %59.1 (237/401), üremesi olmayanlarda ( $n=603$ ) kullanım oranı %56.9 (343/603) bulundu ( $p=0.485$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların sırasıyla %58.3'inde (7/12) ve %59.1'inde (230/389) son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı öyküsü saptandı ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.783$ ). Tablo 9c'de görüldüğü üzere son 6 ay içinde antibiyotik kullanan ( $n=580$ ) olguların %39.7'sinde (230/580) MSSA, %1.2'sinde (7/580) MRSA üremesi varken; antibiyotik kullanmayan olgularda ( $n=424$ ) bu oranlar sırasıyla %37.5 (159/424) ve %1.2 (5/424) saptandı ( $p=0.783$ ). Son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı MSSA taşıyıcılarında yüksek saptansa da aradaki fark anlamlı saptanmadı. Son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; son 1 yıl içinde operasyon öyküsü oranı %4.5 (18/401), üremesi olmayanlarda ( $n=603$ ) operasyon öyküsü oranı %5.6 (34/603) bulundu ( $p=0.421$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların sırasıyla %8.3 (1/12) ve %4.4'ünde (17/389) son 1 yıl içinde operasyon öyküsü öyküsü saptandı, aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.6$ ). Tablo 9c'de görüldüğü üzere son 1 yılda operasyon öyküsü olan ( $n=52$ ) olguların %32.7'sinde (17/52) MSSA, %1.9'unda (1/52) MRSA üremesi varken; operasyon öyküsü olmayan olgularda ( $n=952$ ) bu oranlar sırasıyla %39.1



(372/952) ve %1.2 (11/952) saptandı ( $p=0.6$ ). Son 1 yıl içinde operasyon öyküsü MRSA taşıyıcılarında yüksek saptansa da aradaki fark anlamlı saptanmadı. Son 1 yıl içinde operasyon öyküsü MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; altta yatan kronik hastalık varlığı oranı %8.7 (35/401), üremesi olmayanlarda ( $n=603$ ) %13.6 (82/603) saptandı ( $p=0.018$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların sırasıyla %0 (0) ve %4.4'ünde (35/389) altta yatan kronik hastalık öyküsü saptandı, aradaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.039$ ). Tablo 9c'de görüldüğü üzere altta yatan kronik hastalığı olan ( $n=117$ ) olguların %29.9'unda (35/117) MSSA üremesi varken, MRSA üremesi saptanmadı. Altta yatan kronik hastalığı olmayan olgularda ( $n=887$ ) bu oranlar sırasıyla %39.9 (354/887) ve %1.4 (12/887) saptandı ( $p=0.039$ ). Tablo-9b dikkate alındığında altta yatan kronik hastalık varlığı ile taşıyıcılık arasındaki ilişkiyi incelemek için; MSSA, MRSA üremesi olanlar ve üremesi olmayanlar ikişer ikişer ki-kare ya da Fisher kesin ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üreme olmayan grup, MSSA üreyen grupla altta yatan hastalık varlığı açısından karşılaştırıldı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.028$ ). Üreme olmayan grupla MRSA üreyen grup ve MSSA ile MRSA üreyen gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0.384$ ,  $p=0.611$ ). Altta yatan hastalık varlığı olanlarda MSSA taşıyıcılığı daha düşük oranda saptandı ve aradaki fark anlamlı idi. Altta yatan kronik hastalığı varlığı MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak değil, aksine koruyucu faktör olarak saptandı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; evinde sağlık çalışanı olan çocukların oranı %6.2 (25/401), üremesi olmayanlarda ( $n=603$ ) %7.1 (43/603) saptandı ( $p=0.580$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların sırasıyla %16.7 (2/12) ve %5.9'unda (23/389) evinde sağlık çalışanı varken sırasıyla %83.3'ünde (10/12) ve %94.1'inde (366/389) evinde sağlık çalışanı yoktu, aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.295$ ). Tablo 9c'de görüldüğü üzere evinde sağlık çalışanı olan ( $n=68$ ) olguların %33.8'inde (23/68) MSSA, %2.9'unda (2/68) MRSA üremesi varken; evinde sağlık çalışanı olmayan olgularda ( $n=936$ ) bu oranlar sırasıyla %39.1 (355/936) ve %1.1 (10/936) sap-

tandı ( $p=0.295$ ). Evinde sağlık çalışanı olanlarda MRSA taşıyıcılığı daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark anlamlı değildi. Bu nedenle evinde sağlık çalışanı varlığı MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; kalabalık aile yapısı ( $\geq 5$  kişi) olan çocukların oranı %41.1 (165/401), üremesi olmayanlarda ( $n=603$ ) %35.7 (215/603) saptandı ( $p=0.079$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların sırasıyla %33.3'ünde (4/12) ve %41.4'ünde (161/389) evinde kalabalık aile yapısı vardı, aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.182$ ). Tablo 9c'de görüldüğü üzere kalabalık aile yapısı olan ( $n=624$ ) olguların %42.4'ünde (161/624) MSSA, %1.1'inde (4/624) MRSA üremesi varken; kalabalık aile yapısı olmayan olgularda ( $n=380$ ) bu oranlar sırasıyla %36.5 (228/380) ve %1.3 (8/380) saptandı ( $p=0.182$ ). Kalabalık aile yapısı MSSA taşıyıcılığı olanlarda daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark anlamlı değildi. Kalabalık aile yapısı MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; evinde evcil hayvan besleme oranı %17.5'inde (70/401), üremesi olmayanlarda ( $n=603$ ) ise %15.6 (94/603) oranında saptandı ( $p=0.433$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların (sırasıyla %25'i 3/12 ve %17.2'si (67/389) evcil hayvan besliyordu ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.568$ ). Evcil hayvan besleyenlerde MRSA taşıyıcılığı olanlarda daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark anlamlı değildi. Evcil hayvan besleme MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; düzenli takım sporu yapanların oranı %11.7 (47/401), üremesi olmayanlarda ise ( $n=603$ ) %15.6 (94/603) oranında saptandı ( $p=0.107$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların sırasıyla %8.3'ü (1/12) ve %11.8'i (46/389) takım sporu yapıyordu ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.252$ ). Düzenli takım sporu yapma MSSA taşıyıcılığı olanlarda daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark anlamlı değildi. Düzenli takım sporu yapmak MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; kreş ya da anaokuluna giden çocukların oranı %4.7 (19/401), üremesi olmayanlarda ise (n=603) %8.6 (52/603) oranında saptandı ( $p=0.019$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların sırasıyla %25'i (3/12) ve %4.1'i (16/389) kreş/anaokuluna gidiyordu ve aradaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Tablo 9c'de görüldüğü üzere kreş/anaokuluna giden (n=71) olguların %22.5'inde (16/71) MSSA, %4.2'sinde (3/71) MRSA üremesi varken; kreş/anaokuluna gitmeyen olgularda (n=933) bu oranlar sırasıyla %40 (373/933) ve %1 (9/933) saptandı ( $p=0.001$ ). Tablo-9b dikkate alındığında kreş/anaokuluna gitmek ile taşıyıcılık arasındaki ilişkiyi incelemek için; MSSA, MRSA üremesi olanlar ve üremesi olmayanlar ikişer ikişer ki-kare ya da Fisher kesin ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üreme olmayan grup, MRSA üreyen grupla kreşe/anaokuluna gitmek açısından karşılaştırıldı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0.083$ ). Üreme olmayan grupla MSSA üreyen grup ve MSSA ile MRSA üreyen gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (sırasıyla  $p=0.006$ ,  $p=0.015$ ). Kreş ya da anaokuluna gidenlerde MRSA taşıyıcılığı daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark anlamlı idi. Kreşe ya da anaokuluna gitmek MRSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptandı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; aylık aile geliri kötü olan çocukların oranı %52.1 (209/401), üremesi olmayanlarda ise (n=603) %51.2 (309/603) oranında saptandı ( $p=0.955$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların sırasıyla; %50 (6/12) ve %52.2 (203/389) aylık geliri kötü, sırasıyla; %3.3 (4/12) ve %42.2'si (164/389) orta, sırasıyla; %16.7 (2/12) ve %5.7'si (22/389) aylık gelir düzeyi iyi olarak saptandı, aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.626$ ). Aylık geliri kötü olanların MSSA taşıyıcılığı daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark anlamlı değildi. Aylık gelir durumu MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; sağlık güvencesi olma oranı %11.7 (40/401), üremesi olmayanlarda ise (n=603) %9.1 (55/603) oranında saptandı ( $p=0.651$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların (sırasıyla %91.7'sinde (11/12) ve %90'ında (350/389) sağlık güvencesi varken, sırası-

la %9.3'ü (1/12) ve %10'unda (39/389) sağlık güvencesi yoktu, aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.885$ ). Sağlık güvencesi yokluğu MSSA taşıyıcılığı olanlarda daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark anlamlı değildi. Sağlık güvencesi yokluğu MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

*S. aureus* üremesi olan toplam 401 çocukta; evinde kronik hasta olan çocukların oranı %15.5 (62/401), üremesi olmayanlarda ise (n=603) %17.9 (108/603) oranında saptandı ( $p=0.311$ ). MRSA ve MSSA taşıyıcılığı olanların (sırasıyla %16.7 (2/12) ve %15.4'ünde (60/389) evinde kronik hasta varken, sırasıyla %83.3'ünde (10/12) ve %84.6'sında (329/389) evinde kronik hasta yoktu, aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.595$ ). Evde kronik hasta varlığı taşıyıcılık olmayanlarda daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark anlamlı değildi. Evde kronik hasta varlığı MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmadı.

MRSA ya da MSSA kolonizasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinden istatistiki olarak anlamlı olanlar nominal regresyon analizinde model olarak kullanıldı. %95 güven aralığı ve odds oranı hesaplandı. Tablo 10'da nominal regresyon analizi ile olası risk faktörlerinin taşıyıcılık üzerine etkisi görülmektedir.

**Tablo-10:** Anlamlı bulunan risk faktörlerinin nominal regresyon analizine göre taşıyıcılık üzerine etkisi.

Model	Bağımsız değişkenler	p değeri	OO (%95 GA)
	Kreş/anaokuluna gitme	0,006	2.252 (1.267-4.016)
	Kronik hastalık varlığı	0,022	-1.629 (1.072-2.481)

**OO:** Odds Oranı, **GA:** Güven Aralığı.

Kreş ya da anaokuluna gitmenin çocuklarda MSSA ya da MRSA kolonizasyonunu 2.252 kat (OO) arttırdığı (%95 GA: 1.267-4.016) saptandı.

Kronik hastalığı olanlarda kolonizasyonun daha az olduğu görüldü. Kronik hastalık varlığı koruyucu faktör (negatif risk faktörü) olarak saptandı.

Altta yatan kronik hastalık varlığı MSSA kolonizasyonunu 1.629 kat (OO) azalttığı (%95 GA 1.072-2.481) saptandı.

MRSA kolonizasyonu saptanan olguların %41.6'sı (5/12) kız idi. Ortalama yaş  $9.2 \pm 3.6$  yıl saptandı. Olguların hiçbirinde kronik hastalık ve düzenli takım sporu yapma öyküsü yoktu. Evde sağlık çalışanı varlığı, son 1 yıl içinde hastaneye yatış öyküsü ve evde kronik hasta varlığı herbiri ayrı ayrı %16.6 (2/12) olguda saptanırken, evde evcil hayvan besleyen ve kreşe devam eden %25 (3/12) olgu vardı. Kalabalık aile yapısı ( $\geq 5$  kişi) %33.3 (4/12) olguda saptandı. Sosyoekonomik durum %50 (6/12) hastada kötü saptanırken, %8.3 (1/12) olgunun sağlık güvencesi yoktu. Burunda ve/veya boğazda MRSA kolonizasyonu olan olguların risk faktörleri Tablo-11'de gösterilmiştir.

**Tablo-11: MRSA kolonizasyonu olan olguların risk faktörleri.**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	n/N (%)
Hastaneye yatış öyküsü	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	2/12 (16.6)
Antibiyotik kullanımı	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7/12 (58.3)
Operasyon öyküsü	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/12 (8.3)
Kronik hastalık varlığı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	- (0)
Evde sağlık çalışanı varlığı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	2/12 (16.6)
Kalabalık aile yapısı^	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	4/12 (33.3)
Evcil hayvan besleme	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	3/12 (25)
Düzenli spor yapma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0)
Kreş/anaokuluna devam	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	3/12 (25)
Sosyoekonomik durum*	1	1	1	1	2	2	1	2	3	2	1	3	6/12 (50)
Sağlık güvencesi	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	1/12 (8.3)
Evde kronik hasta varlığı	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2/12 (16.6)

**K:** Kız, **E:** Erkek.

\*: Sosyoekonomik durum 1:kötü; 2: orta; 3;iyi.

-: Yok, +: Var.

^: kalabalık aile, evde yaşayan kişi sayısının  $\geq 5$  olması şeklinde tanımlanmıştır.

Çalışmaya alınan 1004 sağlıklı çocuğun burun ve/veya boğaz kültüründen üretilen 435 *S. aureus* suşunun antibiyogramları yapıldı. Bazı çocuklarda hem burun hem de boğazda MSSA üremesi saptandığından toplam 389 olgudan izole edilen 423 MSSA suşuna antibiyogram yapıldı. 423 MSSA suşunun antibiyogram sonucu Tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12:** Toplam 389 olgudan izole edilen 423 MSSA suşunun antibiyotik duyarlılık sonuçları.

	<b>Dirençli n, (%)</b>	<b>Duyarlı n, (%)</b>	<b>Orta duyarlı n, (%)</b>
<b>Penisilin</b>	385 (91)	38 (9)	Tanımlanmamış*
<b>Sefoksitin</b>	- (0)	423 (100)	Tanımlanmamış*
<b>Eritromisin</b>	44 (10.4)	352 (83.2)	27 (6.4)
<b>Klindamisin</b>	- (0)	420 (99.4)	3 (0.6)
<b>Tetrasiklin</b>	34 (8)	387 (91.6)	2 (0.4)
<b>Rifampisin</b>	1 (0.2)	422 (99.8)	- (0)
<b>TMP-SMX</b>	- (0)	423 (100)	- (0)
<b>Siprofloksasin</b>	2 (0.4)	419 (99.2)	2 (0.4)
<b>Gentamisin</b>	-(0)	423 (100)	- (0)
<b>Kloramfenikol</b>	4 (1)	419 (99)	- (0)
<b>Linezolid</b>	- (0)	423 (100)	Tanımlanmamış*
<b>Vankomisin</b>	-(0)	423 (100)	- (0)

**TMP-SMX:** Trimetoprim-sulfametoksazol

\*: CLSI 2011 kriterlerine göre (68)

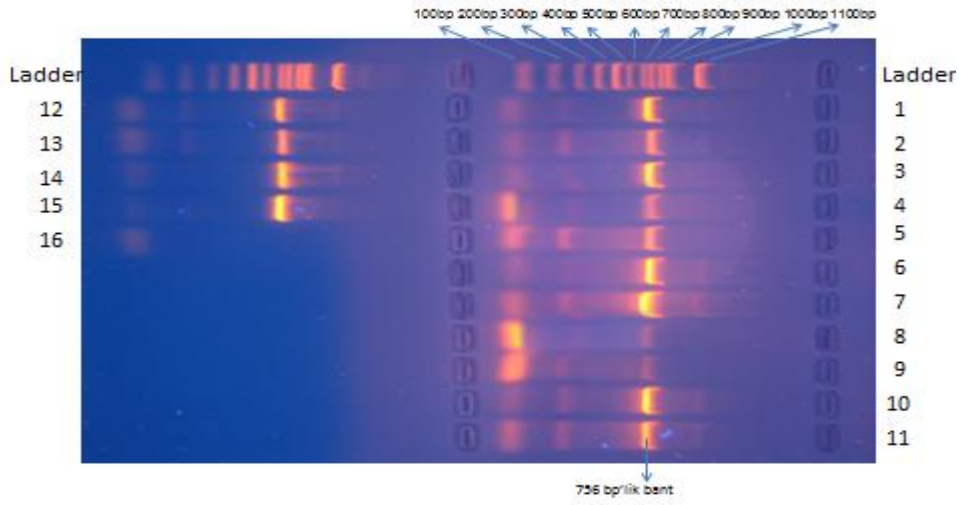
Burun ve/veya boğaz kültüründe üreyen 423 MSSA suşunun antibiogramı yapıldı. CLSI 2011 kriterlerine uygun olarak Tablo-3'te belirtilen inhibisyon zonu çapları esas alındı (68). Dirençli, orta duyarlı ve duyarlı şeklinde sınıflandırma yapıldı. Vankomisin duyarlılığı E-test yapılarak değerlendirildi (68). Suşların %91'i (385/423) penisiline, %10.4'ü (44/423) eritromisine, %8'i (34/423) tetrasikline, %1'i (4/423) kloramfenikole, %0.4'ü (2/423) siprofloksa-

sine, %0.2'si (1/423) rifampisine dirençli saptandı. Orta düzey direnç ise eritromisine %6.4 (27/423), klindamisine %0.6 (3/423), siprofloksasine ve tetrasikline %0.4 (2/423) oranında saptandı. TMP-SMX, gentamisin, vankomisin ve linezolide karşı direnç saptanmadı. 423 suş içinde indüklenebilir klindamisin direnci (MLS<sub>B</sub>) 41 izolatta toplamda %9.7 (41/423) oranında saptandı. Eritromisine dirençli suşların %93.2'sinde (41/44) indüklenebilir klindamisin direnci vardı. *S. aureus* suşlarında yapısal klindamisin direnci saptanmadı.

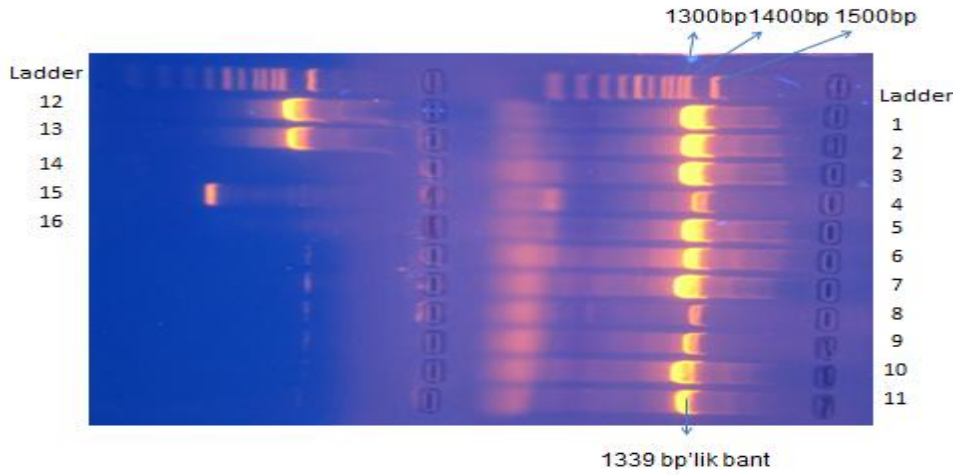
12 MRSA suşunun tamamı penisilin ve sefoksitine dirençli iken, klindamisin, linezolid, gentamisin, rifampisin ve vankomisine karşı direnç saptanmadı. Tetrasiklin ve kloramfenikole %8.3 (1/12) suшта direnç gözlenirken, siprofloksasin ve TMP-SMX'e karşı %8.3 (1/12) suшта orta düzey direnç, eritromisine ise %16.6 (2/12) suшта orta düzey direnç saptandı.

Çalışmamızda burun ve/veya boğaz bölgesinde üreyen 12 MRSA izolatında, moleküler analiz ile öncelikle *S. aureus* için özgül olan 16s rRNA geni varlığı araştırıldı. Bu işlem PZR'de Staph756F ve Staph750R primerleri kullanılarak gerçekleştirildi. 12 MRSA izolatının hepsinde 16s rRNA geni varlığı saptandı ve böylece izolatların moleküler olarak *S. aureus* olduğu gösterildi. MRSA suşlarında metisilin direncini sağlayan *mecA* geni varlığını saptamak için MR1 ve MR2 primerleri kullanıldı. Çalışmamızda üretilen 12 MRSA izolatının hepsinde *mecA* geni varlığı saptandı ve böylece moleküler olarak izolatların hepsinin MRSA olduğu gösterildi. 12 MRSA izolatında *SCCmec* tip IV geni varlığı *SCCmec* IVa1 ve *SCCmec* IVa2 primerleri kullanılarak PZR'de araştırıldı. 12 MRSA izolatının hepsi daha çok TK-MRSA olduğunu destekler şekilde *SCCmec* tip IV geni taşıyordu. PVL geni varlığı 12 MRSA izolatında Luk-PV-1 ve Luk-PV-2 primerleri kullanılarak araştırıldı. 12 MRSA izolatından sadece bir tanesinde (%8.3) PVL geni varlığı gösterildi. Tablo-11a, Tablo-11b, Tablo-11c ve Tablo-11d'de sırasıyla 16S rRNA, *mecA*, *SCCmec* tip IV ve PVL genlerinin agaroz jel elektroforezinde elde edilen bant görünüşleri gösterilmiştir.

