

İNSANLARDA VE HAYVANLARDA METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) İNFEKSİYONLARI

Mukaddes Garipçin¹, Esra Şeker^{2*}

Özet

Staphylococcus aureus insan ve hayvanların deri, üst solunum sistemi, alt ürogenital sistem ve sindirim sistemi mukozalarında kommensal olarak bulunabilen ve *Staphylococcus* cinsi içerisinde yer alan en önemli türdür. *S. aureus* insan ve hayvanlarda normal flora etkeni olarak bulunmasının yanı sıra, başlıca piyogenik karakterli deri, solunum sistemi, üriner ve genital sistem infeksiyonlarından ve besin zehirlenmelerinden en sık izole edilen patojendir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), hafif deri infeksiyonlarından, ciddi yara infeksiyonlarına ve bakteriyemiye kadar değişen genişlikte klinik tabloya neden olabilen, Stafilokokların patojen, humanoz ve zoonoz karaktere sahip bir tipidir. Dünyada en sık görülen infeksiyonlardan biri olan, özellikle de hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan MRSA'lar, antimikrobiyallere karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları nedeniyle son yıllarda önemi giderek artan bir konuma sahiptir.

Anahtar sözcükler: Hayvan, insan, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

GİRİŞ

Staphylococcus aureus insan ve hayvanların deri, üst solunum sistemi, alt ürogenital sistem ve sindirim sistemi mukozalarında kommensal olarak bulunabilen ve *Staphylococcus* cinsi içerisinde yer alan en önemli türdür (1, 2). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), hafif cilt infeksiyonlarından, ciddi yara infeksiyonlarına ve bakteriyemiye kadar değişen genişlikte klinik tabloya neden olabilen, Stafilokokların patojen, humanoz ve zoonoz karaktere sahip bir tipidir (3-5). MRSA'nın öncelikli yerleşim alanı insanlarda burun mukozası, hayvanlarda deri ve burun mukozası olarak bilinmektedir (1, 2, 6).

Antibiyotiklerin elli yılı aşkın süredir kullanımı ile birlikte, *S. aureus*'da da diğer pek çok etkende olduğu gibi önemli direnç mekanizmaları gelişmiştir (7). Gelişen direnç mekanizmaları nedeni ile insanlarda kullanılmaya başlanan yarı sentetik tedavi ajanlarından birisi olan metisilin, ilk olarak 1960'da klinik servislerde kullanıma

* ¹Erciyes Üniversitesi Yılmaz-Mehmet Öztaşkın Kalp Hastanesi, Erciyes, Türkiye, ²Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ahmet Necdet Sezer Kampusu, 4. Eğitim Binası, Afyonkarahisar, Türkiye. Yazışmalardan sorumlu yazarın e-posta adresi: esraseker@hotmail.com

geçirilmiş ve bundan bir yıl sonra MRSA tanımlanmıştır (7, 8). MRSA 1970'li yılların sonlarından itibaren nazokomiyal patojen olarak tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiş ve geçen on yıllık süreçte hayvanlarda da bildirilmiştir (6).

MRSA, infeksiyonların kaynağına göre hastane ya da toplum kaynaklı olabilmektedir. Toplumdan köken alan MRSA (TK-MRSA), deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının yanı sıra artan oranda invaziv infeksiyonların nedeni olarak da karşımıza çıkmaktadır. Hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) ise yıllardır yüksek mortalite ile seyreden infeksiyonların en önemli nedenleri arasında kabul edilmekte ve bu nedenle son yıllarda yapılan araştırmalar bu etkenler üzerinde yoğunlaşmaktadır (9-11). Bununla birlikte, TK-MRSA taşıyıcılığında artış görülmesi ve insanların yanı sıra hayvan rezervuarlarının da belirlenmesi ile araştırmalar farklı bir boyut kazanmıştır (12, 13).