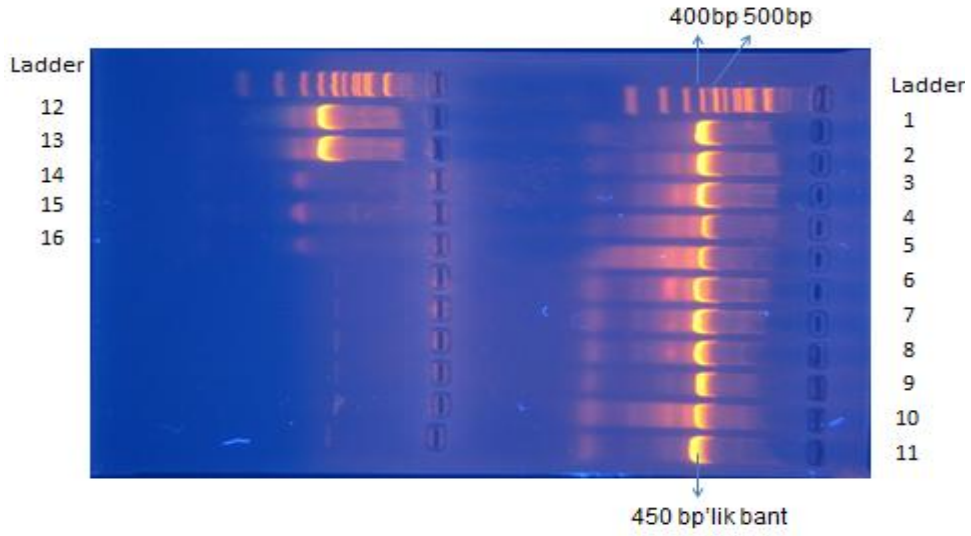




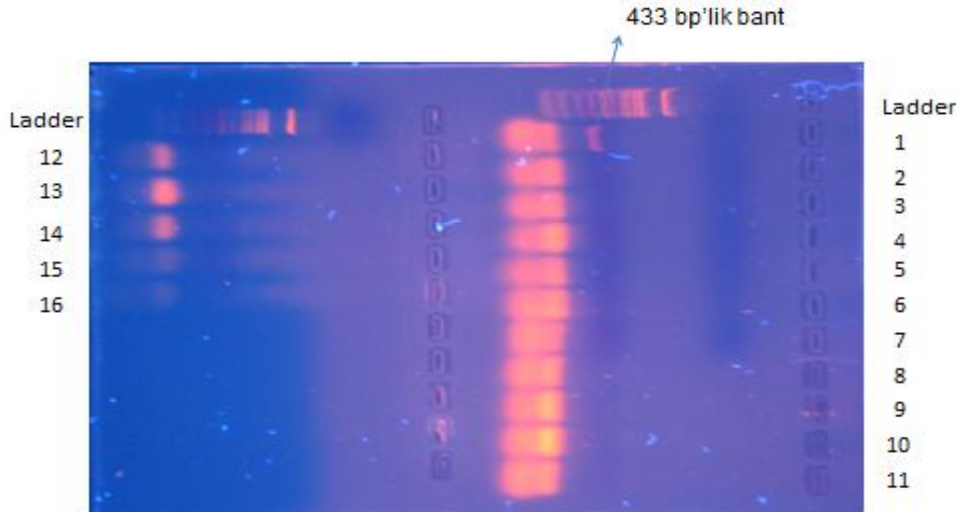
**Şekil-11a:** *S. aureus*'a özgül olan 16S rRNA geninin, Staph756F ve Staph750R primerleri kullanılarak 1-12 numaralı bölgelerde agaroz jel elektroforezinde elde edilen 756 bp'lik bant görünümü. 13, 14, 15 numaralı bölgeler pozitif kontrol, 16 numaralı bölge negatif kontrol suşunu göstermektedir.



**Şekil-11b:** MRSA'ya özgül olan *mecA* geninin, MR1 ve MR2 primerleri kullanılarak 1-12 numaralı bölgelerde agaroz jel elektroforezinde elde edilen 1339 bp'lik bant görünümü. 13 ve 15 numaralı bölgeler pozitif kontrolü, 14 ve 16 numaralı bölgeler negatif kontrolü göstermektedir.



**Şekil-11c:** *SCCmec* tip IV geninin, *SCCmec* 4a1 ve *SCCmec* 4a2 primerleri kullanılarak 1-12 numaralı bölgelerde agaroz jel elektroforezinde elde edilen 450 bp'lik bant görünümü. 13 numaralı bölge pozitif, 14, 15,16 numaralı bölge negatif kontrolü göstermektedir.



**Şekil-11d:** PVL geninin Luk-PV-1 ve Luk-PV-12 primerleri kullanılarak sadece 1 numaralı bölgede agaroz jel elektroforezinde elde edilen 433 bp'lik bant görünümü. 13, 14, 15, 16 numaralı bölgeler negatif kontrolü göstermektedir.

## TARTIŞMA

*S. aureus* ciddi seyreden toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların sık görülen etkenlerinden biridir. Tüm dünyada SHİ-MRSA'ya bağlı enfeksiyonların tedavisi oldukça problem yaratırken özellikle son on yılda ABD, Avustralya, Suudi Arabistan, Finlandiya, Yeni Zelanda, İngiltere, Tayvan, gibi değişik ülkelerde TK-MRSA'nın nazal kolonizasyonu ve TK-MRSA'ya bağlı enfeksiyonların sıklığında artış saptanmıştır (146-148).

Sağlıklı kişilerin 1/3'ünde hayatının herhangi bir döneminde burunda *S. aureus* kolonizasyonu görülebilir (16). Burun bölgesinde bakterinin çoğalmasının vücudun diğer bölgelerine yayılmasında rol aldığı gösterilmiştir (18). Bazı çalışmalarda burunda kolonize olan *S. aureus* izolatının deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açan etken olduğu (20, 21), bazı çalışmalarda ise burundan ve enfeksiyon yerinden izole edilen izolatın benzerlik oranının düşük olduğu gösterilmiştir (49). Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan kişilerin ortalama %80'inde (%42-100) burunda genel *S. aureus* taşıyıcılığı saptanmışken, ortalama %65'inde (%29-88) ise lezyonda ve burunda aynı izolat saptanmıştır (105). Burunda kolonize olan *S. aureus* suşlarının daha sonradan olabilecek bir enfeksiyonun kaynağı olabileceği gösterilmiştir (16). Bununla birlikte MRSA kolonizasyonunun MSSA kolonizasyonundan farklı olarak enfeksiyon riskini 4 kat artırdığı gösterilmiştir (19). Bu kişilerde *S. aureus* burun taşıyıcılığının ortadan kaldırılmasının enfeksiyon riskini azalttığı da saptanmıştır (20, 21).

Tüm dünyada çeşitli ülke ve bölgelerde yapılan, erişkin ve çocuk yaş gruplarını içeren, toplum ve hastane kaynaklı MSSA ve MRSA taşıyıcılığı sürveyans çalışmalarında değişik oranlar bildirilmiştir. Genelde MSSA taşıyıcılığı MRSA taşıyıcılığına göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Son on yılda 0-18 yaş grubunda değişik yaş gruplarındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda ABD, Kuzey Avrupa, Latin Amerika, Uzakdoğu Asya ve Ortadoğu ülkelerinde MSSA kolonizasyonu %23.5-59.8, MRSA kolonizasyonu ise %0.18-11.6 arasında bildirilmiştir (155-167, 177). Kore, Meksika, Tayvan gibi

ülkelerde hem *S. aureus* hem de MRSA kolonizasyonu diğer ülkelere göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır (158, 159, 163, 164). Ülkemizde ise son on yılda değişik yaş gruplarında çocuklarda yapılan çalışmalarda *S. aureus* kolonizasyonu %14.3-28.4, MRSA kolonizasyonu ise %0-1 arasında saptanmıştır (29- 31, 170, 171).

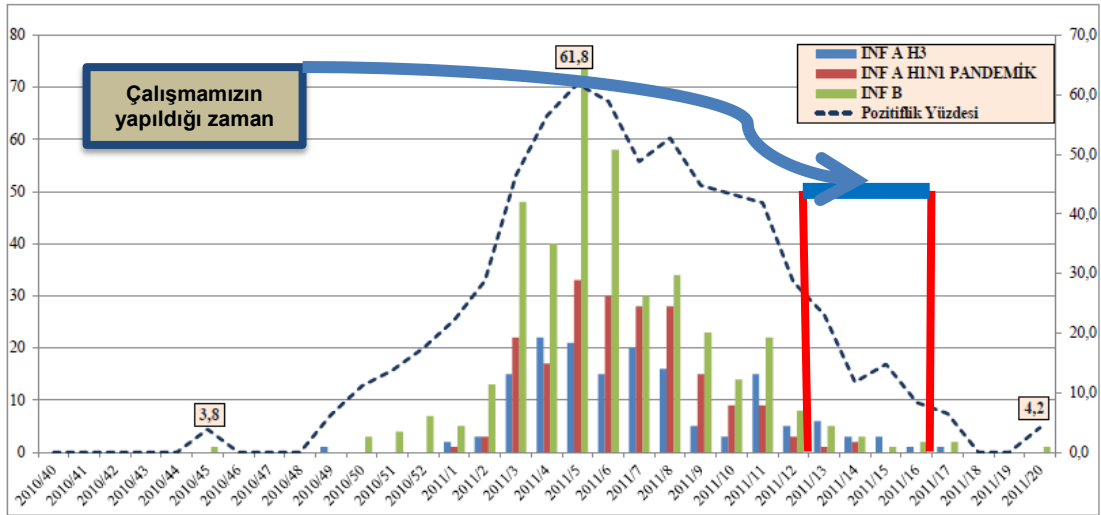
TK-MRSA ile SHİ-MRSA izolatlarının mikrobiyolojik ve epidemiyolojik özellikleri farklıdır (150). TK-MRSA daha çok deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açıp daha genç hastalarda görülürken, SHİ-MRSA izolatları daha yaşlı hastalarda ve risk faktörü olan (hemodiyaliz, periton diyalizi, cerrahi hastaları, intravenöz kateter, perkütan araç) hastalarda daha çok görülür. TK-MRSA suşları SCC*mec* tip IV ve genellikle PVL geni taşırken SHİ-MRSA suşları SCC*mec* tip I, II, III geni taşır ve genellikle PVL geni taşımaz (16, 151). MRSA taşıyıcılığı prevelansı tüm dünyada arttığı gibi toplumda bildirilen MRSA'ya bağlı enfeksiyonların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Toplumda tespit edilen MRSA kolonizasyon oranlarına dayanarak MRSA'nın enfeksiyon kontrol önlemleri ve epidemiyolojik çalışmaları gerçekleştirilmektedir (32).

*S. aureus* taşıyıcılığının prevelansının saptanmasında en sık kullanılan yöntem eküvyon ile sürüntü kültürü almaktır. *S. aureus* sağlıklı bireylerde vücudun değişik bölgelerinde kolonize olabilir. *S. aureus* için burun bölgesi, kolonizasyon için uygun bir anatomik bölge ve aynı zamanda taşıyıcılığın en yüksek oranda saptandığı yerdir (16, 105). Burunda MRSA ve *S. aureus* kolonizasyonu saptanmayan bireylerin bazılarında boğazda ve deride kolonizasyon saptanmaktadır. Çalışmalarda genellikle sadece burun taşıyıcılığı oranları bildirilmektedir. Bu durum, toplumda sağlıklı bireylerde taşıyıcılığın, bildirilen oranlardan daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (152).

Lautenbach ve ark. (153) yaptığı çalışmada MRSA kolonizasyonu tespitinde birden fazla anatomik bölgenin taranmasının duyarlılığı %90'dan fazla artırdığını saptamıştır. Bu çalışmada burundan sonra boğaz bölgesi en sık kolonizasyon bölgesi olarak saptanmış olup, perinedeki üremeler SHİ-MRSA ile ilişkili saptanmıştır (153). Mertz ve ark. (154). *S. aureus* taşıyıcılığının tespitinde burun ve boğaz bölgesinin birlikte değerlendirilmesinin duyarlılığı %20-26 oranında artırdığını saptamıştır. Hangi anatomik bölgeden kültür

alınacağına ilişkin bir görüş birliği olmamasına rağmen Albrich ve Harbarth'ın yayınladığı önerilerde en azından burun ve boğaz kültürünün alınması gerekliliği vurgulanmıştır (127).

Çalışmamızda burun ve boğaz bölgesi; taşıyıcılığın en sık görüldüğü bölgeler olması nedeniyle ve taşıyıcılık tespitinin duyarlılığının artırılması için seçildi. Çalışmamızda, sadece burun bölgesi taşıyıcılık tespitinde kullanılıyordu; *S. aureus* taşıyıcılığı %39.9 yerine %25.1, MSSA taşıyıcılığı %38.7 yerine %24.2, MRSA taşıyıcılığı ise %1.2 yerine %0.9 saptanacaktı. Sağlıklı bireylerde *S. aureus* taşıyıcılığının gerçek oranlarının saptanmasında burun ve boğaz kültürleri yanında rektal ve inguinal bölge sürüntü kültürlerinin de alınması da önem taşımaktadır.



**Şekil-12:** İnfluenza sezonunda ulusal sürveyans kapsamında saptanan vakaların etkenine, tipine, pozitiflik yüzdesine ve sezon haftalarına göre dağılımı (Türkiye, 2010-2011) (217).

*S. aureus* taşıyıcılığının mevsimler, sıcaklık ve nem ile ilişkisi gösterilmemiştir (119). Literatürde influenza virüsü ile stafilocok nazal kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma olmasa da hipotez düzeyinde bilgiler mevcuttur. İnfluenza epidemilerinde bakteri ve influenza koenfeksiyonu mortalitenin önemli bir sebebidir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda influenza ve *S. aureus*'a birlikte maruz kalındığında sadece birine maruz kalmaya göre pnomoni ve ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (218). Çalışmamız 2011 yılının 13-16. haftaları arasında gerçekleştirildi. 2011 yılı influenza

surveyans verilerine göre (Şekil-12) 2011 yılı 12. haftadan itibaren influenza olgularında belirgin azalma gerçekleşmiştir. Çalışmamızda çocuklarda influenza sıklığı ve stafilokok kolonizasyonu arasındaki ilişki araştırılmasa da, ulusal surveyans verilerine göre influenza sıklığının azaldığı dönemde yaptığımız çalışmada *S. aureus* kolonizasyon oranlarımızın influenza virüsünden etkilenmediğini düşünüyoruz.

Tüm dünyada erişkinlerde ve çocuklarda yapılan, toplum ve hastane kaynaklı *S. aureus* taşıyıcılığı surveyans çalışmalarında bölgelere ve zamana bağlı olarak değişik oranlar bildirilmiştir. ABD’de Nakamura ve ark. (166), Mayıs-Temmuz 2001 tarih aralığında yaptığı çalışmada, 2 haftalık-21 yaş arası sağlıklı 500 çocukta genel *S. aureus* kolonizasyonunu %29, MRSA nazal kolonizasyonunu ise %0.8 oranında saptamıştır. Creech ve ark. (167) 2001 yılında Nakamura ve ark.’nın yaptığı çalışmayı aynı merkezde 3 yıl sonra Nisan-Eylül 2004 tarihleri arasında tekrarlamıştır. 2 hafta-21 yaş arası 500 sağlıklı çocukta genel *S. aureus* kolonizasyonu %36.4 saptanırken, MRSA kolonizasyonunun 3 senede %0.8’den %9.2’ye yükselmiştir. 3 sene içindeki 10 kattan fazla artış anlamlı saptanmış, bu artışı açıklayacak risk faktörü bulunamamıştır. Kolonizasyondaki artışın enfeksiyon riskini artırabileceği düşünülmüştür (167). ABD’de yapılan ulusal surveyans çalışmasında, 1-19 yaş arasında genel *S. aureus* kolonizasyonu 2003-2004 döneminde 2001-2002 dönemine göre %36.9’dan %34.6’ya düşerken, MRSA kolonizasyonu %0.6’den %1.3’e yükselmiştir (165). Fritz ve ark. (28) ABD’de Ekim 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında, 8 aylık zamanda 11 ayrı merkezde, 0-18 yaş arası 1300 sağlıklı çocukta nazal *S. aureus* kolonizasyonunu ve risk faktörlerini belirlemek için çalışma yapmıştır. Nazal MSSA kolonizasyonu ortalama %24, MRSA kolonizasyonu ise %2.6 saptanmıştır. Moleküler analizler sonucunda toplam 32 MRSA’nın %28’i sağlık bakımı ile ilişkili iken , %66’sı toplum kökenli saptanmıştır.

İsviçre’de, Mart-Nisan 2006 tarihinde 1 aylık sürede, 9 ayrı merkezde yapılan kesitsel, çok merkezli çalışmada 0-18 yaş grubundaki 1337 olguda *S. aureus* taşıyıcılığı %41.3, MRSA taşıyıcılığı %0.18 saptanmıştır (156). Nazal MRSA taşıyıcısı tek hasta, 14 yaşında, kardiyolojik problemi olan, tedavi için

İsviçre'ye bir Afrika ülkesinden gelen hasta olarak saptanmıştır. Fluegge ve ark. (157) Almanya'nın güneybatısında 2002-2004 yılları arasında, 5-7 yaş arası sağlıklı çocuklarda *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığı prevalansı ile ilgili yaptıkları çalışmada; çocukların %25.8' inde genel *S. aureus* kolonizasyonu saptanmış olup, MRSA kolonizasyon oranını %0.2 bulmuştur.

İran'ın batısında, Eylül 2007-Mart 2008 tarihleri arasında, 1-6 yaş arası 500 sağlıklı çocukta *S. aureus* burun taşıyıcılığı prevalansının araştırıldığı çalışmada genel *S. aureus* taşıyıcılığı %29.6, MRSA taşıyıcılığı ise %4.1 bulunmuştur (160). İsrail'de yapılan, 2003 yılında yayınlanan çalışmada, 0.5-17 yaş arası 831 sağlıklı çocukta *S. aureus* kolonizasyonu %23.5, MRSA kolonizasyonu ise %0.6 oranında saptanmıştır (177).

Brezilya'da Ağustos-Aralık 2005 tarihleri arasında 2-5 yaş arası sağlıklı 1192 çocukta yapılan nazal *S. aureus* taşıyıcılığı prevalansı çalışmasında *S. aureus* taşıyıcılığı %31.1, MRSA taşıyıcılığı ise %1.2 saptanmıştır (161). Hamdan-Partida ve ark.'nın (158) Meksika'da 1998-2004 yıllarını kapsayan, 1-96 yaş arası (ortalama 21 yaş) *S. aureus* taşıyıcılığı ile ilgili yaptığı çalışmada 1243 gönüllüden burun ve boğaz kültürü alınmıştır. Genel olarak toplumda *S. aureus* taşıyıcılığı %59.8, MRSA taşıyıcılığı ise %8.6 saptanmıştır. 20 yaş altında MRSA taşıyıcılığı %5.4, *S. aureus* taşıyıcılığı ise %35.1 oranında saptanmıştır Hindistan'da Ocak-Haziran 2005 tarihleri arasında, 6 aylık sürede 5-15 yaş arası 489 çocukta yapılan çalışmada *S. aureus* nazal kolonizasyonu %52.3, MRSA kolonizasyonu ise %3.9 saptanmıştır (162). Kore'de Eylül-Ekim 2008 arasında yapılan bir çalışmada, okul öncesi dönemde 428 çocukta MSSA taşıyıcılığı %28.9, MRSA taşıyıcılığı ise %9.3 bulunmuştur (159). Tayvan'da 2001-2007 yılları arasında sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalarda MRSA kolonizasyonu oranlarında yıllar geçtikçe artış saptanmıştır. Tayvan'ın kuzeyinde 2001'de %1.9 olan MRSA taşıyıcılık oranı 2007'de %10.2, güneyde ise aynı sürede %3.3'den %9.2'ye çıkmıştır. Erişkinlerde ise 2001'de %3.6 saptanan MRSA taşıyıcılık oranı 2007'de %4.8 saptanmış olup çocuklarla kıyaslandığında belirgin bir yükselme saptanmıştır (146). Tayvan'da yapılan 2004-2009 yılları arasında 14 yaş ve altı 3200 çocukta *S. aureus* nazal kolonizasyonu ile ilgili yapılan çalışmada genel

*S. aureus* kolonizasyonu %25.8, MRSA kolonizasyonu ise %11.6 saptanmıştır. Bu süre içinde *S. aureus* kolonizasyonu %28.1'den %23.3'e düşerken, MRSA kolonizasyonu %8.1'den %15.1'e yükselmiştir (163). Tablo-12a'da, dünyada son on yılda yapılan çalışmalarda, çocuklardaki *S. aureus* taşıyıcılık oranları ve risk faktörleri görülmektedir.

Ülkemizde Soysal ve ark.'nın (31), Ağustos 2002-Ocak 2003 tarihleri arasında İstanbul'da 6 aylık sürede, 0-18 yaş arası, polikliniğe hastalık nedeniyle başvuran, 1000 ayaktan tedavi edilen çocukta burun, aksilla ve perine'de *S. aureus* taşıyıcılığı prevelans çalışmasında *S. aureus* kolonizasyonu %17.3, MRSA kolonizasyonu ise %0.1 oranında saptanmıştır. Palandüz ve ark. (168), 1999'da İstanbul'da ebeveyni sağlık personeli olup hastane kreşine giden 135 sağlıklı çocukta *S. aureus* kolonizasyonunu %11 (15/135), MRSA kolonizasyonunu ise %2.2 (3/135) oranında saptamıştır. Çiftçi ve ark. (30), Kasım 2004-Mart 2005 tarihleri arasında yaptığı çalışmada, Afyonkarahisar'da 4-6 yaş arası 1134 sağlıklı çocukta *S. aureus* kolonizasyonunu %28.4, MRSA kolonizasyonunu ise %0.3 saptamıştır. Oğuzkaya-Artan ve ark. (29) Kayseri'de Mayıs-Haziran 2006 tarihinde yaptığı çalışmada, 5-7 yaş arası kreşe devam eden sağlıklı çocuklarda *S. aureus* nazal kolonizasyonunu %18, MRSA nazal kolonizasyonunu ise genel olarak %1 oranında saptamıştır. Özgüven ve ark. (170) Manisa'da 2005 yılında ilköğretim 1. sınıf ve lise son sınıf toplam 2015 öğrencide *S. aureus* kolonizasyonunu toplamda %14.7 oranında saptamıştır. Bu çalışmada MRSA taşıyıcılığı saptanmamıştır. MSSA kolonizasyonu ilköğretim öğrencilerinde %17.8, lise öğrencilerinde ise %11.6 oranında saptanmıştır. Kılıç ve ark.'nın (219) 2007 yılında Şubat-Mayıs ayları arasında 4 aylık sürede Ankara'da ilköğretim öğrencilerinde yaptığı çalışmada 4050 çocukta burunda genel *S. aureus* taşıyıcılığı %24.7, MRSA taşıyıcılığı %0.07, MSSA taşıyıcılığı ise %24.63 oranında saptanmıştır. Yurdakul ve ark. (171) 2009 yılında Ankara'da 0-18 yaş arası okula devam eden ve sağlam çocuk polikliniğine başvuran 1000 sağlıklı çocukta nazal *S. aureus* kolonizasyonunu %14.3, MRSA kolonizasyonu ise %0.2 saptamıştır.



**Tablo-12a:** Dünyada yapılan *S. aureus* taşıyıcılık çalışmalarındaki oranlar ve risk faktörleri.

Kaynak	Ülke	Tarih	Yaş	Sayı (N)	<i>S. aureus</i> (%)	MSSA (%)	MRSA (%)	Risk faktörleri
Kuehnert (17)	ABD	2001-2002	1-19 yaş	4772	36.9	36.3	0.6	Beyaz ırk, kız olmak
Nakamura (166)	ABD	Mayıs- Temmuz 2001	2 hf-21 yaş	500	29	28.2	0.8	Evde sağlık personeli varlığı
Creech (167)	ABD	Nisan-Eylül 2004	2 hf-21 yaş	500	36.4	27.2	9.2	Evde sağlık personeli varlığı
Gorwitz (165)	ABD	2003-2004	1-19 yaş	4338	34.6	33.3	1.3	Sağlık bakımı alan erkeler, yoksul kadınlar, diyabet hastaları, ABD'de doğanlar
Fritz (28)	ABD	Ekim 2005- Haziran 2006	0-18 yaş	1300	24	21.4	2.6	Evcil hayvan beslemek, tırnak yemek, kalabalık aile yapısı (MSSA), düzenli takım sporu yapmak, siyah ırk, düşük sos-yoekonomik düzey, sağlık güvencesi olmamak, önceden sağlık bakımı almak, geçirilmiş sistemik enfeksiyon. Tıraş olmak, saç jölesi kullanmak ve kreşe gitmek koruyucu faktör
Datta (155)	İsviçre	Mart-Nisan 2006	0-18 yaş	1350	41.3	41.1	0.2	Yaş arttıkça, evde son 3 ayda hastaneye yatan kişi varlığı artırırken, son 3 ayda antibiyotik kullanımı azaltmıştır.
Fluegge (157)	Almanya	2002-2004	5-7 yaş	1455	25.8	25.6	0.2	Araştırılmamış

**Tablo-12a devamı:** Dünyada yapılan *S. aureus* taşıyıcılık çalışmalarındaki oranlar ve risk faktörleri.

Kaynak	Ülke	Tarih	Yaş	Sayı N	<i>S. aureus</i> (%)	MSSA (%)	MRSA (%)	Risk faktörleri
Partida (158)	Meksika	1998-2004	1-96 1-20	1243	59.8 -	51.2 -	8.4 4.9	Araştırılmamış
Cardoso (161)	Brezilya	2005	2-5 yaş	1192	31.1	29.9	1.2	Kreşe gitmek artırmakta, anne eğitim seviyesi arttıkça risk azalmaktadır
Schlesinger (177)	İsrail	2003	0.5-17 yaş	831	23.5	22.9	0.6	Evde sağlık çalışanı varlığı, ileri yaş
Sedighi (160)	İran	2007-2008	1-6 yaş	500	29.6	25.5	4.1	Kreşe gitmek
Chatterjee (162)	Hindistan	Ocak-Haziran 2005	5-15 yaş	489	52.3	48.4	3.9	Çamurdan yapılmış evde oturmak
Lo (163)	Tayvan	2004-2009	≤14 yaş	3200	25.8	14.2	11.6	Son 1 yıl içinde antibiyotik kullanımı, atopik dermatit, kronik hastalık, son 1 yıl içinde hastaneye yatış, ailede sağlık çalışanı varlığı, geçirilmiş deri ve yumuşak doku enfeksiyonu
Chen (164)	Tayvan	2005-2008	2-5 yaş	6057	23.2	15.4	7.8	Kreşe gitmek, 2-5 yaş arası olmak, ailede çocuk sayısının fazla olması, Tayvan'ın kuzeyinde yaşamak
Lee (159)	Kore	Eylül-Ekim 2008	1-6.8 yaş	428	28.9	19.6	9.3	Araştırılmamış
Bizim Çalışmamız	Türkiye	Mart-Nisan 2011	2-16 yaş	1004	39.9	38.7	1.2	Kreşe ya da anaokuluna gitmek. Kronik hastalık varlığı koruyucu faktör

Erdenizmenli ve ark.'nın (169) İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi'ne Ocak-Aralık 2000 tarihleri arasında başvuran 500 yetişkin ve çocuk üzerinde yaptığı çalışmada tüm yaş gruplarında %9.4 oranında genel *S. aureus* taşıyıcılığı saptanırken, MRSA taşıyıcılığına rastlanmamıştır. Aynı çalışmada 1-16 yaş grubunda %19.1 oranında *S. aureus* taşıyıcılığı saptanmıştır. Tablo-12b'de ülkemizde *S. aureus* taşıyıcılığı ile ilgili yapılan çalışmalar görülmektedir. Bu çalışmalarda MRSA kültür antibiyogram ile saptanmış olup, Kılıç ve ark. (219) ile Yurdakul ve ark.'nın (171) yaptığı çalışmalar dışında izolatların moleküler yöntemler ile MRSA olduğu gösterilmemiştir.

Tüm dünyada değişik ülke ve bölgelerde, değişik yaş gruplarında, değişik tarihlerde yapılan kesitsel ya da longitudinal çalışmalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, MSSA ve MRSA taşıyıcılık oranları farklılık göstermektedir. Özetle tüm dünyada 1998-2009 yılları arasında 0-18 yaş grubunda değişik yaş gruplarındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda ABD ve Kuzey Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde *S. aureus* taşıyıcılığı %24-41.3, MSSA taşıyıcılığı %21.4-41.1, MRSA taşıyıcılığı ise %0.2-9.2 arasında saptanmıştır (17, 28, 155, 157, 165-167). Meksika ve Brezilya gibi Latin Amerika ülkelerinde *S. aureus*, MSSA ve MRSA taşıyıcılığı ise sırasıyla %31.1-59.8, %29.9-51.2, %1.2-4.9; Tayvan, Kore ve Hindistan gibi Uzakdoğu Asya ülkelerinde ise *S. aureus*, MSSA ve MRSA taşıyıcılığı sırasıyla %23.2-52.3, %14.2-48.4, %3.9-11.6 arasında saptanmıştır (158, 159, 161-164). İran ve İsrail gibi komşu Ortadoğu ülkelerinde ise *S. aureus* taşıyıcılığı %23.5-29.6, MSSA taşıyıcılığı %22.9-25.5, MRSA taşıyıcılığı ise %0.6-4.1 arasında bildirilmiştir (160, 177). Özellikle Kore, Tayvan gibi ülkelerde MRSA kolonizasyonu diğer ülkelere göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır (155-167, 177). Ülkemizde ise 2000-2009 yılları arasındaki değişik yaş gruplarında sağlıklı veya hastalık nedeniyle polikliniğe başvuran çocuklarda yapılan çalışmalar incelendiğinde *S. aureus* kolonizasyonu %14.3-28.4, MRSA kolonizasyonu ise %0-1 arasında saptanmıştır (29-31, 170, 171).

Çalışmamız 2-16 yaş arası sağlıklı çocuklarda, Mart-Nisan 2011 tarihleri arasında kreşe ve ilköğretime devam eden çocuklar arasında gerçekleştirildi. Çalışmamızda çocuklarda genel *S. aureus* kolonizasyonu %39,9

oranında saptanırken, MSSA kolonizasyonu %38.7, MRSA kolonizasyonu ise %1.2 oranında saptandı. Çalışmamızda saptanan genel *S. aureus* kolonizasyon oranları ABD (28, 166), Almanya (157), Tayvan (163), İsrail (179) ve İran'dan (160) bildirilen çalışmalara göre daha yüksek saptanırken, Hindistan'a göre (162) göre ise daha düşük saptandı. İsviçre (156), ABD (165, 167), Meksika (158) ve Brezilya'dan (161) bildirilen yayınlarda ise, çalışmamıza benzer genel *S. aureus* kolonizasyon oranları saptandı. Burun ve/veya boğazda saptanan MRSA kolonizasyon oranlarımız ise ABD (167), Tayvan (146, 163), İran (160), Meksika (158) ve Hindistan'dan (162) bildirilen çalışmalara göre daha düşük; ABD (28, 165, 166), ve Brezilya'dan (161) bildirilen çalışmalarla ise benzer oranlar saptandı. İsrail (156), Almanya (157) ve İsviçre'den (156) bildirilen MRSA kolonizasyon oranları ise çalışmamızdan daha düşük oranda saptandı. Bir bütün olarak bakıldığında *S. aureus* kolonizasyon oranlarımız gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere göre kıyaslanabilir ama genellikle biraz daha yüksek oranda saptandı. Klinik önemi daha fazla olduğu saptanan, kolonizasyon sonrası enfeksiyona yol açma riski daha fazla olan MRSA kolonizasyon oranlarımız ise gelişmiş ülkelerle benzer, gelişmekte olan ülkelere ise daha düşük oranda saptandı. Ülkemizde ise İstanbul, İzmir, Ankara, Kayseri, Manisa ve Afyonkarahisar'da yapılan, 0-18 yaş arasında değişik yaş gruplarını içeren 2000-2009 yılı arasındaki çalışmalarda ise çalışmamıza göre daha düşük *S. aureus*, MSSA ve MRSA taşıyıcılık oranları saptanmıştır (29-31, 169-171, 219).

Çalışmamızda saptanan *S. aureus*, MSSA ve MRSA kolonizasyon oranları ülkemizde yapılan benzer çalışmalarla kıyaslandığında, bildirilen en yüksek oranlar olduğu saptandı. Oranların yüksek saptanmasının nedeni, burun ve boğaz kültürlerinin birlikte değerlendirmeye alınarak duyarlılığın artırılması olabilir. MRSA saptanan bütün olgularda özgül moleküler testlerin pozitif olması çalışmanın güvenilirliğini artıran bir faktör olabilir. Çalışmanın yapıldığı il merkezinde, değişik sosyoekonomik düzeydeki ilköğretim okullarında birbirlerinden farklılık gösteren kolonizasyon oranları aynı ilde bile bölgesel farklılıkların olabileceğini desteklemektedir.

**Tablo-12b** : Ülkemizde yapılan *S. aureus* taşıyıcılık çalışmalarındaki oranlar ve risk faktörleri.

Kaynak	Ülke	Tarih	Yaş	Sayı	<i>S.aureus</i> (%)	MSSA (%)	MRSA (%)	Risk faktörleri
Erdenizmenli (169)	İzmir	2000	1-16 yaş	500	19.1	-	-	Değerlendirilmemiş
Soysal (31)	İstanbul	Ağustos 2002-Ocak 2003	0-16	1000	17.3	17.2	0.1	Allerjik rinit
Çiftçi (30)	Afyonkarahisar	Kasım 2004-Mart 2005	4-6 yaş	1134	28.4	28.1	0.3	Değerlendirilmemiş. Kalabalık aile, annenin sağlık personeli olması, ebeveynin eğitim düzeyi düşüklüğü kolonizasyonla ilişkili bulunmuş
Oğuzkaya-Artan (29)	Kayseri	Mayıs-Haziran 2006	5-7 yaş	200	18	17	1	Saptanmamış
Kılıç (219)	Ankara	Şubat-Mayıs 2007	2-7 yaş	4050	24.7	24.63	0.07*	Araştırılmamış
Özgüven (170)	Manisa	2005	İÖ 1.sınıf ve Lise son sınıf	2015	14.7	14.7	0	Yok. İÖ öğrencilerinde daha yüksek oranlar saptanmış.
Yurdakul (171)	Ankara	2009	0-18 yaş	1000	14.3	14.1	0.2**	Hastaneye yatış öyküsü, yaş arttıkça risk artmış. Kronik hastalık varlığı, son 6 ay içinde antibiyotik alımı, son 3 ayda hastaneye başvuru, YBÜ yatış koruyucu faktör olarak bulunmuş
Bizim Çalışmamız	Türkiye	Mart-Nisan 2011	2-16 yaş	1004	39.9	38.7	1.2*	Kreş ya da anaokuluna gitmek. Kronik hastalık varlığı koruyucu faktör

İÖ: ilköğretim; \*: Moleküler yöntemle doğrulanmış; \*\*: Bu çalışmada saptanan 2 MRSA izolatında *mecA* geni gösterilememiştir.

Bazı ülkelerde önemli sağlık sorunu olmaya başlayan toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonlarının, çalışmamızda saptanan düşük MRSA kolonizasyon oranları nedeniyle bölgemiz için henüz bir tehlike oluşturmadığını, ancak MRSA kolonizasyon oranlarının sürveyansının düzenli olarak yapılması ve izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Değişik risk faktörleri *S. aureus* taşıyıcılığını etkileyebilir. Kuehnert ve ark. (17) 2001-2002 yılında ABD’de yaptığı çalışmada çocukluk yaş grubunda kız olmayı *S. aureus* taşıyıcılığı için bir risk faktörü olarak saptamıştır. Gorwitz ve ark. (165) ise 6-19 yaş arası sağlıklı çocuklarla 1-5 yaş grubu sağlıklı çocukları karşılaştırmış; 6 yaş ve üzeri erkek cinsiyeti MRSA taşıyıcılığı için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlemiştir. Yapılan çok sayıdaki çalışmada ise *S. aureus* kolonizasyonu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (28, 31, 167, 170, 171, 177). Çalışmamızda burun ve/veya boğaz MSSA ve MRSA taşıyıcılığı sırasıyla kızlarda %36.9 ve %0.9, erkeklerde ise %40.9 ve %1.5 oranında saptandı. MSSA ve MRSA taşıyıcılığı erkeklerde daha fazla olmakla birlikte, her iki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, kız ya da erkek cinsiyete sahip olmak *S. aureus*, MSSA ve MRSA taşıyıcılığı için bir risk faktörü olarak gösterilmedi.

Yaş grubu *S. aureus* taşıyıcılığını etkileyebilir. Çocuklarda sürekli taşıyıcılık oranları erişkinlerden daha yüksek bulunmuştur. Bebeklik ve çocukluk çağında, kolonizasyon oranları yaş arttıkça değişmekte ve dalgalanma göstermektedir. Bebek 2 aylıkken %40-60 arasında bildirilen kolonizasyon oranları 6 aylıkken %21-28’e düşmektedir (40). Özellikle 10 ile 20 yaş arasındaki dönemde sürekli taşıyıcılar aralıklı taşıyıcıya döner ya da taşıyıcılık ortadan kalkar. Burunda sürekli taşıyıcılık oranları 0-9 yaş arasında %10, 10-19 yaş arasında ise yükselerek %24 saptanmıştır (116). Özellikle 20 yaş altındaki ergen ve çocuklarda sürekli taşıyıcılık oranları erişkinlerden yüksek saptanmıştır (105).

Kuehnert ve ark. 2001-2002 yılları arasında ABD’de *S. aureus* nazal kolonizasyonu prevelansını araştırmışlardır. *S. aureus* kolonizasyonunun prevelansı 6-11 yaş arasında en yüksek saptanmıştır. 60 yaş ve üzerinde olmak MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (17). İ-

rail'de yapılan çalışmada yaş ilerledikçe *S. aureus* kolonizasyonu prevelansının arttığı gösterilmiştir (177). Gorwitz ve ark. (165) ABD'de yaptığı çalışmada 20 yaş altında *S. aureus* kolonizasyonu prevelansının daha yüksek olduğu gösterilmiş, çocukluk yaş grubunda ise 6-11 ve 12-19 yaş gruplarında 1-5 yaş grubuna göre daha fazla kolonizasyon saptanmıştır. Datta ve ark. (155) İsviçre'de 2006 yılında yaptıkları çalışmada *S. aureus* kolonizasyonu sıklığını yaşın etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmada 8-13 yaş arasında *S. aureus* sıklığı (%45.1-65.5) en üst seviyeye ulaşmıştır (155). Alfaro ve ark. (176) Şubat-Mart 2005 tarihinde yaptığı çalışmada MRSA ve *S. aureus* taşıyıcılığı ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmamıştır. MRSA kolonizasyon oranları 1-5 yaşa göre 5 yaş üstünde daha yüksek saptanmıştır (176). Hamdan-Partida ve ark.'nın (158) Meksika'da 1998-2004 yıllarını kapsayan *S. aureus* taşıyıcılığı ile ilgili yaptığı çalışmada 1243 gönüllüden burun ve boğaz kültürü alınmıştır. Tüm MRSA taşıyıcılarının %33.6'sı 1-10 yaş arasında, %25.2'si ise 11-20 yaş arasında saptanmıştır. Tüm *S. aureus* taşıyıcılarının %63.3'ü 20 yaş altında saptanmıştır (158).

Ülkemizde ise Özgüven ve ark.'nın (170) yaptığı çalışmada *S. aureus* taşıyıcılığı ilköğretim çağındaki çocuklarda lise çağındakilere göre daha yüksek bulunmuş, bu durum yakın fiziki temas ve temizlik kurallarına uyulmamasına bağlanmıştır. Yurdakul ve ark.'nın (171) yaptığı çalışmada ise yaş arttıkça kolonizasyon riskinin arttığı, ilköğretim çağında en yüksek kolonizasyon oranlarının bulunduğu, yaşın daha da ilerlemesi ile kolonizasyon oranlarında azalma olduğu saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda ise *S. aureus* taşıyıcılığı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (28, 31, 162, 163, 166, 167).

Çalışmamızda burun ve/veya boğazda *S. aureus*, MSSA ve MRSA kolonizasyonu ile yaş grupları arasında ilişki MRSA kolonizasyonu olan birey sayısı az olduğundan dolayı istatistiksel olarak hesaplanamadı. MSSA kolonizasyonu özellikle en yüksek 12 yaş üstü grupta (%41.2) saptandı. MRSA kolonizasyonu ise en yüksek 2-5 yaş grubunda (%5.4) olarak bulundu. Çalışmamızda belirlenen yaş gruplarından eşit sayıda örnek alınması planlanmasına rağmen gönüllülük esasına dayalı çalışmamızda özellikle örneklem gru-

bunun çoğunluğu 6-11 yaş ve 12 yaş üstü gruplarda kümелendi. 5 yaş ve altı grup; çalışmaya katılan çocukların %5.6'sı idi. Literatürdeki çalışmalarda *S. aureus* ve MSSA kolonizasyon oranlarının yaşla birlikte arttığı ve en yüksek oranların 6-11 yaş grubunda saptandığı göz önüne alınırsa çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu bulundu. Saptanan bu yüksek oranlar, bu yaş grubunda okuldaki kalabalık ortam, yakın fiziksel temas, temizlik kurallarına uyulmaması ve el yıkama önlemlerinin alınmaması ile de açıklanabilir. Çalışmamızda 2-5 yaş arasında en yüksek MRSA kolonizasyon oranının saptanması; çalışmamızda bu yaş grubunda kreşe ya da anaokuluna devam eden çocukların varlığına, kreşe devam etmenin MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olmasına, yakın fiziksel temasa, sekresyonlarla sık temas edilmesine, kalabalık ortama bağlandı.