Sunulan bu derlemede, humanoz ve zoonoz karakteri nedeni ile son yıllarda önemi giderek artan MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojisi, bulaşma yolları, klinik bulguları, sağaltımı ve infeksiyonlardan korunma konularında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

TARİHÇE

Antibiyotiklere ilişkin ilk araştırmalar 1800'lü yılların sonlarına kadar uzanmaktadır. Alexander Fleming'in 1928 yılında penisilinleri keşfi ile bu alanda önemli bir dönüm noktasına ulaşılmış ve ilk kez 1941 yılında penisilinler klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Penisilin G'nin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, stafilokokal infeksiyonlara bağlı mortalite oranı hızla azalma göstermiştir (14, 15). Ancak penisilin G'nin klinik kullanıma girmesini takip eden dört yıl içerisinde penisiline dirençli *S. aureus* suşlarının varlığı açıklanmıştır (14, 16). Bu nedenle penisilinaz üreten *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde eritromisin, tetrasiklin ve gentamisin gibi yeni antibiyotikler kullanılmaya başlanmış; fakat 1951 yılında çoğul dirençli *S. aureus* suşlarının varlığı ortaya konmuştur (2, 16). Yine penisiline dirençli *S. aureus*ların sağaltımında kullanılmak üzere 1960 yılında penisilinaza dirençli metisilin geliştirilmiş, ancak klinik kullanımından bir yıl sonra İngiltere'de Jevons (8) tarafından MRSA suşu ilk kez bildirilmiştir. Takip eden yıllar içerisinde, 1965'de Avustralya'nın Sidney kentinde ilk MRSA vakası (17) ve 1968'de Amerika Birleşik Devletleri'nin Boston eyaletinde MRSA'ya bağlı ilk hastane salgını bildirilmiştir (18). MRSA'nın ilk bildirildiği yıldan günümüze kadar olan süreçte, izolatlar tüm dünyada yaygın hale gelmiş, önceleri penisiline karşı oluşan direnç, daha sonra çoğul direnç halinde gelişmiştir (14, 15, 19, 20).

ETİYOLOJİ

Stafilokoklar, Eubacteria alemi, Firmicutes şubesi, Bacilli sınıfı, Bacillales takımı, Staphylococcaceae ailesi, *Staphylococcus* cinsi içerisinde yer alırlar (1). Günümüze kadar *Staphylococcus* genusunda 30'u aşkın tür bulunmasına karşın insan ve hayvanlar için en patojen tür *S. aureus* olarak bilinmektedir (1, 2, 21). *S. aureus*'lar Gram pozitif 0,5-1,5 µm çapında yuvarlak şekilli, hareketsiz, sporsuz, bazı suşları kapsüllü, fakültatif anaerobik özellikte, hem oksidatif hem fermentatif metabolizmaya sahip etkenlerdir. Mikroskopik olarak tekli, ikili, dörtlü koklar halinde bulunabilir, üç veya dört koktan oluşan kısa zincirler yapabilir veya düzensiz üzüm salkımı benzeri

şekiller oluştururlar. Etkenler, nutrient agar ve kanlı agar gibi genel besiyerleri ile mannitol salt agar gibi selektif besiyerlerinde 37 °C'de 24 saat içerisinde gözle görülebilir büyüklükte, hafif konveks ve S-tipli koloniler oluşturarak ürerler. Koyun kanlı agarda altın sarısı renginde, genellikle hemolitik özellikte, mannitol salt agarda mannitolün fermentasyonuna bağlı olarak sarı renkte koloniler görülürken, buyyonda homojen bulanıklık oluştururlar. Aerobik koşullarda optimal üreme ısı 37 °C, optimal üreme pH'sı ise 7,4 olmakla birlikte, 7,0 °C ile 48,5 °C'ler arasında ve pH 4,2 ile 9,3 arasında da üreyebilmektedirler (2, 21).

S. aureus, biyokimyasal özellikleri açısından katalaz ve koagülaz pozitif, oksidaz negatif bir etkindir. Glukoz, mannitol gibi çok sayıda karbonhidratı fermente etme yeteneğine sahiptir. Mannitolü aerobik ve anaerobik ortamlarda asit oluşturarak fermente eder. Tanımlanmasında kullanılan deoksiribonukleaz (DNaz) aktivitesine sahiptir. Novobiosin ve lizostafine duyarlı olmakla birlikte, lizozime dirençlidir (2, 21).

S. aureus, iki önemli mekanizma ile enfeksiyona neden olmaktadır. Bunlardan birisi, etkenlerin konak hücre ve dokularına kolonizasyonu ve konak savunma mekanizmalarından kaçışını sağlayan ekstraselüler moleküllerin sentezini kapsayan invazyon ve sonrasında yangı, diğeri ise toksin üretimidir (22, 23). *S. aureus* bu mekanizmaların işlemlerini sağlayarak enfeksiyonların patogeneğinde genellikle kombine olarak rol alan mikrokapsül, yüzey proteinleri, hemolizinerler, lökositinler, enterotoksinler, eksfoliyatif toksin ve toksik şok sendrom toksini-1 ve enzimler gibi çeşitli virulens faktörlerine sahiptir (2, 21-23).