Hastaneye yatış *S. aureus*, özellikle de MRSA kolonizasyonu için bir risk faktörü olabilir. ABD (24, 28) ve Tayvan'dan (163) bildirilen bazı çalışmalarda son bir yıl içinde hastaneye yatış *S. aureus* ya da MRSA kolonizasyonu için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Hastaneye yatışı takiben 5-10 gün içinde hastaların %20-30'u hastanede hakim olan suşu burunlarında taşımaya başlarlar. Antibiyotik kullanımı, hemodiyalize girme, diabetes mellitus, immun yetmezlik gibi durumlarda bu oran daha da artmaktadır (16, 178). Jernigan ve ark. (179) ABD'de, 1998'de yaptıkları çalışmada, hastaneye yatan 973 erişkin hastada, hastaneye yatış sırasında MRSA kolonizasyonu tespit edilen hastaların; son bir yıl içinde herhangi bir sebeple hastaneye yattıklarını ve bunların bir kısmının kronik bir hastalığı olduğunu saptamıştır. Son bir yıl içinde hastaneye yatış burunda MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır (179). Groom ve ark. (180), ABD'de yerliler üzerinde yaptıkları çalışmada, 1989-1997 arası hasta kayıtlarını incelemiştir. Kronik hastalığı olmadan son 1 yılda hastaneye yatış, MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır (180). ABD'de Miller ve ark.'nın (181) yaptığı çalışmada ise son 2 yılda hastaneye yatış ile kolonizasyon arasında bir ilişki saptanmamıştır. Hidron ve ark. yaptığı çalışmada son bir yıl içinde herhangi bir nedenle hastaneye yatışın MRSA kolonizasyonunda istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olduğunu göstermiştir (183). Santos ve ark. (182) Brezil-



ya'da yaptıkları çalışmada önceden taşıyıcılık saptanmayan hastaneye yatırılan hastalarda MRSA taşıyıcılığı edinme oranı erişkinlerde 5.5/1000 hasta günü, çocuklarda ise 1.1/1000 hasta günü olarak saptamıştır. ABD'den (17, 166, 167), İsviçre'den (155), Brezilya'dan (161), Hindistan'dan (162) bildirilen bazı çalışmalarda ise son altı ay ya da bir yıl içinde hastaneye yatışın *S. aureus* veya MRSA taşıyıcılığı için bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

Ülkemizde Öncül ve ark.'nın (178) erişkinlerde yaptığı çalışmada hastaneye yatışında nazal taşıyıcı olmadığı saptanan hastalarda hastaneye yatışın 5. gününde *S. aureus* kolonizasyon insidansı %12.8, MRSA insidansı %4; 10. günde ise insidanstaki artış oranlarını %8.3 ve %4.2 saptanmıştır. Yurdakul ve ark. (171) son bir yıl içinde hastaneye yatışın burunda *S. aureus* taşıyıcılığını artıran bir risk faktörü olduğunu saptamıştır. Soysal ve ark. (31) ile Özgüven ve ark.'nın (170) çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarda ise hastaneye yatış öyküsü MSSA ya da MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Çalışmamızda son bir yıl içinde hastaneye yatış öyküsü; burunda MSSA kolonize olan çocukların %8.7'sinde, burunda MRSA kolonizasyonu olanların %16.7'sinde, kolonizasyon olmayan çocuklarda ise %8.5 oranında saptandı. Son bir sene içinde hastaneye yatış öyküsü MRSA kolonizasyonu olanlarda, MSSA kolonizasyonu olan ve kolonizasyon olmayanlara göre daha fazla saptandı, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu nedenle çalışmamızda MRSA kolonizasyonu saptanan çocuklarda daha yüksek olmasına rağmen son bir sene içinde hastaneye yatış öyküsü kolonizasyon için anlamlı risk faktörü olarak belirlenmedi. Son 1 yıl içinde hastaneye yatış öyküsü olan ve olmayanlarda *S. aureus* kolonizasyonu sırasıyla %58.6 ve %60.2; MSSA kolonizasyonu %39.1 ve %38.7; MRSA kolonizasyonu ise %2.3 ve %1.1 saptandı. Hastaneye yatış öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında kolonizasyon oranları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

Operasyon öyküsü *S. aureus* ve MRSA kolonizasyonunu etkileyebilir. Abi-Haidar ve ark. (84) ABD'de operasyon öncesi MRSA kolonizasyonu olmayan hastalarda operasyon sonrası kolonizasyonu etkileyen risk faktörleri olarak yaş, vankomisin profilaksisi ve cerrahi alan enfeksiyonu risk endeksini

belirlemiştir. Burunda *S. aureus* kolonizasyonu olan çocuklarda ve erişkinlerde ortopedi, genel cerrahi, göğüs cerrahisi hastalarında hastane kökenli enfeksiyon riski artmaktadır (105). Bir çalışmada nazal kolonizasyonu olan cerrahi hastalarında enfeksiyon riski kolonize olmayanlara göre yüksek saptanmıştır (185). Cerrahi teknik, perioperatif antibiyotik profilaksisi, aseptik perioperatif bakım operasyon sonrasında kolonizasyonu etkileyen faktörler olarak düşünülmektedir (16). Ülkemizde çocuklarda yapılan iki çalışmada da son 1 yıl içinde ameliyat öyküsü ile *S. aureus* ya da MRSA nazal kolonizasyonu arasında ilişki saptanmamıştır (31, 170).

Çalışmamızda son bir yıl içinde operasyon öyküsü olanlarda MRSA kolonizasyonu daha yüksek oranda saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu nedenle son bir yıl içinde operasyon öyküsü MSSA ya da MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanmadı.

Antibiyotik kullanımının *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sistemik antibiyotik kullanımı ile nazal bakteriyel floranın değiştiği, penisilin ve tetrasiklin yaygın kullanımı ile hastaneye yatırılan hastalarda burunda penisilin ve tetrasikline dirençli *S. aureus* izolatları gösterilmiştir (186, 187). Guillemot ve ark. (189) Fransa'da 1995 yılında yaptıkları çalışmada, 3-6 yaş arası 648 çocuğu 6 ay boyunca *S. aureus* kolonizasyonu ve antibiyotik kullanımı açısından izlemiştir. Son 3 ay içinde sefalosporin kullanımının *S. aureus* nazal kolonizasyonunu düşük derecede etkileyen risk faktörü olarak saptanmıştır. Amoksisilin ve makrolidler için böyle bir etki gözlenmemiştir (189). Datta ve ark'ı (155) İsviçre'de yaptıkları çalışmada ise son 3 ayda antibiyotik kullanımının *S. aureus* nazal kolonizasyonunu azalttığını göstermişlerdir. Tayvan'da Lo ve ark. (146) ile Huang ve ark. (163) 2001-2009 yılları arasında yaptıkları çalışmalarda son 1 yıl içinde antibiyotik kullanımının *S. aureus* ya da MRSA nazal kolonizasyonu için risk faktörü olarak göstermiştir. Ülkemizde çocuklarda yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada ise son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı ile *S. aureus* ya da MRSA kolonizasyonu arasında bir ilişki gösterilmemiştir (29, 31, 170, 171).

Çalışmamızda son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı öyküsü nazal MSSA taşıyıcılarında %59.1, MRSA taşıyıcılarında %58.3, taşıyıcı olmayan-

larda ise %56.9 oranında saptandı. Antibiyotik kullanımı ile MRSA ve MSSA taşıyıcıları ile taşıyıcı olmayanları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu nedenle çalışmamızda son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı risk faktörü olarak tanımlanmadı.

Altta yatan kronik hastalık varlığı, MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Diabetes mellitus (insüline bağımlı ve bağımsız), hemodiyaliz hastaları, periton diyalizi hastaları, kronik karaciğer hastaları, HIV'li hastalar, *S. aureus*'a bağlı deri enfeksiyonu geçirenler, egzema ve psöriasis gibi deri hastalıkları olan kişilerde, obezitede ve serebrovasküler hastalık geçirenlerde *S. aureus* taşıyıcılık oranları daha yüksek saptanmıştır (16, 105).

Kuehnert ve ark. (17) 2001-2002 yılları arasında, 1 yaş üstü çocuk ve erişkinleri içine alan, ABD'de yaptıkları çalışmada diyabetes mellitus ve dermatolojik hastalık varlığı ile *S. aureus* kolonizasyonu arasında ilişki saptamamıştır. Fritz ve ark. (28) 2005-2006'da, 0-18 yaş arası 1300 çocukta, ABD'de yaptığı çalışmada astım, egzema, alerji, epilepsi, kalp hastalığı, kanser, diyabetes mellitus, kistik fibrozis, orak hücreli anemi gibi kronik hastalık varlığı ile *S. aureus* ya da MRSA taşıyıcılığı arasında ilişki saptamamıştır. Zaoutis ve ark. (24) çocuklarda, 2001-2003 yıllarını içeren, geriye dönük, kohort çalışmada 3 yıllık sürede 446 adet TK-MRSA'ya bağlı enfeksiyonu ve risk faktörlerini incelemiştir. Son bir yıl içinde hastanete yatış, kronik hastalık varlığı ve vücut içine yerleştirilen araç varlığı risk faktörü olarak gösterilmiştir (24). Tayvan'da Lo ve ark.'nın (163) 2004-2009 yıllarını kapsayan, 14 yaş ve altı çocuklarda *S. aureus* nazal kolonizasyonu prevalansı ile ilgili yaptığı çalışmada; atopik dermatit, altta yatan kronik hastalık, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu öyküsü varlığı, MRSA kolonizasyonu için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (163). Tayvan'da Po-Liang Lu ve ark. (147) 2001 yılında 7 aylık bir sürede, 1838 çocuk ve erişkinde yaptığı çalışmada ise alerjik rinit, sinüzit ve burunda anatomik anormallik *S. aureus* taşıyıcılığı için, gastrointestinal hastalık ise MRSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda; ABD'de Creech ve ark.'nın (167) 2001'de, Nakamura ve ark.'nın (166) 2002'de, Datta ve ark.'nın (155) İsviçre'de, 2006'da yaptığı çalışmalar-

da kronik hastalık varlığı ile *S. aureus* ya da MRSA taşıyıcılığı ile arasındaki ilişki gösterilmemiştir.

Ülkemizde Soysal ve ark.'nın yaptığı çalışmada astım ve atopik dermatit ile *S. aureus* kolonizasyonu arasında ilişki saptanmazken, alerjik rinit varlığı kolonizasyon için risk faktörü olarak gösterilmiştir (31). Oğuzkaya-Artan ve ark.'nın (29) Kayseri'de 5-7 yaş arası çocuklarda 2006 yılında yaptığı çalışmada, Özgüven ve ark.'nın (170) Manisa'da 2006'da, Yurdakul ve ark.'nın (171) 2009'da Ankara'da yaptıkları çocuklar üzerindeki çalışmalarda kronik hastalık varlığı *S. aureus* ya da MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olarak gösterilmemiştir.

Çalışmamızda kronik bir hastalığı olanlarda MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı daha az oranda görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kronik hastalık varlığı literatürdeki çalışmalardan farklı olarak taşıyıcılık için bir risk faktörü değil aksine koruyucu bir faktör olarak belirlendi.

*S. aureus* kolonizasyonu olan bireyler yakın temas nedeniyle ev içindeki bireylerde yayılıma neden olabilir. Peacock ve ark. (113), İngiltere'de 1999-2001 yılları arasında yaptığı longitudinal çalışmada *S. aureus* kolonizasyonu olan 100 anne ve çocuğunda saptanan izolatların genotipik olarak aynı olduğunu göstermiştir. Bu durum aile içinde yakın temas ile taşıyıcılığın bireyler arasında yayılıma neden olduğunu göstermektedir (113). Kolonizasyonu olan sağlık çalışanlarından aile bireyelerine MRSA yayılımı da önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (190). ABD'de aynı bölgede, çocuklarda, 5 yıl ara ile yapılan çalışmalarda Nakamura ve ark. (166) ile Creech ve ark. (167) evde sağlık çalışanı varlığı ile MRSA ve *S. aureus* kolonizasyonu arasında bir ilişki saptamamıştır. Eveillard ve ark. (191) Fransa'da 1998-1999 yılları arasında 6 aylık bir sürede yaptığı longitudinal çalışmada MRSA kolonizasyonu olan sağlık çalışanlarının aile bireyelerinin % 29'unda aynı genotipte MRSA kolonizasyonu saptamıştır. Tayvan'da Wen-Tsung Lo ve ark. (163) 2004-2009 yılları arasında 14 yaş ve altı çocuklarda *S. aureus* ve MRSA kolonizasyonu ile ilgili yaptığı çalışmada ailede sağlık çalışanı varlığını bağımsız risk faktörü olarak saptamıştır. İsrail'de Schlesinger ve ark. (177) 2003

yılında, 0.5-17 yaş arası 831 çocukta yaptıkları çalışmada, evde sağlık çalışanı varlığı ile *S. aureus* kolonizasyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir.

Ülkemizde Çiftçi ve ark.'nın (30) Afyonkarahisar'da, 2004-2005 yılları arasında, 4-6 yaş arası kreşe giden 1134 çocukta yaptığı çalışmada sadece 3 çocukta burun bölgesinden MRSA suşu izole edilmiştir. Bu çocukların anne ya da babaları sağlık personeli olarak saptanmıştır, evde sağlık personeli varlığının MRSA taşıyıcılığı için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Palandüz ve ark. (168) 1999 yılında, üniversite hastanesi personelinin çocuklarının gittiği bir kreşte 135 çocukta nazal *S. aureus* taşıyıcılığı araştırmıştır. Sadece 3 çocukta MRSA taşıyıcılığı saptanmış, bu çocukların aileleri de nazal taşıyıcılık açısından araştırılmıştır. Bu 3 çocuktan sadece birinin annesi ve kız kardeşinde MRSA taşıyıcılığı saptanmıştır. Soysal ve ark.'nın (31) 2005 yılında İstanbul'da 0-16 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada, Özgüven ve ark.'nın (170) 2006 yılında Manisa'da yaptığı çalışmada ve Yurdakul ve ark.'nın (171) Ankara'da yaptığı çalışmada ailede sağlık çalışanı varlığı ile *S. aureus* ya da MRSA kolonizasyonu arasında ilişki saptanmamıştır

Çalışmamızda evde sağlık çalışanı varlığı; MSSA kolonizasyonu olanlarda %5.9, MRSA kolonizasyonu olanlarda %16.7, kolonizasyon saptanmayanlarda ise %7.1 oranında saptandı. Evde sağlık çalışanı varlığı MRSA kolonizasyonu olanlarda daha yüksek oranda görüle bile evde sağlık çalışanı varlığı ile kolonizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Toplam 12 MRSA kolonizasyonu saptanan 2 olgunun birinin babası sağlık memuru iken, diğerinin annesi ve babası ameliyathane personeli idi. Çalışmamızda evde sağlık çalışanı varlığı kolonizasyon için risk faktörü olarak saptanmadı.

Toplum kökenli MRSA ya da MSSA kolonizasyonu olan sağlıklı çocuklarda kalabalık aile yapısı risk faktörlerinden biri olarak gösterilmiştir (17, 114). Fritz ve ark. (28) ABD'de yaptığı çalışmada ise kalabalık aile yapısını aynı yatak odasında 2 ya da daha fazla çocuğun yatması olarak tanımlamıştır. Kalabalık aile yapısı MSSA ya da MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır. Kalabalık aile yapısının MRSA taşıyıcılığı riskini 2.74 (OO) kat artırdığı gösterilmiştir (%95 GA 1.43-5.25). Yine kalabalık aile yapı-

sının MSSA taşıyıcılığına göre MRSA taşıyıcılığını 3.14 (OO) kat artırdığı gösterilmiştir (%95 GA 1.39-7.11) (28). Bogaert ve ark. (27), Hollanda'da, 2004 yılında, 1-19 yaş arasında 3198 çocukta yaptıkları çalışmada, kalabalık aile yapısını; aile bireyi sayısının 5 ve üzerindeki olması ile tanımlamıştır. Kalabalık aile yapısının, *S. aureus* kolonizasyonunu 1.17 kat (OO) (%95 GA: 1.00-1.17) artırdığını ve risk faktörü olduğunu saptamıştır (27). Hindistan'da Chatterjee ve ark. (162) yaptığı çalışmada ise kalabalık aile yapısı ile *S. aureus* ya da MRSA kolonizasyonu ile bir ilişki saptanmamıştır. Tayvan'da Lo ve ark.'nın (163) yaptığı çalışmada ise ailede çocuk sayısının fazla olmasının kolonizasyonu artıran bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Ülkemizde ise Çiftçi ve ark. (30) Afyonkarahisar'da yaptığı çalışmada kreşe giden çocuklarda kalabalık aile yapısını, *S. aureus* kolonizasyonu için risk faktörü olarak belirlemiştir. Yurtdışından (166, 167) ve ülkemizden (29, 170) kalabalık aile yapısının *S. aureus* ya da MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda MSSA kolonizasyonu görülenlerde kalabalık aile yapısı %41.4, MRSA kolonizasyonu olanlarda %33.3, üreme olmayanlarda ise %35.7 saptanmış olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0.182$ ). Çalışmamızda kalabalık aile yapısı kolonizasyon için risk faktörü olarak gösterilmedi.

Yapılan az sayıdaki çalışmada ise *S. aureus* kolonizasyonu ile evde evcil hayvan besleme ve düzenli takım sporu yapma arasındaki ilişki saptanmıştır. TK-MRSA suşları kedi, köpek, kuş gibi evcil hayvanlarda ve domuz, sığır, at, tavuk gibi çiftlik hayvanlarında saptanmıştır. Hollanda, Almanya, Macaristan gibi Avrupa ülkelerinde, Kanada ve ABD'de hayvanlardan insana geçen MRSA suşlarının enfeksiyon kaynağı ve salgınlara neden olduğu gösterilmiştir (14). TK-MRSA enfeksiyonları özellikle çocuklar ve ergenler gibi sağlıklı bireylerde özellikle yakın temas ile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yakın temasın olduğu okullarda; futbol, atletizm gibi düzenli spor yapanlarda, askerlerde, mahkumlarda *S. aureus* ve TK-MRSA enfeksiyonlarına rastlanmaktadır (14). TK-MRSA'ya bağlı kamplarda, takım sporu yapanlarda ve kreşlerde salgınlar da bildirilmiştir (192).

Fritz ve ark. (28) ABD’de yaptığı çalışmada metisilin duyarlı *S. aureus* kolonizasyonu için evcil hayvan besleme ve takım sporu yapmayı risk faktörü olarak saptarken, MRSA için ise bu parametreler risk faktörü saptanamamıştır. ABD’de Creech ve ark.’nın (1679) yaptığı çalışmada evcil hayvan besleme ve takım sporu yapma ile *S. aureus* ya da MRSA kolonizasyonu arasında bir ilişki saptanamamıştır. Miller ve ark. (181) ise kreşe devam eden çocuklarda burunda MRSA kolonizasyonu ile hayvan beslenmek ya da takım sporu yapmak arasında ilişki saptanamamıştır. İsviçre’de ise Datta ve ark.’nın (155) yaptığı çalışmada evcil hayvan beslemeyi *S. aureus* kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanamamıştır. Çalışmamızda literatürde bildirilen çoğu çalışma ile uyumlu olarak MRSA ya da *S. aureus* kolonizasyonu ile evcil hayvan beslemek ve takım sporu yapmak arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi.

Literatürde kreş ve anaokullarında *S. aureus* ve MRSA kolonizasyonunun yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir (29, 152, 174). Ancak ülkemizde ve yurtdışında kreşe devam etmenin *S. aureus* ya da MRSA kolonizasyonu için risk faktörü olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (28, 31). Kreş ve anaokullarında kalabalık ortam nedeniyle yakın temas, temizlik kurallarına uyulmaması, spor malzemeleri ile havlu gibi kontamine kişisel eşyaların ortak kullanımı, sekresyon bulaşmış oyuncakların kullanımı bu ortamlarda *S. aureus* ya da MRSA yayılımını kolaylaştırır (160). Bu nedenlerle *S. aureus* yayılımına ve kolonizasyonuna kreş gibi kalabalık ortamlarda rastlanabilir. Brezilya’da Lamaro-Cardoso ve ark. (161) 2 yaş üzerinde kreşe giden çocuklarda *S. aureus* kolonizasyonu riskinin arttığını saptamıştır. Tayvan’da ise 2-60 ay arasındaki çocuklarda yapılan çalışmada kreşe gitmek *S. aureus* kolonizasyonu için risk faktörü olarak belirlenmiştir (164). İlginç olarak ABD’de Fritz ve ark.’nın (28) yaptığı çalışmada 5 yaş altı çocukların kreşe devam etmesinin MRSA kolonizasyonu için koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde Oğuzkaya-Artan ve ark.’nın (29) Kayseri’de 5-7 yaş arası kreşe giden çocuklarda yaptığı çalışmada kreşe devam etmek ile taşıyıcılık arasında bir ilişki saptanamamıştır. İstanbul’da Soysal ve ark.’nın (31) 0-16 yaş grubunda yaptığı çalışmada yine *S. aureus* taşıyıcılığı ile kreşe devam etmek arasında ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda kreşe devam etmek *S. aureus* ya da MRSA taşıyıcılığı için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. Kreşe devam etmenin MSSA ya da MRSA taşıyıcılığını 2.2 kat artırdığı belirlendi (OO:2.252;%95 GA:1.267-4.016). Kreş veya anaokullarında kalabalık ortam nedeniyle yakın temas ve dolayısıyla sekresyonlara sık maruz kalma, temizlik kurallarına yeterince uyulmaması, kişisel eşyaların ortak kullanımı taşıyıcılık için kolaylaştırıcı nedenler olabileceği düşünüldü.

Literatürdeki yayınlar incelendiğinde; sosyoekonomik düzeyin kötü olması ve sağlık güvencesinin yokluğu, bazılarında *S. aureus* ya da MRSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanırken, bazılarında ise risk faktörü olarak saptanmamıştır. ABD’de, Fritz ve ark.’nın (28) yaptığı çalışmada düşük sosyoekonomik düzey, sağlık güvencesinin olmaması ve yoksulluk, *S. aureus* ya da MRSA taşıyıcılığı için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Hindistan’da yapılan çalışmada ise düşük sosyoekonomik düzeyin göstergesi sayılan kerpiç evde yaşamının taşıyıcılığı artırdığı gösterilmiştir (162). ABD’de (17, 114) ve Brezilya’da (161, 182) yapılan bazı çalışmalarda *S. aureus* taşıyıcılığı ile düşük sosyoekonomik düzey arasında ilişki saptanmamıştır. Sattler ve ark. (193) sağlık güvencesi varlığı veya yokluğu ile taşıyıcılık arasında ilişki saptamamıştır.

Ülkemizde Manisa’da Özgüven ve ark.’nın (170) yaptığı çalışmada literatürle uyumsuz olarak yüksek sosyoekonomik düzeyin kolonizasyonu artırdığı gösterilmiştir. Bu durum sosyoekonomik düzeyin bireysel değil de okul genelinde değerlendirilmesine bağlanmıştır. Çiftçi ve ark.’nın (30) ile Yurdakul ve ark.’nın (171) yaptığı çalışmalarda ise sosyoekonomik durum ile MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda beklenenin aksine *S. aureus* ya da MRSA kolonizasyonu ile sosyoekonomik düzey ve sağlık güvencesi varlığı arasında ilişki saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen çocukların ailelerinin %50’sinden fazlası kötü sosyoekonomik düzey grubunda olmasına rağmen, ailelerin %90’ından fazlasınının sağlık güvencesi vardı. Çoğunda sosyoekonomik durum kötü olmasına rağmen, risk faktörü olarak saptanmaması, ailelerin çoğunun sağlık güvencesi varlığına, dolayısı ile koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetlerine kolay ula-



şabilmesine bağlandı. Ayrıca okullarda sınıfların kalabalık olmaması, temizlik için yeterli koşulların olması, temizlik kurallarına uyumun eğitimle artırılması gibi nedenlere de bağlı olarak sosyoekonomik durumu kötü olanlarda bile taşıyıcılığı etkilediği düşünöldü.

Kronik hastalığı bulunan ve tedavi alan kişilerin hem hastane ziyaretinin fazla olması hem de hastaneye yatış olasılığı nedeniyle *S aureus* kolonizasyonunun sık olması beklenebilir. Diabetes mellitus (insüline bağımlı ve bağımsız), hemodiyaliz hastaları, periton diyalizi hastaları, kronik karaciğer hastaları, HIV'li hastalar, *S. aureus*'a bağılı deri enfeksiyonu geçirenler, egzema ve psöriasis gibi deri hastalıkları olan kişilerde, obezitede ve serebrovasküler hastalık geçirenlerde *S. aureus* taşıyıcılık oranları daha yüksek saptanmıştır (105). *S. aureus* kolonizasyonu olan bireyler yakın temas nedeniyle ev içindeki bireylerde yayılıma neden olabilir. Yapılan çalışmalarda aile içinde kolonize olan bireylerde genotipik olarak aynı suşlara rastlanılmıştır. Bu durum aile içinde yakın temas ile taşıyıcılığın bireyler arasında yayılıma neden olduğunu göstermektedir (116, 194). Aile içinde kronik hastalığı olan bir kişi varlığında, aynı evde yaşayanlarda MRSA ya da *S. aureus* taşıyıcılığı artmakta ve ev içinde yaşayanlara yayılım gerçekleşmektedir (195). Bazı çalışmalarda ise ev içinde kronik hasta varlığı ile MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı arasında ilişki gösterilmemiştir (167, 193). ABD'de 5 yıllık ara ile, aynı bölgede farklı araştırmacılar tarafından MRSA ya da MSSA taşıyıcılığı ile risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan birinci çalışmada ev içinde kronik hastalığı olan bir kişinin varlığı evde yaşayan diğer kişilerde, MRSA ya da MSSA kolonizasyonu için risk faktörü olarak gösterilmişken (166), ikinci çalışmada bu risk faktörü saptanmamıştır (167). Türkiye'de yapılan çalışmalarda evde kronik hastalığı olan kişi varlığını risk faktörü olarak sorgulayan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda ise aile içinde kronik hastalığı olan kişinin varlığı kolonizasyon için risk faktörü olarak saptanmadı.

Sağlıklı çocuklarda toplum kökenli *S. aureus* enfeksiyonları prevalansı, hastane kökenli *S. aureus* enfeksiyonlarının aksine altta yatan hiçbir risk faktörü olmadan gittikçe daha da artmaktadır (6, 46). Purcel ve ark.'nın (23) ABD'de yaptıkları 14 yıllık çalışmada TK-MRSA kolonizasyonu olan çocukla-

rın %89'unda hiçbir risk faktörü saptamazken, sadece %11'inde bir ya da birden fazla risk faktörü belirlemiştir. Bir bütün olarak değerlendirildiğinde çalışmamızda olası risk faktörleri içinde kreşe gitmek bağımsız bir risk faktörü olarak saptanırken, altta yatan kronik hastalık varlığı koruyucu faktör olarak saptandı. Çalışmamızda kreşe devam etmenin risk faktörü olarak saptanması, ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermekte idi. Beklenenin aksine kronik hastalık varlığının koruyucu faktör olarak saptanması altta yatan hastalık nedeniyle hekimlerin, ailenin de etkisi ile olası bir enfeksiyon durumunda sık ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanması ve sonuç olarak kolonizasyonun azalması ile gerçekleşebilir. Ailenin ve hastanın altta yatan hastalık nedeniyle temizlik kurallarına uyumunun artması, ailenin ciddi enfeksiyona gidiş ve hastaneye yatış kaygısı ile çocuklarını hasta kişilerden daha fazla korumaya meyilli olması nedeniyle kolonizasyonun azalması da düşük olasılıklı neden sayılabilir.

TK-MRSA izolatları  $\beta$ -laktam antibiyotiklere ve genellikle makrolidlere karşı dirençli iken SHI-MRSA izolatları çoklu ilaç direncine sahiptir (199). TK-MRSA izolatlarında florokinolonlara ve tetrasiklinlere karşı direnç oranları gittikçe artmaktadır (199). *S. aureus* suşlarında saptanan MLS<sub>B</sub> oranlarındaki artış da klindamisin kullanımını kısıtlamaktadır (2). Bu nedenle toplum kökenli MRSA ve MSSA enfeksiyonlarının tedavisinde ampirik antibiyotik seçimine karar vermek için izole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılığının tespiti önem taşımaktadır.

Kuehnert ve ark. (17) 2001-2002 yılları arasında ABD'de yaptıkları çalışmada MSSA izolatlarının %12.5'ini penisiline, %79.5'ini eritromisine, %96.6'sını tetrasikline duyarlı saptamışken, levofloksasin, gentamisin, klindamisin, vankomisin, TMP-SMX ve rifampisine karşı direnç saptamamıştır. MRSA izolatlarının tamamı vankomisin, gentamisin, TMP-SMX'e duyarlı saptanmıştır. MRSA izolatları klindamisine %68, eritromisine %25.3, levofloksasine %45.3, tetrasikline %92, rifampisine %98.7 oranında duyarlı saptanmıştır. İndüklenebilir klindamisin direnci MRSA'da %59 oranında saptanmıştır (17). Creech ve ark.'nın (167) yaptığı çalışmada ise MRSA izolatlarının %98'i gentamisin, rifampisin ve TMP-SMX'e duyarlı iken, eritromisin direnci %54,

yapısal klindamisin direnci %8, indüklenebilir klindamisin direnci ise %18 oranında saptanmıştır. İndüklenebilir klindamisin direnci eritromisin dirençli izolatlarda %32 oranında saptanmıştır (167). Fluegge ve ark. (157) Almanya'da yaptıkları çalışmada *S. aureus* için direnç oranlarını sırasıyla; penisilinde %82.4, oksasilinde %0.2, eritromisinde %8, klindamisinde %0.6, tetrasiklinde %1.2, siprofloksasinde %0.3 bulmuştur. Hamdan-Partida ve ark.'nın (158) Meksika'da *S. aureus* taşıyıcılığı ile ilgili yaptığı çalışmada direnç oranları penisiline %91.1, eritromisine %23.1, tetrasikline %15.5, sefalotine %7.1, klindamisine karşı %6.2 oranında saptanırken; gentamisin, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametaksazol, fosfomisine karşı direnç %2 ve altında saptanmıştır. Vankomisin direnci ise saptanmamıştır (158). Kore'de 2008 yılında yapılan çalışmada MRSA suşlarının hepsi rifampisin, TMP-SMX, kloramfenikol, vankomisin ve tetrasikline duyarlı iken; gentamisine ve siprofloksasine %8, eritromisine %55, klindamisine %2.5 oranında direnç saptanmıştır. İndüklenebilir klindamisin direnci ise %55 oranında saptanmıştır. MSSA grubunda ise penisilin direnci %97.6, eritromisin direnci %40.3, indüklenebilir klindamisin direnci %38.7, gentamisin ve tetrasiklin direnci %4.8, klindamisin ve kinolon direnci ise %0.8 oranında saptanmıştır (159). Hindistan'da yapılan çalışmada MSSA izolatlarında amoksisilin %79.1, eritromisin %86.5, klindamisin %91.9, gentamisin %90.2, siprofloksasin %96.6, rifampisin %97.6 oranında duyarlı saptanırken yalnızca 2 izolatta (%0.7) indüklenebilir klindamisin direnci saptanmıştır. MRSA izolatlarının hepsi siprofloksasin ve rifampisine duyarlı iken, eritromisin %25, klindamisin %12.5, gentamisine ise %6.3 oranında duyarlı saptanmıştır (162). Tayvan'da 2004-2009 yılları arasında yapılan çalışmada MRSA izolatlarında klindamisin direnci %89.6, eritromisin direnci %92.5, gentamisin direnci %10.7, TMP-SMX direnci %1.8, rifampisin direnci %0.7, üçten fazla ilaca direnç ise %12.9 oranında saptanmıştır. Vankomisin, teikoplanin, fusidik asit, mupirosin ve siprofloksasine karşı direnç saptanmamıştır (163). Dünya'da ve Türkiye'de yapılan çalışmalarda *S. aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları sırasıyla Tablo-13a ve Tablo-13b'de görülmektedir.

Ülkemizde ise Soysal ve ark.'nın (31) yaptığı çalışmada saptanan tek MRSA suşu eritromisin, klindamisin, rifampisin, TMP-SMX ve gentamisine duyarlı saptanmıştır. Oğuzkaya-Artan ve ark.'nın (29) Kayseri'de yaptığı çalışmada ise *S. aureus* suşlarında eritromisin direncini %16.7, indüklenebilir klindamisin direncini %2.1, yapısal klindamisin direncini %6.2, tetrasiklin direncini %8.3, fusidik asit direncini ise %5.6 saptamıştır. Tüm izolatlar gentamisin, vankomisin, TMP-SMX, mupirosine duyarlı saptanmıştır (29). Özgüven ve ark. (170) 2006'da Manisa'da yaptığı çalışmada tüm *S. aureus* izolatlarını vankomisin, TMP-SMX ve siprofloksasine duyarlı saptamışken, penisilin direncini %93.6, eritromisin direncini %14.2 (%97.6'sında indüklenebilir klindamisin direnci saptanmıştır), klindamisin direncini ise %0.3 oranında saptamıştır (170). Ankara'da Yurdakul ve ark.'nın (171) 2009'da yaptığı çalışmada ise *S. aureus* izolatlarında ampisiline %81.6, eritromisine %6.4, siprofloksasine %0.7 oranında direnç saptarken, klindamisin direnci %5 oranında saptanmıştır. Klindamisin direncinin indüklenebilir klindamisin direnci olduğu saptanmıştır. TMP-SMX, amoksisilin-klavunat, seftriakson, vankomisin ve linezolid direnç saptamamıştır. Üretilen 2 MRSA suşunda ampisilin, amoksisilin/klavulonat, seftriakson direnci olduğu ve eritromisin, klaritromisin, klindamisin, TMP-SXT, siprofloksasin, vankomisin ve linezolid duyarlı olduğu saptanmıştır (171). Öncül ve ark.'nın (178) yaptığı çalışmada ise toplumdan edinilmiş nazal MSSA izolatlarında %97 penisilin, %3 fusidik asit ve klindamisin, %6 eritromisin direnci saptamış, amoksisilin-klavulonat, siprofloksasin, rifampisin, TMP-SXT, gentamisin direnci saptamamıştır. İzole edilen TK-MRSA suşu ise vankomisin, teikoplanin, linezolid duyarlı iken, penisilin, amoksisilin-klavulonat, sefalotin, rifampisin, fusidik asit, siprofloksasin, TMP-SMX, klindamisin ve gentamisine dirençli saptanmıştır (178).

Çalışmamızda burun ve/veya boğaz kültüründe üreyen 423 MSSA suşunun %91'i penisiline, %10.4'ü eritromisine, %8'i tetrasikline, %1'i kloramfenikole, %0.4'ü siprofloksasine, %0.2'si rifampisine dirençli saptandı. Orta düzey direnç ise eritromisine %6.4, klindamisine %0.6, siprofloksasine ve tetrasikline %0.4 oranında saptandı. TMP-SMX, gentamisin, vankomisin, linezolid karşı direnç saptanmadı. 423 suş içinde indüklenebilir klindamisin

direnci 41 izolatta (%9.7) saptandı. Eritromisine dirençli suşların %93.2'sinde indüklenebilir klindamisin direnci vardı. *S. aureus* suşlarında yapısal klindamisin direnci saptanmadı.

12 MRSA suşunun tamamı penisilin ve sefoksitine dirençli iken, klindamisin, linezolid, gentamisin, rifampisin ve vankomisine karşı direnç saptanmamıştır. Tetrasiklin ve kloramfenikole %8.3 (1/12) suшта direnç gözlenirken, siprofloksasin ve TMP-SMX'e karşı %8.3 (1/12) suшта orta düzey direnç, eritromisine ise %16.6 suшта orta düzey direnç saptandı. MRSA suşlarında indüklenebilir klindamisin direnci saptanmadı.

Çalışmamızdaki bu verilere dayanarak bölgemizde izole edilen toplum kökenli MSSA suşlarında penisilin direncinin çok yüksek olduğu; genel olarak MRSA ve MSSA suşlarında, oral formları da bulunan rifampisin, TMP-SMX, siprofloksasin ve kloramfenikol direncinin çok düşük olduğu, glikopeptid direncinin ise hiç olmadığı saptandı. Çalışmamızın bu sonuçları toplum kökenli MRSA ve MSSA enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde bölgemiz için penisilin ve aminopenisilin grubu antibiyotiklerin uygun olmadığını göstermektedir. Oral formları da bulunan TMP-SMX, siprofloksasin, rifampisin direnç oranlarının çok düşük olması nedeniyle bölgemizdeki toplum kökenli MRSA ve MSSA enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif seçenek olarak değerlendirilebilir. Ancak rifampisin ve 18 yaş altında siprofloksasin direnç oranları çok düşük olmasına rağmen özel durumlar dışında önerilmez. Glikopeptidlerin ise ancak hayatı tehdit eden toplum kökenli MRSA ve MSSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması gerekmektedir. Çalışmamızda MSSA suşlarında eritromisin %10.4 oranında direnç, %6.4 oranında ise orta düzey direnç (toplam %16.8) saptandı. MRSA suşlarında ise eritromisine %16.6 oranında orta düzey direnç saptandı. Çalışmamızdaki eritromisin direnç oranları ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre benzer ya da daha yüksek oranlarda idi. Bu yüksek oranlar bölgemizde toplum kökenli MRSA ve MSSA enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde eritromisin kullanımının kısıtlanması gerektiğini göstermektedir. Ampirik tedavide MSSA ve MRSA suşlarında yapısal klindamisin direnci kliniğimizde çok düşük oranda saptanırken, MSSA suşlarında indüklenebilir klindamisin direnci %9.7 oranında saptandı.

**Tablo-13a:** Dünyada yapılan çalışmalarda antibiyotik direnç oranları.

Kaynak	Etken	P %	E %	CL %	MLS <sub>B</sub> %	TMP-SXT %	R %	K %	T %	V %	G %
<b>Kuehnert (17)</b> ABD, 2001-2002	MSSA n=297	87.5	20.5	0		0	0	0.3	3.4	0	0.3
	MRSA n=75	100	74.7	32	59	0	1.3	54.7	8	0	0
<b>Creech (167)</b> ABD, 2004	MRSA n=46	-	54	8	8	2	2	-	-	-	2
<b>Fluegge (157)</b> Almanya, 2002-2004	MSSA n=402	82.4	8	0.6	-	-	-	0.3	1.2	-	-
	MRSA n=1	-	100	100	-	-	-	100	100	-	-
<b>Partida (158)</b> Meksika, 1998-2004	<i>S. aureus</i> n=1039	91.1	23.1	6.2	-	≤2	≤2	≤2	15.5	-	≤2
<b>Lee (159)</b> Kore, 2008	MSSA n=124	97.6	40.3	0.8	38.7	0	0	0.8	4.8	0	4.8
	MRSA n=40	100	55	2.5	55	0	0	8	0	0	8
<b>Chatter-je(162)</b> Hindistan, 2005	MSSA n=297	20.9	13.5	8.1	0.7	-	3.4	3	-	-	9.8
	MRSA n=16	-	31.3	50	-	-	0	0	-	-	18.8
<b>Chen (164)</b> Tayvan, 2005-2008	MRSA n=280	-	92.5	89.6	-	1.8	0.7	-	-	-	10.7
<b>Bizim çalışmamız</b>	MSSA n=992	91	16.8	0.6	9.7	0	0.2	0.8	8.4	0	0
	MRSA n=12	100	16.6	0	0	8.3	0	8.3	8.3	0	0

**P:** Penisilin, **E:** Eritromisin, **Cl:** Klindamisin, **MLS<sub>B</sub>:** İndüklenebilir klindamisin direnci, **TMP-SMX:** Trimetoprim-sülfametoksazol, **R:** Rifampisin, **K:** Kinolon, **T:** Tetrasiklin, **V:** Vankomisin, **G:** Gentamisin.

Eritromisin dirençli suşlarda MLS<sub>B</sub> direnci ise %93.2 oranında saptandı. Kliniğimizde toplum kaynaklı MRSA ve MSSA enfeksiyonlarının tedavisinde ampirik olarak klindamisin sık olarak kullanılmaktadır. İndüklenebilir klindamisin direncinin %10'dan büyük saptandığı bölgelerde ampirik klindamisin kullanımını önerilmemektedir (134). Çalışmamızdaki sonuca göre MLS<sub>B</sub> direnci %10'dan küçük olsa bile klindamisin kullanımının devam etmesi ile bu oranın %10'un üstüne çıkabileceği, bu nedenle bölgemizde toplum kökenli *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde klindamisin kullanımının sınırlandırılma-

sının uygun olacağı düşünöldü. Çalışmamızın sonuçlarının kliniğe yorumlanmasıyla; bölgemizdeki MLS<sub>B</sub> direnç oranları yüksekliği nedeniyle, klinisyen klindamisin kullandığında, tedaviye yanıtızlık durumunda indöklenebilir klindamisin direncini akla getirmeli ve tedavinin değişimini düşünmesi uygun olacaktır (196).