Metisilin (2,6-dimetoksifenilpenisilin), stafilokokal beta laktamaz enziminin hidrolizine dirençli penisilin grubu antibiyotikler içerisinde ilk elde edilen ve ilk klinik kullanıma giren antibiyotik olarak bilinmektedir (8, 15). *S. aureus*'da metisilin direnci, penisilinaz üretiminden farklı bir mekanizma ile gerçekleşmektedir. Buradaki temel mekanizma, bakteri tarafından β -laktam grubu antibiyotiklere karşı düşük afiniteye sahip yeni bir penisilin bağlayan protein (PBP) olan PBP2a sentezine dayanmaktadır (9, 11, 24, 25). PBP'ler, peptidoglikan öncüllerini, yapılmakta olan hücre duvarına taşımak ve bağlamakla görevlidirler. Bu proteinlerin bir kısmı iki fonksiyonlu olup hem transglikosidaz, hem de transpeptidaz aktivitesine sahiptir (25, 26). *S. aureus*, sadece PBP2 olmak üzere bir adet iki fonksiyonlu ve PBP1, 3 ve 4 olmak üzere de üç adet tek fonksiyonlu PBP'ye sahiptir (24, 26). Transpeptidasyon, prekürsörün D-ala-D-ala terminalinde gerçekleşmektedir. Duyarlı stafilokok izolatlarında β -laktamlar, duvar prekürsörleri ile yarışarak enzimin aktif bölgesine bağlanıp, bu transpeptidasyon basamağını inhibe ederler. Ancak, doğal prekürsörden farklı olarak, bu bağlanmanın geriye dönüşlü olmaması nedeni ile PBP aktivitesi kalıcı olarak bloke edilir ve bakteriyel ölüm gerçekleşir. Bakteri duvarındaki peptidoglikanın çapraz bağlanmasını sağlayan diğer PBP'ler β -laktamlar varlığında inaktive olurken, PBP2a β -laktamlara karşı düşük afiniteye sahip olduğundan, inaktive olmuş PBP'lerin yerine geçer ve varlığında hücre duvarı peptidoglikan sentezi tamamlanır (22, 26). PBP2a ve regülatör proteinleri, kromozomal DNA üzerinde "mec" olarak adlandırılan bölgede yer alan ve 21–67 kb'lık Stafilokokal kromozom kaseti (SCC) içerisinde taşınan *mecA* geni tarafından sentezlenmektedir. Bu nedenle, MRSA'ları, metisiline duyarlı *S. aureus*'lardan (MSSA; methicillin sensitive *S. aureus*) ayıran en önemli özellik, metisiline direnci sağlayan PBP2a'ya sahip olmalarıdır (22, 25). PBP'lerde oluşan değişiklikle meydana gelen metisilin direnci, β -laktamlara karşı genel direncin ifadesi olarak kabul edilmekte, bu nedenle MRSA ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde β -laktam antibiyotikler önerilmemektedir (27, 28).

mecA geninin varlığına bağlı olarak gelişen bu direnç, fenotipik olarak homojen ve heterojen direnç olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilmektedir. Homojen direnç; koloniyi oluşturan tüm bakterilerin *mecA* genine sahip olması ve hepsinde bu genin fonksiyonel olması durumudur. Direnç, yüksek düzeydedir, ancak, bu tür direnç nadiren görülmektedir. Oluşan yüksek direncin, ortam pH'sı, tuz konsantrasyonu, ısı, inkübasyon süresi gibi çevresel faktörlerle ilişkisi bulunmamaktadır. Heterojen direnç ise, koloniyi oluşturan tüm bakterilerin *mecA* genini taşımalarına karşın, yüksek direncin sadece 10^6 - 10^8 bakteriden birinde belirlenebilmesi olarak tanımlanmaktadır. İzolasyon uygulamaları sırasında en sık karşılaşılan direnç şeklidir. Suşlarda dirençten sorumlu geni taşımalarına rağmen heterojen direncin görülme nedeninin, *mecA* geninin fonksiyonunu kontrol ettiği düşünülen *femA* ve *femX* gibi kontrol genlerinden bir veya birkaçının *mecA* geninin ekspresyonunu inhibe etmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Heterojen direnç, besiyerinin içerdiği NaCl konsantrasyonu, pH, inkübasyon sıcaklığı ve süresi gibi ortam faktörlerinden etkilenmektedir (9, 28).

EPİDEMİYOLOJİ

İnsanlarda

MRSA suşlarının insanlarda öncelikli yerleşim alanı burun mukozası olarak bilinmektedir (29, 30). Bu nedenle, burunda MRSA taşıyıcılığı infeksiyonların epidemiyoloji ve patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır (11, 29). İnsanlarda MRSA infeksiyonları, kaynaklandığı popülasyon, epidemiyolojik farklılıklar ve neden olduğu klinik belirtilere göre, hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) infeksiyonları ve toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) infeksiyonları olmak üzere iki farklı şekilde ortaya çıkmaktadır (9, 10).

MRSA infeksiyonlarının ilk bildirildiği 1960'lı yıllardan günümüze kadar olan süreçte, etkenin özellikle yoğun bakım ünitelerinde artan bir probleme dönüşmesi, onun en önemli nozokomiyal patojenler arasında yer almasına neden olmuştur (31, 32). Bin dokuz yüz seksenlerden itibaren MRSA prevalansında hızlı bir artış saptanmış, birçok epidemik suş ile hastane salgınları rapor edilmeye başlanmıştır (31, 33, 34). MRSA infeksiyonlarının prevalansı, ülkeler, hastaneler ve hatta hastanelerin farklı üniteleri arasında değişiklikler göstermektedir. Prevalans, Almanya ve İskandinav ülkeleri hastanelerinde %1'den az iken, Fransa, İspanya ve İtalya'daki hastanelerde %30'dan fazla, Japonya'daki hastanelerde ise %60'dan fazla olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *S. aureus*'ların %52'sinde, diğer ünitelerden izole edilen suşların ise %42'sinde metisilin direnci tespit edilmiştir. Avrupa'da 26 ülkeden 495 merkezin katıldığı bir çalışmada, Kuzey Avrupa ülkelerinde direnç oranının %1'in altında, Güney ve Batı Avrupa ülkelerinde ise %45'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (35-37). Türkiye'de MRSA infeksiyon prevalansının, merkezler arasında kullanılan surveyans yöntemlerine göre değişmekle birlikte %30 ile %80 arasında olduğu belirtilmiştir (38, 39).

HK-MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojisinde en önemli ortam hastane ortamı olarak kabul edilmektedir. Hastanın MRSA ile kolonize/infekte olmasında bir takım risk faktörleri rol oynamaktadır. Bunlar arasında hastanede yatış süresinin uzaması (>14 gün), uzun süreli antibiyotik tedavisi alma, immunupresyon, yoğun bakım veya

yanık ünitesinde bulunma, invaziv veya cerrahi işlemler ve damar içi ilaç kullanımı sayılabilir (40, 41). Ayrıca, insülin kullanan diyabetik hastalar, impetigo, selülit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar, kronik hemodiyaliz hastaları, çeşitli dermatolojik bozuklukları olan hastalar, cerrahi hastaları, IL-2 tedavisi gören hastalar ve HIV pozitif hastalar genel popülasyona göre HK-MRSA enfeksiyonları açısından daha yüksek taşıyıcılık oranlarına sahiptir (29, 30, 41).

HK-MRSA suşlarının ana kaynağı enfekte ya da kolonize hastalar ve sağlık personeli. Hastane ve hastane ortamından aldığı suşlarla nazal MRSA kolonizasyonu saptanan hastane ve sağlık personeli, HK-MRSA'nın personel ve hastalar arasında bulaştırılmasında önemli rol sahiptir (42). Özellikle, hastaların enfeksiyona daha yatkın olduğu cerrahi birimleri, yoğun bakım üniteleri ve yenidoğan ünitelerinde bu bulaşma daha fazla görülmektedir (40, 41, 42). Suşların hastane içerisinde yayılmasında, personelin kontamine elleri ve giysileri ile hastalara müdahale sırasında elleriyle kontamine ettiği ekipmanın etkili olduğu bildirilmiştir. Nazal taşıyıcılıkta burun boşluğunun ön kısmında kolonize olan etkenler, öksürük, aksırık gibi yollarla dışarı atılır ve havada asılı kalan partiküllerin soluk havası ile alınması ya da deri ile teması sonrasında duyarlı bireylere bulaşır (29, 43).