Moleküler epidemiyolojik çalışmalar ve yeni geliştirilen analizler sonucunda TK-MRSA ve SHI-MRSA izolatları arasında belirgin farklılıklar ortaya çıkarılmıştır. TK-MRSA izolatları SCC*mec* tip IV genini taşıyıp düşük dereceli antibiyotik direnci gösterirken, SHI-MRSA izolatları SCC*mec* tip I, II veya III genini taşıyıp daha yüksek dereceli antibiyotik direnci gösterir (24).

PVL ise *S. aureus*'a bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve nekrotizan pnömoni ile ilişkilendirilmiştir. SCC*mec* elemanı varlığında, PVL geninin pozitif olması bakterinin toplumda yayılımını hızlandırmaktadır (165). PVL geni özellikle SCC*mec* tip IV elemanını taşıyan izolatlarda yüksek oranda saptanmıştır (1). TK-MRSA ABD'de 2004 yılında toplum kökenli deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının etkenlerinden olan MRSA izolatlarının %98'inde, MSSA izolatlarının ise %42'sinde PVL geni saptanmıştır (83). Bu nedenle MRSA ve MSSA izolatlarında PVL ve SCC*mec* tiplerinin belirlenmesi ölkemiz için moleküler epidemiyolojik verilerin ortaya konması, ampirik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve virölans faktörlerinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

Kuehnert ve ark. (17) 2001-2002 yılları arasında ABD'de *S. aureus* nazal kolonizasyonu prevelansını araştırdığı çalışmada, MRSA izolatlarındaki SCC*mec* tip IV geni pozitifliğini 1-19 yaş arasında %84.6 gibi yüksek oranda saptamıştır. PVL geni pozitifliği MRSA izolatlarında %8 (6/75), MSSA izolatlarında ise %1 (3/297) oranında saptanmıştır. Bu çalışmada TK-MRSA enfeksiyonlarını yansıtan SCC*mec* tip IV varlığı PVL pozitif MRSA izolatlarında ve bir miktar antibiyotik direnci olan izolatlarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Ancak örneklem büyüklüğü yetersiz olduğunda için genelleme yapılamamıştır (17). Zaoutis ve ark. (24) 2001-2003 yılları arasında ABD'de çocuklarda yaptıkları geriye dönük, kohort çalışmada 3 yıllık sürede TK-MRSA'ya bağlı enfeksiyonları ve risk faktörlerini incelemişlerdir. TK-MRSA

izolatlarının %99'u SCCmec tip IV geni taşıırken, %86.7'sinde ise PVL geni pozitif saptanmıştır (24). Fritz ve ark. (28) ABD'de 2005-2006 tarihinde 8 aylık zamanda; toplumda 11 ayrı merkezde 0-18 yaş arası 1300 sağlıklı çocukta nazal *S. aureus* kolonizasyonunu ve risk faktörlerini belirlemek için çalışma yapmıştır. Toplum kökenli olduğu düşünülen 32 MRSA izolatının moleküler analizleri sonucunda; %66'sının (21/32) SCCmec tip IV geni, %28'inin SCCmec tip II (9/32) geni taşıdığı saptanmıştır, 2 MRSA suşunun ise SCCmec tipi belirlenememiştir. TK-MRSA suşlarının (SCCmec tip IV geni taşıyanların) %76'sının (16/21) PVL geni taşıdığı saptanmıştır (28). ABD'de 2003-2004 yılları arasında 1 yaş üstü çocuk ve erişkinlerde *S. aureus* kolonizasyonu prevelansını belirlemek için yapılan çalışmada moleküler analizi yapılan 133 MRSA suşunda SCCmec tip IV pozitifliği %43.3, PVL geni pozitifliği ise %17.9 oranında saptanmıştır (165).

**Tablo-13b:** Ülkemizde yapılan *S. aureus* taşıyıcılık çalışmalarındaki antibiyotik direnç oranları.

Kaynak	Etken	P %	E %	CI %	MLS <sub>B</sub> %	TMP/SXT %	R %	K %	T %	V %	G %
Soysal (31) İstanbul, 2002-2003	MSSA n=999	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MRSA n=1	-	100	100	-	100	100	-	-	-	100
Oğuzkaya-Artan (29) Kayseri, 2006	<i>S. aureus</i> n=36	-	16.7	6.2	2.1	0	0	-	8.3	0	0
Özgüven (170) Manisa, 2005	MSSA n=2105	82.4	8	0.6	-	-	-	0.3	1.2	-	-
	MRSA n=0	-	100	100	-	-	-	100	100	-	-
Yurdakul (171) Ankara, 2009	MSSA n=141	81.6	6.4	5	5	0	-	0.7	-	0	-
	MRSA n=2	100	0	0	0	0	-	0	-	0	-
Bizim çalışmamız Bursa, 2011	MSSA n=992	91	16.8	0.6	9.7	0	0.2	0.8	8.4	0	0
	MRSA n=12	100	16.6	0	0	8.3	0	8.3	8.3	0	0

**P:** Penisilin, **E:** Eritromisin, **CI:** Klindamisin, **MLS<sub>B</sub>:** İndüklenebilir klindamisin direnci, **TMP-SMX:** Trimetoprim-sülfametoksazol, **R:** Rifampisin, **K:** Kinolon, **T:** Tetrasiklin, **V:** Vankomisin, **G:** Gentamisin.



Brezilya'da 2005 yılında 2-5 yaş arası sağlıklı çocuklarda yapılan nazal *S. aureus* taşıyıcılığı prevalansı çalışmasında tespit edilen 14 MRSA suşunda SCCmec tip IIIA %57 (8/14), tip IV %21 (3/14), tip V %7 (1/14) oranında saptanmıştır PVL geni ise 14 MRSA suşunun hiçbirinde saptanmamıştır (161). Tayvan'da yapılan 2004-2009 yılları arasında 14 yaş ve altı 3200 çocukta *S. aureus* nazal kolonizasyonu ile ilgili yapılan çalışmada 2004-2006 yılları arasında MRSA izolatlarının %19.1'inde PVL geni, %10.7'sinde ise SCCmec IV/V<sub>T</sub> geni pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada 2007-2009 yılları arasında ise MRSA izolatlarında PVL geni pozitifliği %40.8, SCCmec tip IV pozitifliği ise %36.3 oranında saptanmıştır (163). Yine Tayvan'da 2005-2008 yılları arasında 2-60 ay arasındaki 6057 sağlıklı çocuğu içine alan araştırmada moleküler analiz sonucunda SCCmec IV pozitifliği %62.6 ve PVL pozitifliği ise %25.8 oranında saptanmıştır (164). Özetle dünyada 2000-2009 yılları arasında yapılan *S. aureus* taşıyıcılığı prevalans çalışmalarında üretilen MRSA izolatlarında PVL geni pozitifliği %0-40.8 arasında saptanırken, SCCmec tip IV elemanı pozitifliği ise %10.7-84.6 arasında saptanmıştır (Tablo-14a).

Ülkemizde Kılıç ve ark.'nın (188) yaptığı çalışmada, 2003-2006 yılları arasındaki 4 yıllık sürede, 385 klinik MRSA izolatında PVL geni pozitifliği, %1.3 (5/385), SCCmec tip IV pozitifliği ise %5.1 (20/385) oranında saptanmıştır SCCmec tip IV pozitifliği saptanan MRSA suşları çoğunlukla abse ve deri yumuşak doku enfeksiyonlarından izole edilmiştir. SCCmec tip IV/V pozitif olan suşların %10'unda PVL pozitifliği saptanmıştır (188). Yurdakul ve ark.'nın (171) 2009 yılında Ankara'da 0-18 yaş arası çocuklarda *S. aureus* burun taşıyıcılığı prevalansını araştıran çalışmasında ise 141 MSSA ve 2 MRSA izolatında PVL ve *mecA* geni saptanmamıştır (171). Karahan ve ark.'nın (51) 2008 yılında yaptığı çalışmada, 261'i MRSA, 43'ü MSSA olan 304 *S. aureus* suşunda PVL geni pozitifliğini %3.9 (12/304) oranında saptamıştır. PVL pozitif saptanan toplam oniki suşun 8'i MRSA, 4'ü ise MSSA saptanmıştır. Bu çalışmada PVL pozitif TK-MRSA suşlarında SCCmec tipleri beklenenin aksine tip IV/V dışındaki tiplerden saptanmıştır (51).

**Tablo-14a:** Dünyada yapılan *S. aureus* taşıyıcılığı prevelans çalışmalarındaki moleküler analiz sonuçları.

Kaynak	Etken	PVL %	SCC <i>mec</i> tip IV %
Kuehnert (17)* ABD, 2001-2002	MSSA n=297	1	-
	MRSA n=75	8	84.6
Zaoutis (24)** ABD, 2001-2003	MRSA n=98	86.7	99
Fritz (28)* ABD, 2005-2006	MRSA n=32	28	66
Gorwitz (165)* ABD, 2003-2004	MRSA n=133	17.9	43.3
Lamaro-Cardoso (161)* Brezilya, 2005	MRSA n=14	0	21
Lo (163)* Tayvan, 2004-2006 2007-2009	MRSA n=131 n=240	19.1	10.7
		40.8	36.3
Chen, (164)* Tayvan, 2005-2008	MRSA n=294	25.8	62.6
Bizim çalışmamız*	MRSA n=12	8.3	100

\*: Sağlıklı çocuk taramasında, \*\*: Klinik izolatlarda.

Demir ve ark. (62) 2012 yılında yaptığı çalışmada deri ve yumuşak doku enfeksiyonuna yol açan *S. aureus* suşlarında *mecA* ve PVL geni varlığını araştırmıştır. 242 suşun (92'si toplum kaynaklı, 150'si hastane kaynaklı) 77'sinde *mecA* geni pozitif saptanmıştır. PVL geni MRSA suşlarında saptanmazken, SHİ-MSSA'da %5.3, TK-MSSA'da ise %15.2 oranında PVL geni varlığı saptanmıştır. PVL geni pozitif olan suşların çoğunluğu (%71.4'ü) furonkülden elde edilmiştir. PVL pozitif suşlar eritromisin, gentamisin ve rifampisine, negatif suşlardan daha duyarlı saptanmıştır (62). Kılıç ve ark. (219) Ankara'da, Şubat-Mayıs 2007 tarihinde, 2-7 yaş arasındaki 4050 çocukta nazal *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığı oranlarını araştırmış ve izole edilen MRSA suşlarının moleküler analizini gerçekleştirmiştir. *S. aureus* kolonizasyonu %24.7, MRSA kolonizasyonu ise %0.07 saptanmıştır. İzole edilen 3 MRSA suşunda SCC*mec* tip IV saptanırken, PVL geni saptanmamıştır (Tablo-14b).

Yapılan moleküler analizler sonucunda çalışmamızda izole edilen MRSA izolatlarının %100'ünde (12/12) SCCmec tip IV pozitifliği, %8.3'ünde (1/12) ise PVL geni pozitifliği saptandı. Ülkemizde sağlıklı çocuklarda *S. aureus* burun taşıyıcılığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, sağlıklı çocuklarda PVL gen pozitifliği saptanmamış olup, izole edilen MRSA suşlarında PVL geni pozitifliği ilk olarak çalışmamızda saptandı. Kılıç ve ark. (219) ile Yurdakul ve ark.'nın (171) sağlıklı çocuklarda yaptığı çalışmalarda MRSA ya da MSSA suşlarında PVL geninin daha önce hiç saptanmaması bizim çalışmamızda MRSA izolatlarında düşük oranda (%8.3) saptanması ülkemizde TK-MRSA suşlarında PVL geninin çok düşük oranlarda olduğu hipotezini desteklemektedir. Ancak bu çalışmalarda izole edilen MRSA suşlarının sayısının azlığı, tek merkezli çalışmalar olması, örneklem büyüklüğünün yetersizliği ve çalışmaların kesitsel çalışmalar olması nedeniyle ülkemiz için genelleme yapılmasını engellemektedir. SCCmec tip IV elemanı taşıyan MRSA suşları deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (1).

**Tablo-14b:** Ülkemizde yapılan *S. aureus* taşıyıcılığı prevalans çalışmalarındaki moleküler analiz sonuçları.

Kaynak	Etken	PVL %	SCCmec tip IV %
<b>Kılıç ** (188)</b> Ankara, 2003-2006	MRSA n=385	1.3	5.1
<b>Yurdakul* (171)</b> Ankara, 2009	MRSA n=2 MSSA n=141	0 0	0 0
<b>Karahan ** (51)</b> Ankara, 2008	MRSA n=261 MSSA n=43	3 9.3	0 0
<b>Kılıç* (219)</b> Ankara, 2007	MRSA n=3	0	100
<b>Demir ** (62)</b> Ankara, 2012	MRSA n=77	0	Analizi yok
<b>Bizim çalışmamız</b> Bursa, 2011	MRSA n=12 MSSA n=389	8.3 çalışılmadı	100 çalışılmadı

\* : Sağlıklı çocuk taramasında

\*\* : Klinik izolatlarda

PVL geni pozitif MRSA suşlarının ise furonkülozis, nekrotizan pnömoni ve nekrotizan fasiit ile ilişkisi gösterilmiştir (17). PVL geni özellikle SCCmec tip IV taşıyan MRSA izolatlarında yüksek oranda saptanmıştır. PVL geninin bakterinin virulansı ile ilgili olduğu saptandığından bu genin varlığının saptanması ciddi MRSA enfeksiyonlarının erken ve uygun tedavisinde önem taşımaktadır (1). *S. aureus* ve MRSA için PVL varlığı ve SCCmec tiplerinin belirlenmesi ülkemiz için moleküler epidemiyolojik verilerin ortaya konması, ampirik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve virülans faktörlerinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Çocuklarda TK-MRSA oranlarının düşük saptandığı ülkemizde SCCmec elemanı tipleri ve PVL geni sıklığı hakkında yorum yapabilmek için örneklem sayısının daha fazla olduğu çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızla ilgili bazı kısıtlılıkları vurgulamak gerekebilir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olması nedeniyle longitudinal çalışma ile saptanabilen aralıklı ya da sürekli taşıyıcılık ayırt edilemedi. Çalışmamız Bursa merkez ilçelerine bağlı değişik okullarda yapılsa bile kısıtlı merkezli (6 merkezli) bir çalışma olduğundan bölgemiz için saptanan verilerin, tüm Bursa ili veya ülkemiz için genellemesi yapılabılır. Örnek alırken burun ve ağız bölgesi duyarlılığı artırmak için seçildi, çalışmaya katılan gönüllülerin niteliği açısından aksiller, rektal veya inguinal bölgelerin kültürü taşıyıcılık açısından değerlendirilemedi. Bu durum *S. aureus* taşıyıcılığının beklenenden daha az oranda saptanmasına neden olabilir. Gönüllülük esasına dayanan çalışmamıza, özellikle 2-5 yaş arası çocuklar diğer yaş gruplarına göre daha az sayıda katıldı. Eğer bu yaş grubunda sayı artırılabilseydi taşıyıcılık oranları daha farklı saptanabilirdi. Çalışmamızda MRSA taşıyıcılık oranları düşük saptandığından risk faktörlerinin istatistiksel analizi istenilen düzeyde gerçekleştirilemedi. Mali nedenlerden dolayı sadece MRSA izolatlarında PVL geni ve SCCmec tip IV alt grubu varlığı moleküler analiz ile değerlendirildi. MRSA izolatlarında ayrıca SCCmec tip I, II, III, V varlığı moleküler analizle değerlendirilmedi. MSSA izolatlarında mali ve teknik nedenlerden dolayı moleküler analizler gerçekleştirilmedi.

Sonuç olarak çalışmamızda, çocukluk yaş grubunda MSSA ve MRSA taşıyıcılık oranları ülkemizde önceden bildirilen oranlara göre daha yüksek iken, biraz st sınırlarda olmasına rağmen dünyadan bildirilen oranlarla ise benzerlik gösteriyor idi. Burun yanında boğaz kültürlerinin alınarak duyarlılığın artırılması ve kültürlerin uygun bir Şekilde eğitimli tek bir doktor tarafından alınması bu durumu açıklayabilen bir nedendi. Bölgemizde indklenenabilir klindamisin direnci oranları %10 seviyesine yakın saptandı. Bu durum bölgemizde *S. aureus* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde klindamisin kullanımını tartışmalı hale getirdi. Sonuç olarak *S. aureus* için devam ettirilecek düzenli srveyans çalışmaları; taşıyıcılık sıklığının, klinik izolatlardaki ve taşıyıcılardaki MRSA ve MSSA antibiyotik direncininin, PVL geni ve SCCmec elemanı tiplerinin saptanması bölgemiz ve lkemiz için epidemiyolojik verileri ve ampirik tedavi seçeneklerini saptamak açısından önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 616–87.
2. DeLeo F, Otto M, Kreiswirth B et al. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2010; 375: 1557–68.
3. Skinner D, Keefer CS. Significance of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 1941; 68: 851–75.
4. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 2003; 111: 1265–73.
5. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339: 520-32.
6. Paintsil E. Pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and colonization: trends and management. Curr Opin Pediatr 2007; 19: 75-82.
7. Hunt C, Dionne M, Delorme M et al. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Minnesota and North Dakota, 1997–1999. JAMA 1999; 282: 1123–5.
8. Ito T, Ma XX, Takeuchi F et al. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2637–51.
9. Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 745–6.
10. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1147–52.
11. Kaplan SL. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. Semin Pediatr Infect Dis 2006; 17: 113–9.
12. Carleton HA, Diep BA, Charlebois ED et al. Community-adapted methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): population dynamics of an expanding community reservoir of MRSA. J Infect Dis 2004; 190: 1730–8.
13. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. N Engl J Med 2005; 352: 1445-53.
14. Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. J Infect Chemother 2010; 16: 225-54.
15. Graham PL, Lin SX, Larson EL. A U.S. population based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. Ann Intern Med 2006; 144: 318–25.

16. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-20.
17. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis* 2006; 193: 172-9.
18. Miller LG, Diep BA. Clinical practice: colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 752–60.
19. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 2008; 121: 310–5.
20. Von Eiff CK, Becker K, Machka K et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 11–6.
21. Wertheim HF, Vos MC, Ott A et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004; 364: 703–5.
22. Acton DS, Plat-Sinnige MJ, Van Wamel W et al. Intestinal carriage of *Staphylococcus aureus*: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 115–27.
23. Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children’s Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 980–5.
24. Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for healthcare-associated infection: 2001– 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 343–8.
25. Hulten KG, Kaplan SL, Gonzalez BE et al. Three-year surveillance of community onset healthcare-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 349–53.
26. Li F, Park SY, Ayers TL et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Hawaii, 2000–2002. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1205–10.
27. Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004; 363: 1871–2.
28. Fritz SA, Garbutt J, Elward A et al. Prevalence of and risk factors for community-acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococcus aureus colonization in children seen in a practice-based research network. *Pediatrics* 2008; 121: 1090-8.
29. Oğuzkaya-Artan M, Baykan Z, Artan C. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy preschool children. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 70-2.
30. Çiftçi IH, Koken R, Bukulmez A et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in 4-6 age groups in healthy children in Afyonkarahisar, Turkey. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1043-6.

31. 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.
32. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-44.
33. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED et al. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 311-320.
34. Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci*: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 280-5.
35. Panagea S, Perry JD, Gould FK. Should clindamycin be used as treatment of patients with infections caused by erythromycin-resistant staphylococci? *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 581-2.
36. Deininger S, Stadelmaier A, Von Aulock S et al. Definition of structural prerequisites for lipoteichoic Acid-inducible cytokine induction by synthetic derivatives. *J Immunol* 2003; 170: 4134-8.
37. Ogston A. *Micrococcus* poisoning. *J Anat Physiol* 1883; 17: 24-58.
38. De La Maza LM, Pezzlo MT, Jo Baron E (eds). *Color Atlas Of Diagnostic Microbiology*. 1st edition. Missouri: Mosby; 1997.
39. Compernelle V, Verschraegen G, Claeys G. Combined use of Pastorex Staph-Plus and either of two new chromogenic agars, MRSA ID and CHROMagar MRSA, for detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 154-8.
40. Que YA, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier; 2010. 2321-52.
41. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 16-34.
42. Prévost G, Couppié P, Monteil H. Staphylococcal epidermolysins *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 71-6.
43. Bannerman TL, Peacock SJ. *Staphylococcus*, *Micrococcus*, and other catalase-positive cocci. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 9th edition. Washington DC: ASM Press; 2007. 390-412.
44. O'Riordan K, Lee JC. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 218-34.
45. Roghmann M, Taylor KL, Gupte A et al. Epidemiology of capsular and surface polysaccharide in *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteremia. *J Hosp Infect* 2005; 59: 27-32.
46. Lo WT, Lin WJ, Tseng MH et al. Risk factors and molecular analysis of panton-valentine leukocidin positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 713-8.



47. Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA et al. Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med* 2004; 10: 243-5.
48. Majcherczyk PA, Rubli E, Heumann D et al. Teichoic acids are not required for *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* cell walls to trigger the release of tumor necrosis factor by peripheral blood monocytes. *Infect Immun* 2003; 71: 3707-13.
49. Chang S, Sievert DM, Hageman JC. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1342-7.
50. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 327-32.
51. Karahan ZC, Tekeli A, Adaleti R et al. Investigation of Panton-Valentine leukocidin genes and SCCmec types in clinical *Staphylococcus aureus* isolates from Turkey. *Microb Drug Resist* 2008; 14: 203-10.
52. Iwatsuki K, Yamasaki O, Morizane S. Staphylococcal Cutaneous Infections: Invasion, Evasion and Aggression. *J Dermatol Sci* 2006; 42: 203-14.
53. Plano LR. *Staphylococcus aureus* Exfoliative Toxins: How they Cause Disease. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1070-7.
54. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine Leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-9.
55. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002; 359: 1819-27.
56. Kuroda M, Yamashita A, Hiramatsu K et al. Whole genome sequence of *Staphylococcus saprophyticus* reveals the pathogenesis of uncomplicated urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13272-7.
57. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M et al. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trend Microbiol* 2001; 9: 486-93.
58. Holden MT, Feil EJ, Lindsay JA et al. Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9786-91.
59. Lowell GS, Daum RS. *Staphylococcus aureus*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd edition. USA: Saunders; 2008. 679-93.
60. Nimmo GR, Bell JM, Mitchell D et al. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in Australian teaching hospitals, 1989-1999. *Microb Drug Resist* 2003; 9: 155-60.
61. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65.

62. Demir T, Coplu N, Bayrak H et al. Panton–Valentine leucocidin gene carriage among *Staphylococcus aureus* strains recovered from skin and soft tissue infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 837-40.
63. Gillespie MT, May JW, Skurray RA. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated at an Australian hospital between 1946 and 1981. *J Med Microbiol* 1985; 19: 137-47.
64. Jevons MP. “Celbenin”-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961; 1: 124-5.
65. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 582-6.
66. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P et al. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 2.
67. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 114-32.
68. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
69. Chongtrakool P, Ito T, Ma XX et al. Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*) Typing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated in 11 Asian Countries: a Proposal for a New Nomenclature for SCC*mec* Elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1001-12.
70. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilgan PH. Emergence of Vankomicin-resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Eng J Med* 1987; 316: 927-31.
71. Hageman JC, Patel JB, Carey RC et al. Investigation and control of vancomycin-intermediate and –resistant *Staphylococcus aureus*: A guide for health departments and infection control personnel. Atlanta, GA 2006. Available at: [www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar\\_visavrsa\\_prevention.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_visavrsa_prevention.html). Accessed on: 12.10.2010.
72. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670-3.
73. Walsh TR, Bolmstrom A, Qvarnstrom A et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2439-44.
74. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK et al. For the Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Epidemiology Study Group. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused

- by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis 2003; 36: 429-39.
75. Yusof A, Engelhardt A, Karlsson A et al. Evaluation of a new E-test vancomycin-teicoplanin strip for detection of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA), in particular, heterogeneous GISA. J Clin Microbiol 2008; 46: 3042-7.
  76. Sievert DM, Boulton ML, Stoltman G et al. *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 565-7.
  77. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2137-45.
  78. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 280-7.
  79. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use, Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 615-25.
  80. Leclercq R, Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1273-6.
  81. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135-6.
  82. Dholakia N, Rolston KV, Ho DH et al. Susceptibilities of bacterial isolates from patients with cancer to levofloxacin and other quinolones. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 848-52.
  83. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006; 355: 666-74.
  84. Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin, flucloxacillin, or vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1662-7.
  85. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 2007; 195: 202-11.
  86. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F et al. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 273-80.
  87. Chen CJ, Chiu CH, Lin TY et al. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 985-8.
  88. Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. Clin Infect Dis 2004; 39: 1010-5.
  89. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C et al. Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide-

- lincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1789-95.
90. Chopra I. Glycylcyclines: third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 464-9.
  91. Billeter M, Zervos MJ, Chen AY et al. Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 577-83.
  92. Horan CT, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care settings. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
  93. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis* 2008; 198: 336-43.
  94. Hidron AI, Edwards JR, Patel J et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 996-1011.
  95. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: 394-434.
  96. Cosgrove SE, Fowler VG. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 386-93.
  97. Berrington A, Gould FK. Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 597-603.
  98. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2002; 91: 203-9.
  99. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 135-49.
  100. Osiyemi O, Dickinson G. Gram-positive pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2: 207-14.
  101. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-59.
  102. Goergens ED, McEvoy A, Watson M, Barrett IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 59-62.
  103. Bonhoeffer J, Haeberle B, Schaad UB, Heininger U. Diagnosis of acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis: 20 years experience at the University Children's Hospital Basel. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 575-81.

104. Zimmerli W, Widmwr AF, Blatter M. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: A randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) study group. JAMA 1998; 279: 1537-41.
105. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis 2005; 5: 751–62.
106. Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF et al. Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a “culture rule”. Clin Infect Dis 2004; 39: 806–11.
107. VandenBergh MF, Yzerman EP, van Belkum A, Boelens HA, Sijmons M, Verbrugh HA. Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state. J Clin Microbiol 1999; 37: 3133–40.
108. Compernelle V, Verschraegen G, Claeys G. Combined use of Pastorex Staph-Plus and either of two new chromogenic agars, MRSA ID and CHROMagar MRSA, for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2007; 45: 154-8.
109. O'Brien LM, Walsh EJ, Massey RC et al. *Staphylococcus aureus* clumping factor B (ClfB) promotes adherence to human type I cytoke-  
ratin 10: implications for nasal colonization. Cell Microbiol 2002; 4: 759–70.
110. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. J Infect Dis 1995; 171: 216-9.
111. Wertheim HF, van Kleef M, Vos MC, Ott A, Verbrugh HA, Fokkens W. Nose picking and nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 863-7.
112. Solberg CO. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. Scand J Infect Dis 2000; 32: 587–95.
113. Peacock SJ, Justice A, Griffiths D et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. J Clin Microbiol 2003; 41: 5718–25.
114. Nerby JM, Gorwitz R, Leshner L et al. Risk factors for household transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 927-32.
115. Mollema FP, Richardus JH, Behrendt M et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to household contacts. J Clin Microbiol 2010; 48: 202-7.
116. Melles DC. Natural Population Dynamics and Carriage of *Staphylococcus aureus* (PhD thesis). Rotterdam: Erasmus University, 2008.
117. Wagenvoort JH, De Brauwier EI, Sijstermans ML, Toenbreker HM. Risk of re-introduction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* into the hospital by intrafamilial spread from and to healthcare workers. J Hosp Infect 2005; 59: 67–8.
118. Harrison LM, Morris JA, Telford DR et al. The nasopharyngeal bacterial flora in infancy: effects of age, gender, season, viral upper respiratory tract infection and sleeping position. FEMS Immunol Med Microbiol 1999; 25: 19-28.

119. Noble WC, Williams RE, Jevons MP, Shooter RA. Some aspects of nasal carriage of staphylococci. *J Clin Pathol* 1964; 17: 79–83.
120. Liu C, Graber CJ, Karr M et al. A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1637-46.
121. Tulloch LG. Nasal carriage in staphylococcal skin infections. *Br Med J* 1954; 4893: 912–3.
122. Toshkova K, Annemuller C, Akineden O, Lammler C. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as risk factor for human skin infections. *FEMS Microbiol Lett* 2001; 202: 17–24.
123. Pinho MG, de Lencastre H, Tomasz A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10886-91.
124. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 131-9.
125. Cespedes C, Said-Salim B, Miller M et al. The clonality of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *J Infect Dis* 2005; 191: 444–52.
126. Doebeling BN. Nasal and hand carriage of *staphylococcus aureus* in health care workers. *J Chemother* 1994; 6: 11-7.
127. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 289–301.
128. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000; 356: 1307-12.
129. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I et al. 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: 181-8.
130. Huang S, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 281-5.
131. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1123-8.
132. Donnio PY, Preney L, Gautier-Lerestif AL, Avril JL, Lafforgue N. Changes in staphylococcal cassette chromosome type and antibiotic resistance profile in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a French hospital over an 11 year period. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 808–13.
133. Carleton HA, Diep BA, Charlebois ED, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Community-adapted methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): population dynamics of an expanding community reservoir of MRSA. *J Infect Dis* 2004; 190: 1730–8.
134. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-

- Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52: 285–92.
135. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 933-8.
  136. Boyce JM. MRSA patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect* 2001; 48: 9-14.
  137. Loeb M. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003340.
  138. Kampf G. The value of using chlorhexidine soap in a controlled trial to eradicate MRSA in colonized patients. *J Hosp Infect* 2004; 58: 86-7.
  139. Kampf G, Jarosch R, Ruden H. Limited effectiveness of chlorhexidine based hand disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Hosp Infect* 1998; 38: 297-303.
  140. Miller MA. Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 7: 811-3.
  141. Keiko Okuma, Jwakawa K, Turnidge JD et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4289-94.
  142. Jo-Ann McClure, John M. Conly, Vicky Lau et al. Novel multiplex PCR assay for detection of the staphylococcal virulence marker Panton-Valentine Leukocidin genes and simultaneous discrimination of methicillin-susceptible from resistant staph *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1141-4.
  143. Riffon R, Sayasith K, Khalil H, Dubreuil P, Drolet M and Lagace J. Development of a rapid and sensitive test for identification of major pathogen in bovine mastitis by PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2584-9.
  144. Weller TMA. The distribution of *mecA*, *mecR1* and *mec1* and sequence analysis of *mec1* and the *mec* promoter region in staphylococci expressing resistance to methicillin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 15-22.
  145. Moussa I, Shibl AM. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* recovered from outpatient clinics in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2009; 30: 611-7.
  146. Huang YC, Chen CJ. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children in Taiwan, 2000s. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 2-8.
  147. Lu PL, Chin LC, Peng CF et al. Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 132-9.
  148. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298: 1763-71.
  149. Chen AE, Cantey JB, Carroll KC, Ross T, Speser S, Siberry GK. Discordance between *Staphylococcus aureus* nasal colonization and skin infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 244-6.

150. Diederens BM, Kluytmans JA. The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect 2006; 52: 157–68.
151. Milstone AM, Carroll KC, Ross T, Shangraw KA, Perl TM. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in pediatric intensive care unit. Emerg Infect Dis. 2010; 16: 647-55.
152. Shahin R, Johnson IL, Jamieson F et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease. Toronto Child Care Center Study Group. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153: 864-8.
153. Lautenbach E, Nachamkin I, Hu B et al. Surveillance cultures for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: diagnostic yield of anatomic sites and comparison of provider- and patient-collected samples. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30: 380-2.
154. Mertz D, Frei R, Jaussi B et al. Throat swabs are necessary to reliably detect carriers of *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007; 45: 475-7.
155. Datta F, Erb T, Heininger U. A multicenter cross-sectional study on the prevalence and risk factors for nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in patients admitted to children's hospitals in Switzerland. Clin Infect Dis 2008; 47: 923–6.
156. Heininger U, Datta F, Gervaix A et al. Prevalence of nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (mrsa) in children a multicenter cross-sectional study. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 544-6.
157. Fluegge K, Adams B, Luetke Volksbeck U, Serr A, Henneke P, Berner R. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a southwestern region of Germany. Eur J Pediatr 2006; 165: 688-90.
158. Hamdan-Partida A, Sainz-Espuñes T, Bustos-Martínez J. Characterization and persistence of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the anterior nares and throats of healthy carriers in a Mexican community. J Clin Microbiol 2010; 48: 1701-5.
159. Lee J, Sung JY, Kim YM. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* obtained from the anterior nares of healthy Korean children attending daycare centers. Int J Infect Dis 2011; 55: 558–63.
160. Sedighi I, Moez HJ, Alikhani MY. Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and their antibiotic susceptibility patterns in children attending day-care centers Acta Microbiol Immunol Hung 2011; 58: 227–34
161. Lamaro-Cardoso J, de Lencastre H, Kipnis A et al. Molecular epidemiology and risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in infants attending day care centers in Brazil. J Clin Microbiol 2009; 47: 3991–7.
162. Chatterjee SS, Ray P, Aggarwal A et al. A community-based study on nasal carriage of *Staphylococcus aureus* Indian J Med Res 2009; 130: 742-8.



163. Lo WT, Wang CC, Lin WJ et al. Changes in the nasal colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in children: 2004-2009. PLoS One. 2010; 5: 15791.
164. Chen CJ, Hsu KH, Lin TY. Et al. Factors associated with nasal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy children in Taiwan. J Clin Microbiol 2011; 49: 131–7.
165. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. J Infect Dis 2008; 197:1226-34.
166. Nakamura MM, Rohling KL, Shashaty M et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the community pediatric population. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 917–21.
167. 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.
168. Palanduz A, Guler N, Yalcin I. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the children of hospital staff. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 672-3.
169. Erdenizmenli M, Yapar N, Senger SS, Ozdemir S, Yuce A. Investigation of colonization with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population in Turkey. Jpn J Infect Dis 2004; 57: 172-5.
170. Özgüven A. Öğrencilerde metisilin dirençli *S. aureus* araştırılması (Uzmanlık Tezi). Manisa: Celal Bayar Üniversitesi; 2006.
171. Yurdakul E. Çocuklarda nazal *S. aureus* ve metisilin dirençli *S. aureus* taşıyıcılığının araştırılması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 2009.
172. Immergluck LC, Kanungo S, Schwartz A et al. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonization in healthy children in the United States. Epidemiol Infect 2004; 132: 159–66.
173. Hussain FM, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 763–7.
174. Adcock PM, Pastor P, Medley F, Patterson JE, Murphy TV. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. J Infect Dis 1998; 178: 577–80.
175. Suggs AH, Maranan MC, Boyle-Vavra S, Daum RS. Methicillin-resistant and borderline methicillin-resistant asymptomatic *Staphylococcus aureus* colonization in children without identifiable risk factors. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 410–4.
176. Alfaro C, Mascher-Denen M, Fergie J, Purcell K. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients admitted to Driscoll Children's Hospital. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 459-61.

177. Schlesinger Y, Yahalom S, Raveh D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in children in Jerusalem: community vs. chronic care institutions. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 847-51.
178. Öncül A B. Toplumda ve hastanede edinilmiş nazal *stafilokok* taşıyıcılığında risk faktörleri ve direnç durumlarının karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul; Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
179. Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, Bell M, Jarvis WR. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 409-14.
180. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community *JAMA* 2001; 286: 1201-5.
181. Miller M, Cook HA, Furuya EY et al. *Staphylococcus aureus* in the community: colonization versus infection. *PLoS One*. 2009; 4: 6708.
182. Santos HB, Machado DP, Camey SA, Prevalence and acquisition of MRSA amongst patients admitted to a tertiary-care hospital in Brazil. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 328.
183. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 159-66.
184. Abi-Haidar Y, Gupta K, Strymish J, Williams SA, Itani KM. Factors associated with post-operative conversion to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positivity or infection in initially MRSA-negative patients. *Surg Infect* 2011; 12: 435-42.
185. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1437-44.
186. Peacock JE, Moorman DR, Wenzel RP, Mandell GL. Methicillin-resistant *S. aureus*: microbiologic characteristics, antimicrobial susceptibilities, and assesment of virulence of an epidemic strain. *J Infect Dis* 1981; 144: 575-82.
187. Aly R, Maibach HI, Strauss WG, Shinefield HR. Effects of systemic antibiotic on nasal bacterial etiology in man. *Appl Micro* 1970; 20: 240-4.
188. Kılıç A, Güçlü AU, Şenses Z, Bedir O, Aydoğan H, Basustaoglu AC. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) characterization and panton-valentine leukocidin gene occurrence for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey, from 2003 to 2006. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2008; 94: 607-14.
189. Guillemot D, Bonacorsi S, Blanchard JS et al. Amoxicillin-clavulanate therapy increases childhood nasal colonization by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains producing high levels of penicillinase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4618-23.
190. Wagenvoort JH, De Brauwier EI, Sijstermans ML, Toenbreker HM. Risk of re-introduction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* into the

- hospital by intrafamilial spread from and to healthcaworkers. *J Hosp Infect* 2005; 59: 67–8.
191. Eveillard M, Martin Y, Hidri N, Boussougant Y, Joly-Guillou ML. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration, and transmission to households. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 114–20.
  192. Romano R, Lu D, Holtom P. Outbreak of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among a collegiate football team. *J Athl Train* 2006; 41: 141-5.
  193. Sattler CA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 910-7.
  194. Peacock SJ, Justice A, Griffiths D et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5718-25.
  195. Johansson PJ, Gustafsson EB, Ringberg H. High prevalence of MRSA in household contacts. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 764-8.
  196. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1257-60.
  197. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279: 593-8.
  198. Grundmann H, Hori S, Winter B et al. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 2002; 185: 481-8.
  199. Gorwitz, RJ, Jernigan, DB, Powers JH et al. Strategies for clinical management of MRSA in the community: Summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention. 2006. [www.cdc.gov/mrsa/pdf/MRSA-Strategies-ExpMtgSummary-2006.pdf](http://www.cdc.gov/mrsa/pdf/MRSA-Strategies-ExpMtgSummary-2006.pdf) (Erişim: 11.12.2011).
  200. Strausbaugh LJ, Siegel JD, Weinstein RA, Weinstein RA. Preventing transmission of multidrug-resistant bacteria in health care settings: a tale of 2 guidelines. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 828-35.
  201. Clancy M, Graepler A, Wilson M et al. Active screening in high-risk units is an effective and cost-avoidant method to reduce the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1009-17.
  202. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M et al. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35: 165-93.
  203. Fritz SA, Camins BC, Eisenstein KA et al. Effectiveness of measures to eradicate *Staphylococcus aureus* carriage in patients with community-associated skin and soft-tissue infections: a randomized trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 872-80.

204. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI et al. Joint Working Party of the British Society of Antimicrobial Chemotherapy; Hospital Infection Society; Infection Control Nurses Association. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect* 2006; 63: 1-44.
205. Türkiye İşçi Sendikaları Konfederasyonu Haber Bülteni, 28.3.2011. <http://www.turkis.org.tr/source.cms.docs/turkis.org.tr.ce/docs/file/aclikm art11.doc> (erişim: 28.3.2011).
206. Gorwitz RJ. A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-7.
207. McCaskill ML, Mason EO Jr, Kaplan SL et al. Increase of the USA300 clone among community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing invasive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1122-7.
208. McDougal LK, Steward CD, Killgore GE et al. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5113-20.
209. Gerber JS, Coffin SE, Smathers SA, Zaoutis TE. Trends in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children's hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 65-71.
210. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 776-82.
211. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 971-9.
212. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med* 2005; 352: 468-75.
213. Burke RE, Halpern MS, Baron EJ, Gutierrez K. Pediatric and neonatal *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, risk factors, and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 636-44.
214. Frederiksen MS, Espersen F, Frimodt-Moller N, et al. Changing epidemiology of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1971 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 398-405.
215. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1999; 103: 39.
216. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR et al. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996; 98: 357-61.

217. Türkiye Ulusal İnfluenza Sürveyans Raporu 2010-2011. Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Başkanlığı, Eylül 2011. [http://www.rshm.gov.tr/images/t\\_inf\\_rp.pdf](http://www.rshm.gov.tr/images/t_inf_rp.pdf) (Erişim tarihi: 22.02.2012).
218. Seki M, Yanagihara K, Higashiyama Y et al. Immunokinetics in severe pneumonia due to influenza virus and bacteria coinfection in mice. *Eur Respir J* 2004; 24: 143-9.
219. Kilic A, Mert G, Senses Z et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal isolates from Turkey. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2008; 94: 615-9.