İlk bildirildiği yıllardan, 1990'ların ortalarına kadar olan süreçte sadece nozokomiyal bir patojen olarak düşünülen MRSA'ya bakış açısı, 1990'ların sonlarında toplum içerisinde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan enfeksiyonlarda da rastlanması nedeniyle önemli oranda değişmiştir (44, 45). MRSA'nın toplumda saptandığı hastalarda yapılan detaylı incelemelerle hemen her zaman MRSA kazanımı için predispozan risk faktörleri saptanabilmiştir (44). Ancak son yıllarda MRSA enfeksiyonu için geleneksel risk faktörleri taşıyan ya da taşımayan hastalarda TK-MRSA enfeksiyonları saptanmaya başlanmıştır. Bu durum, MRSA epidemiyolojisinin yeniden gözden geçirilmesine neden olmuştur (45). Başlangıçta, uzun süre bakım evlerinde yaşayan, damar içi ilaç bağımlılığı veya kronik hastalığı bulunan, immünsuprese durumda olan ya da sağlık merkezleriyle yakın temasta bulunan, yani MRSA enfeksiyonları için risk faktörünün bulunduğu bireylerde görülmüştür (44). Ancak daha sonraları, enfeksiyonların, toplum içerisinde bir risk faktörü taşımayan sağlıklı bireylerde de artan oranda ortaya çıkması, bu enfeksiyonların HK-MRSA enfeksiyonlarından farklı olduğunu düşündürmüştür (46). Bu enfeksiyon etkeni MRSA'ların, genetik orijin, epidemiyoloji, klinik semptomlar ve antibakteriyel direnç yönünden HK-MRSA'lardan farklı özelliklere sahip olduğu belirlenerek, bu etkenler tarafından oluşturulan enfeksiyonlar TK-MRSA enfeksiyonları olarak isimlendirilmiştir. Diğer bir deyişle TK-MRSA'lar, nozokomiyal enfeksiyonlar için predispozan faktör taşıyan ya da taşımayan bireyler arasında, toplumda kazanılmış suşları ifade etmektedir (44, 46). Haziran 1997 ve Şubat 1999 arasında Minnesota ve Kuzey Dakota'da dört çocuğun MRSA enfeksiyonu nedeni ile ölümü, ulusal ve uluslararası sağlık örgütlerini alarma geçirmiştir. Ölen çocukların MRSA enfeksiyonu için sağlık ilişkili risk grubunda bulunmadığı ve enfeksiyon nedeni suşların β -laktam grubu dışındaki antibiyotiklere duyarlı oldukları bildirilmiş, izole edilen MRSA, MW2 olarak isimlendirilerek TK-MRSA'nın prototipi olarak kabul edilmiştir (47).

Aşırı kalabalık ortamda yaşama, ailedeki birey sayısı, sosyoekonomik durum, beslenme, kişisel hijyen gibi çok sayıda faktör TK-MRSA taşıyıcılığını etkilemektedir. Kreş ortamı gibi yakın fiziksel temasın olduğu topluluklardaki çocuklar, kişisel hijyenin yetersiz, ortak eşya kullanımının yaygın olduğu askeri personel, hapisanede kalan

mahkumlar ve homoseksüel bireyler arasında bulaşmanın daha yaygın olduğu bildirilmiştir (45). Benzer şekilde, sporcular arasında da yakın temasın fazla olması, cilt yaralanmalarının yüksek oranda görülmesi ve sabun, havlu gibi ortak eşya kullanımı özellikle atlet, güreşçi ve futbolcular arasında taşıyıcılığın daha fazla olduğunu göstermiştir (44, 45).