## 6-EKLER

### Ek-1 : Kullanılan Kısaltmalar

- ABC** : Adenozin bağlayan kaset  
**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri  
**ATP** : Adenozin trifosfat  
**ark.** : Arkadaşları  
**bp** : Baz çifti  
**cAMP** : Siklik adenozin monofosfat  
**CDC** : Centers for Disease Control and Prevention  
**CLSI** : Clinical and Laboratory Standards Institute  
**CRF** : Coagulase Reacting Factor  
**DNA** : Deoksiribonükleik asit  
**DNaz** : Deoksiribonükleaz  
**EIA** : Enzim immünassay  
**ET-A** : Endotoksin A  
**ET-B** : Endotoksin B  
**HIV** : İnsan immünyetmezlik virusu  
**HLA** : İnsan doku antijenleri  
**IDSA** : Infectious Diseases Society of America  
**IFN- $\gamma$**  : İnterferon gamma  
**IgG1** : İmmünoglobulin G1  
**IgG2** : İmmünoglobulin G2  
**IgG4** : İmmünoglobulin G4  
**IL-1** : İnterlokın-1  
**IV** : İntravenöz  
**KAE** : Kan akımı enfeksiyonu  
**KoNS** : Koagulaz negatif stafilokok  
**MHC** : Majör histokompatibilite kompleks  
**MIK** : Minimum inhibitör konsantrasyon

**MLS<sub>B</sub> direnci** : Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B direnci  
**MRSA** : Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*  
**MSSA** : Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*  
**MSCRAMM** : Microbial surface component reacting with adherence matrix molecules  
**NNIS** : Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Surveyans Sistemi  
**PVL** : Panton-Valentine Leukocidin  
**PZR** : Polimeraz zincir reaksiyonu  
**PBP** : Penisilin bağlayan protein  
**PFGE** : Pulsed-field jel elektroforez  
**PYR** : Pyrolidonyl aminopeptidase  
**r-RNA** : Ribozomal ribonukleik asit  
**SCCmec** : Stafilokokal kaset kromozomu mec  
**SAGs** : Süperantijenler  
**SasG** : *Staphylococcus aureus* yüzey proteini  
**S. aureus** : *Staphylococcus aureus*  
**S. hyicus** : *Staphylococcus hyicus*  
**S. intermedius** : *Staphylococcus intermedius*  
**S. ludginensis** : *Staphylococcus ludginensis*  
**S. pyogenes** : *Streptococcus pyogenes*  
**S. saprophyticus** : *Staphylococcus saprophyticus*  
**S. schleiferi subsp. Coagulans** : *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans*  
**SHİ-MRSA** : Sağlık hizmeti ilişkili metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*  
**TK-MRSA** : Toplum kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*  
**TSS** : Toksik şok sendromu  
**TSST-1** : Toksik şok sendrom toksini-1  
**VISA** : Vankomisine intermediate (orta düzeyde) duyarlı *Staphylococcus aureus*  
**VRE** : Vankomisine dirençli enterokok  
**VRSA** : Vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus*

Ek-2:

T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU  
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<b>Çocuklarda Toplumdan Edinilmiş Metisilin Dirençli ve Metisilin Duyarlı Staphylococcus Aureus Taşıyıcılığı ve Risk Faktörleri</b>
	ARAŞTIRMA SORUMLULARI	Prof.Dr.Mustafa Hacimustafaoğlu
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Doç.Dr.Solmaz Çelebi, Doç.Dr.Cüneyt Özakin, Uz.Dr.Deniz Çakır, Dr.Tuncay Topaç
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ	9 ay
	KATILACAK GÖNÜLLÜ SAYISI	1000
	DESTEKLEYİCİ KURULUŞ	Sorumlu araştırmacılar
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ / NİTELİĞİ	İnsanlardan elde edilen materyallerin veya rutin tanı yöntemlerinin kullanıldığı araştırma (nazal ve forengeal sürüntü örneği) / Anket çalışması / Uzmanlık Tez çalışması	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Dili
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	07.01.2011	
	AYDINLATILMIŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	06.01.2011	
	ANKET (soru) FORMU		
ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	06.01.2011		

KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No : 2011-2/3</b>	<b>Tarih : 11 Ocak 2011</b>
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Öğretim Üyesi Prof.Dr.Mustafa Hacimustafaoğlu'nun sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; 1- Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna. 2- Etik Kurul kaşesi bulunan "Onam" formunun kullanılması ve bu formun gönüllüye çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulması. 3- Bursa Milli Eğitim İl Müdürlüğünden alınan yazılı izin belgesinin (araştırmanın yapılacağı okullar ile ilgili) araştırmaya başlamadan önce kurulumuza iletilmesi. 4- Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesi. 5- Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine oybirliği ile karar verildi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI | İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU

ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL Başkan	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN Başkan Yardımcısı	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Betül Berrin SEVINİR Uye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr.Necdet KARLI Uye	Nöroloji	U.Ü.T.F. Nöroloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr.Emre SARANDÖL Uye	Biyokimya	U.Ü.T.F. Tıbbi Biyokimya AD.	F	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

\* Araştırma ile İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU  
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

Doç.Dr.Murat CİVANER Üye	Deontoloji	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Bülent EDİZ Üye	Biyoistatistik	U.Ü.T.F. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Şaduman BALABAN ADIM Üye	Patoloji	U.Ü.T.F. Tıbbi Patoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

\* Araştırma ile İlgili  
\*\* Toplantıda Bulunma

**Ek-3:**

T.C.  
BURSA VALİLİĞİ  
İl Millî Eğitim Müdürlüğü

15 Şubat 2011

Sayı : B.08.4.MEM.4.16.00.16.540/6968

Konu : Sağlık Taramaları

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
( Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı )

İlgi : 09/02/2011 ve 205/1627 sayılı yazınız.

Üniversitesiniz ve İl Millî Eğitim Müdürlüğü işbirliği ile İlimiz Osungazi, Nilüfer ve Yıldırım İlçesi okullarında öğrencilerine yönelik yapacağımız "Çocuklarda toplumdan edinilmiş metisilin dirençli ve metisilin duyarlı Staphylococcus Auerus taşıyıcı sıklığı ve risk faktörleri" konulu sağlık taramaları ile ilgili Valilik Makamının 11/02/2011 tarih ve 540/6611 sayılı Oluru ektedir.

Bilgilerinize ve gereğini arz ederim

<b>ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ</b> <b>TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI</b> <b>GELEN EVRAK</b>	
Tarihi	16.02.2011
Kayıt No.	2196
İlgili Büro	Paşa İst.

Atilla GÜLSAR  
İl Millî Eğitim Müdürü

**EKLER:**  
Ek1 - Olur Örneği(1sayfa)



Eski Odun Pazarı Mevkii Çarşamba Senti  
Yeni Hükümet Konağı A Blok 16050 Osungazi/ BURSA  
Telefon : 0 224 256 70 00/ 169,129 – 250 16 26  
Faks : 0 224 256 66 80  
e-posta : bursamem@meh.gov.tr  
WEB : http://bursa.meh.gov.tr



EGİTİMDE REFORM  
Daha aydınlık  
gelecek!



EGİTİMDE  
%100  
DESTEK

Ayrıntılı bilgi için irtibat:  
Şb.Md : O. ÜNAL

İ. D. ÜNAL

T.C.  
BURSA VALİLİĞİ  
İl Milli Eğitim Müdürlüğü

Sayı : B.08.4.MEM.4.16.00.16.540/ 6611

11 Şubat 2011

Konu : Sağlık Taraması

VALİLİK MAKAMINA

Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 09/12/2010 tarih ve 205/1627 sayılı yazısıyla İlimiz **Osmangazi** İlçesi Ayten Bozkaya İ.Ö.O., Şükrü Şenkaya İ.Ö.O., Panayır İ.Ö.O. **Nilüfer** İlçesi Emir-Koop İ.Ö.O. **Yıldırım** İlçesi Akıncı Türk İhsan Dikmen İ.Ö.O., **Yunus Emre İ.Ö.O.**, Yıldırım Belediyesi İ.Ö.O öğrencilerine yönelik Mart, Nisan, Mayıs ve Haziran 2011 döneminde, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Öğretim Üyelerinden Araştırma Sorumlusu Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Yardımcı Araştırmacılığını ise öğretim elamanlarından Doç.Dr.Solmaz ÇELEBİ, Doç.Dr.Cüneyt ÖZAKIN, Uzm.Dr.Deniz ÇAKIR ve Dr.Tuncay TOPAÇ'ın yaptığı "Çocuklarda toplumdaki edinilmiş metisilin dirençli ve metisilin duyarlı Staphylococcus Aureus taşıyıcı sıklığı ve risk faktörleri" konulu öğrencilere yönelik yapacakları sağlık taraması çalışması Müdürlüğümüzce uygun görülmektedir.

Makamlarınızca da uygun görüldüğü takdirde olurlarınıza arz ederim.

Atilla GÜLSAR  
Milli Eğitim Müdürü

OLUR  
11/02/2010  
Selman YENİGÜN  
Vali a.  
Vali Yardımcısı



Eski Odun Pazarı Mevkii Çarşamba Sementi  
Yeni Hükümet Konağı A Blok 16050 Osmangazi/ BURSA  
Telefon : 0 224 256 70 00/ 169,129 – 250 16 26  
Faks : 0 224 256 66 80  
e-posta : bursamem@meh.gov.tr  
WEB : http://bursa.meb.gov.tr



EGİTİMDE REFORM  
Daha aydınlık  
gelecek!



EGİTİME  
%100  
DESTEK

Ayrıntılı bilgi için irtibat:  
Şb.Md : O. ÜNAL

Ek-4:

	<b>UÜ-SK ARAŞTIRMA ETİK KURULU</b> <b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLÜ OLUR FORMU</b>		
	Dok.Kodu : FR-HYH-20	İlk Yay.Tarihi : 4 Ocak 2011	Sayfa 1 / 4
	Rev. No : 00	Rev.Tarihi :	

**LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ**

Sayın .....

Sizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, yürütülen "*Çocuklarda toplumdan edinilmiş metisilin dirençli ve metisilin duyarlı Staphylococcus aureus taşıyıcılığı sıklığı ve risk faktörleri*" başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu

**Prof.Dr.Mustafa Hacimustafaoğlu**

Çalışmanın adı:  
Tarih:



**UÜ-SK ARAŞTIRMA ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLÜ OLUR FORMU**

Dok.Kodu	: FR-HYH-20	İlk Yay.Tarihi	: 4 Ocak 2011	Sayfa	2 / 4
Rev. No	: 00	Rev.Tarihi	:		

**Araştırmanın Amacı:**

*Staphylococcus aureus* (SA) çocuklarda ve erişkinlerde birçok enfeksiyona (iltihabi olaylara) neden olan bir bakteridir. İnsanlarda enfeksiyon yapan SA'nın kaynağı yine insanlardır . Erişkin ve çocuklarda taşıyıcı olarak en fazla burun ve boğaz boşluğunda bulunurlar.

Bu bakteri çocuklarda ve erişkinlerde deride ve deri altında abse, sivilceler yapabildiği gibi kemik eklem iltihapları, zatürre, besin zehirlenmeleri, hayati tehdit eden enfeksiyonlara ( bakterinin kana karışıp ciddi iltihabi olaya neden olması ) neden olabilir.

Günümüzde uygun olmayan antibiyotik kullanımı sonrasında SA'nın bir çok antibiyotiğe dayanıklılık gösteren tipinin (metisiline dirençli SA (MRSA) tipi gibi) ortaya çıkması hastaneye yatan hastalarda önemli bir sorun haline gelmiştir. Çünkü; MRSA ciddi , tedavisi güç ve pahalı olan iltihabi olaylara neden olmaktadır. Aynı zamanda MRSA sıklığı bölgeler arasında ve aynı bölge içinde değişik yerlerde farklılık gösterebilir. Bu nedenle burundan ya da boğazdan elde edilen salgılardan elde edilen *S. aureus* tiplerinin sıklığının ve antibiyotik direncinin saptanması önem taşımaktadır.

Bu çalışmada çocuğunuzun burnunda ve/veya boğazında *S.aureus* taşıyıcılığı olup olmadığı belirlenecektir. Bunun için çocuğunuzun burun içinden veya boğazından pamuklu bir çubukla örnek alınarak birkaç gün içinde mikrobun saptanması mümkün olabilecektir. Bu uygulama sağlık kuruluşlarında sıklıkla yapılan ve okula ya da kreşe başlamadan önce ailelerden istenen, hastaya zarar vermeyen, canını yakmayan rutin burun ve boğaz kültürü alınması uygulamasıdır. Ayrıca taşıyıcılardaki risk faktörleri de size yöneltilecek birkaç soru ile tespit edilmeye çalışılacaktır.

**İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:** Bu çalışmada çocukların burunlarının ucundan sürüntü örneği alınacak ve bu örnekte *S.aureus* bakterisinin olup olmadığı araştırılacaktır.Bu işlem sadece bir kez yapılacaktır.Bu işlem için herhangi bir ek ücret alınmayacaktır.

**Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):**

Uludağ Üniversitesi Çocuk Kliniğinde ayaktan takip ve/veya tedavi edilen çocuklar  
Uludağ Üniversitesi Çocuk Kreşindeki çocuklar  
Bursa ili merkezinde belirlenecek 4 ilköğretim okulu

**Araştırmaya Katılan Araştırmacılar:**

Prof.Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU  
Doç.Dr. Solmaz ÇELEBİ  
Doç.Dr. Cüneyt Özakin  
Uzm.Dr.Deniz Çakır

**Araştırmanın Süresi:** 9 ay

Çalışmanın adı:  
Tarih:





**Ü-SK ARAŞTIRMA ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLÜ OLUR FORMU**

Dok.Kodu	: FR-HYH-20	İlk Yay.Tarihi	: 4 Ocak 2011	Sayfa	3 / 4
Rev. No	: 00	Rev.Tarihi	:		

**Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı:** Ortalama 1000 çocuğun çalışmaya alınması planlanmaktadır.

**Size Getirebileceği Olası Faydalar:**

Çocuğunuzda *S.Aureus* burun taşıyıcılığı tespit edilirse ve bu durum klinik önem arzederse size bilgi verilecek ve gereken önlemler alınacaktır.

**Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:**

Bu test pamuklu bir çubukla burun içindeki salgılara (sümük) dokunularak yapılan bir testtir. Bu testle vücuda bir şey verilmemektedir. Bu testin çocuğa ek bir zarar vermesi beklenmemektedir. Ayrıca testten sonra da bir rahatsızlık olması beklenmemektedir. Bu uygulama sağlık kuruluşlarında sıklıkla yapılan ve okula ya da kreşe başlamadan önce ailelerden istenen, hastaya zarar vermeyen, canını yaktmayan rutin burun ve boğaz kültürü alınması uygulamasıdır.

**Katılma ve Çıkma:**

Bu araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya herhangi bir anda **çalışmadan çıkma** hakkına sahiptir. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

**Masraflar:**

Burun taşıyıcılığı tespitinde kullanılan malzemeler sorumlu hekimler tarafından temin edilecek olup, bunlar için sizden ek ücret talep edilmeyecektir.

<b>İletişim Kurulacak Kişi(ler):</b> Uzm.Dr.Deniz Çakır	0 224 2950426
	0 505 2304095
Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu	0 224 2950416
Doç. Dr. Solmaz Çelebi	0 224 2950425

**Gizlilik:**

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen bilimsel araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır..

Çalışmanın adı:  
Tarih:



**ÜÜ-SK ARAŞTIRMA ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLÜ OLUR FORMU**

Dok.Kodu	: FR-HYH-20	İlk Yay.Tarihi	: 4 Ocak 2011	Sayfa	4 / 4
Rev. No	: 00	Rev.Tarihi	:		

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] yukarıdaki metni okudum. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini anladım.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı (çocuğumun/vasimim bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine ve,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

*NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır*

Çalışmanın adı:

Tarih:

**ÇOCUKLARDA TOPLUMDAN EDİNİLMİŞ METİSİLİN DİRENÇLİ VE DUYARLI  
Staphylococcus aureus TAŞIYICILIĞI SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ (SORU  
FORMU.**

ADI SOYADI: DOĞUM TARİHİ: ----/-----/-----

CİNSİYETİ: KIZ ERKEK

OKULU: YAŞADIĞINIZ İLÇE: SEMT:

1-SON 1 YIL İÇİNDE HASTANEYE YATTINIZ MI? EVET HAYIR  
( ne zaman?.....)

2-SON 6 AY İÇİNDE ANTİBİYOTİK KULLANDINIZ MI? EVET HAYIR  
(tarihi ve adını hatırlıyorsanız yazınız.....)

3- SON 1 YIL İÇİNDE AMELİYAT OLDUNUZ MU? EVET HAYIR  
(ne zaman, ne ameliyatı oldunuz?.....)

4-HERHANGİ BİR HASTALIĞINIZ VAR MI? EVET HAYIR  
(Lütfen adını yazınız .....)

5- EVDE SAĞLIK ÇALIŞANI VAR MI? EVET HAYIR

6- EVDE TOPLAM KAÇ KİŞİ YAŞIYOR? 3 4 5 5'DEN FAZLA

7-EVDE YAŞAYAN KİŞİLERİN YAŞI KAÇTIR?

ANNE :  
BABA :  
KARDEŞLER:  
DİĞER:

8-EVCİL HAYVAN BESLİYORMUSUNUZ? EVET HAYIR  
(KEDİ KÖPEK KUŞ VB )

9-HERHANGİ BİR SPOR TAKIMINDA DÜZENLİ OLARAK SPOR YAPIYORMUSUNUZ?(FUTBOL, YÜZME VB.) EVET HAYIR

10-SON 6 AY İÇİNDE KREŞE YA DA ANAOKULUNA GİTTİNİZ Mİ? EVET HAYIR

11-AİLENİN AYLIK GELİRİ (TL): 500 ALTI 500-1000 1000-2000 2000 ÜZERİ

12-SAĞLIK GÜVENCENİZ NEDİR? EMEKLİ SANDIĞI / SSK/ BAĞKUR/  
YEŞİLKART/ ÖZEL SİGORTA / DİĞER



## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; bu tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU, sayın Doç. Dr. Solmaz ÇELEBİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın başlangıcında yardımlarını esirgemeyen Dr. Sevgül MUTLU'ya, tez çalışmasının yürütülmesinde ve tamamlanmasında desteğini ve ilgisini hep gösteren Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN'a, Dr. Fatma DİNÇ, Dr. Fatih DİNÇ, Dr. Tuncay Topaç'a ve tüm mikrobiyoloji teknisyenlerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Dr. Taner ÖZGÜR ve Dr. Şengül CANGÜR'e sabır ve özverileri için içtenlikle teşekkür ederim.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki 3.5 yıllık görevim süresince Anabilim Dalı başkanlığı yapan sayın Prof. Dr. Betül SEVİNİR'e, sayın Prof.Dr Nihat SAPAN'a ve sayın Prof. Dr. Ünsal GÜNAY'a Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinin değerli hocaları, sayın Prof. Dr. F. Nurgül KÖKSAL, sayın Prof.Dr. Ömer Faruk TARIM, sayın Prof.Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN, sayın Prof. Dr. Şebnem KILIÇ, sayın Prof.Dr. Mehmet OKAN, sayın Prof. Dr. Osman DÖNMEZ, sayın Prof.Dr. Ergün ÇİL, sayın Prof.Dr. Adalet Meral GÜNEŞ, sayın Doç Dr. Halil SAĞLAM, sayın Doç.Dr. Özlem BOSTAN, Yrd. Doç.Dr. Yakup CANITEZ'e, sayın Doç. Dr. Evren SEMİZEL'e, sayın Doç. Dr. Birol BAYTAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bana sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren, sevgili eşim, çalışma arkadaşım ve en iyi arkadaşım Dr. Esra Deniz PAPATYA ÇAKIR'a sonsuz teşekkür ederim.

Her birini tanımaktan mutluluk duyduğum değerli uzman arkadaşlarım Dr. Özlem ÖZDEMİR, Dr. Belgin AKTAŞ, Dr. Gülin ERDEMİR, Dr. Demet HAFIZOĞLU, Dr. Meltem PIRTI UZUN, Dr. Hamide MELEK, Dr. Merih ÇE-

TİNKAYA, Dr. Oğuzhan DURMAZ, Dr. Hilal ÖZKAN, Dr. Melike SEZGİN EVİM, Dr. Şefika ELMAS BOZDEMİR ve Dr. Metin DEMİRKAYA'ya teşekkür ederim.

Kısa sürede olsa birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Dr. Derya ALTAY, Dr. İpek Günay VARAL, Dr. Deniz AYGÜN, Dr. Fatih AYGÜN, Dr. Fahrettin UYSAL, Dr. Tunç TUNCER ve Dr. Benhur ÇETİN'e teşekkür ederim.

Hepsini tanımaktan çok mutluluk duyduğum, herbiri büyük özveriyle çalışan Çocuk Kliniği'nin sevgili asistanlarına özellikle teşekkür ederim. Çocuk kliniğinin değerli başhemşiresi Yüksel hanıma, Nadriye, Emel hemşire hanımlara ve tüm diğer hemşire arkadaşlara teşekkür ederim. Bana çok şey öğreten değerli hastalarım ve ailelerine çok teşekkür ederim. Sevgili aileme ve Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ailesinin tüm fertlerine hayatımda oldukları için çok teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğretimi İstanbul'da, lise öğretimini Kocaeli'nde tamamladım. Temmuz 2000'de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Haziran 2005'te Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimi tamamladım. Çeşitli hastanelerde çalıştıktan sonra, 2007-2008 arasında Çanakkale Asker Hastanesi'nde askerlik görevimi yaptım. Kasım 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı'nda yan dal eğitimime başladım.