Hayvanlarda

Hayvan popülasyonlarındaki MRSA'ların hayvanlar ve insanlar için infeksiyon kaynağı olarak tanımlanması, etkenlerin, son yıllarda veteriner hekimliği alanını da ilgilendiren, zoonotik bir patojen olarak önem kazanmasına neden olmuştur (6, 48, 49). Özellikle evcil hayvanların, temas halinde oldukları hayvan sahipleri, veteriner hekimler, çiftlik çalışanları, mezbaha çalışanları ve hayvansal kaynaklı gıda üretimi ile uğraşanlar için birer kolonizasyon kaynağı görevi görerek, insanlardaki MRSA infeksiyonları açısından potansiyel rezervuar olabilecekleri düşünülmekte ve son yıllarda hayvansal kaynaklı izolatların araştırılmasına ağırlık verilmektedir (48, 49, 50). MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda, MRSA'nın sadece zoonoz değil humanoz özellik de gösterdiği vurgulanmaktadır (5, 51). Evcil hayvanlardan ilk izole edilen MRSA suşlarının, epidemik MRSA'yı içeren insan nazokomiyal suşları ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu epidemik HK-MRSA klonlarının köpeklerden elde edilmesi, bu suşların direkt olarak insanlardan hayvanlara geçtiği ve MRSA'ların humanoz karakter taşıdığı görüşünü güçlendirmiştir (13). MRSA ile kolonize insan ya da hayvanlarla bir arada bulunma, hospitalizasyon, cerrahi operasyonlar, deri lezyonlu hayvanlar, tekrarlanan ve uzun süreli aminoglikozid kullanımı, immunsupresyon, yoğun bakım üniteleri ve kronik infeksiyonların varlığı gibi nedenler hayvanlar için MRSA kolonizasyonu ya da infeksiyonları açısından risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (5).

MRSA'nın mastitisli ineklerden ilk izolasyonunun bildirildiği 1972 yılından (52) günümüze kadar olan süreçte, at, köpek, kedi, inek, koyun, tavuk, domuz, tavşan, psittasin kuşlar gibi çiftlik hayvanları ve evcil hayvanların yanı sıra, kaplumbağa, yarasa, denizaslani, fil, kemiriciler ve yabani hayvanlarda da MRSA kolonizasyonu ve buna bağlı MRSA infeksiyonu bildirilmiştir (6, 13, 50, 53). MRSA'nın sığırlardaki ilk bildirimi, 1972 yılında Belçika'da mastitisli ineklerden yapılmıştır (52). Bu ineklerdeki infeksiyon kaynağının, sağım yapanların ıslak ellerinde kolonize olan suşlar olabileceği ve bulaşmanın horizontal olarak gerçekleşmiş olabileceği düşünülmüştür (5). İneklerde ilk izolasyonu takiben ortaya çıkan vakalarda MRSA'nın mastitis patojeni olarak düşük prevalansa sahip olduğu ve infeksiyonların sporadik vakalar halinde görüldüğü belirlenmiştir (54). Atlarda ilk MRSA salgını ise, 1993'te A.B.D.'nin Michigan eyaletindeki bir veteriner eğitim hastanesinde operasyon sonrası infekte olan 11 atta görülmüş (51), bunu Japonya (55), Avusturya (48), İngiltere (53) ve İrlanda'daki (56) salgınlar izlemiştir. Atlarda yapılan çalışmalarda, özellikle bir yaş altındaki atların endemik olarak MRSA taşıyıcısı olabildiği, hem at çiftliklerinde hem de klinikte tedavi gören atlarda önemli oranda MRSA tespit edildiği ve karşılıklı olarak atlar ve insanlar arasında bulaşmanın şekillendiği bildirilmiştir (49). Baptiste ve ark. (53), bir at hastanesindeki 67 atta %12 oranında nazal MRSA taşıyıcılığı, %3 oranında ise deride MRSA taşıyıcılığı bildirmiştir. İnsanlarla yakın temasta olan kedi ve köpek gibi pet hayvanlarından da yüksek oranda MRSA izolasyonu bildirilmiştir (6, 56, 57). Baptiste ve ark. (53), köpeklerin MRSA için rezervuar olabileceğini ve bu

durumun köpek sahipleri ve veteriner hekimler için risk oluşturabileceğini vurgulamıştır. İngiltere’de ev hayvanlarına yönelik yapılan kapsamlı bir çalışmada, örneklenen hayvanlardan elde edilen 561 MRSA izolatının 388’inin köpek, 156’sının kedi, 7’sinin tavşan, 6’sının at ve 2’sinin kanatlı hayvanlardan izole edildiği bildirilmiştir (57). Son yıllarda, domuz yetiştiriciliği yapılan ülkelerdeki domuz çiftliklerinde MRSA’ya yaygın olarak rastlanması, bu çiftliklerde çalışan işçiler için domuzların da önemli bir risk kaynağı olabileceği görüşünü desteklemiştir (58, 59).

MRSA’nın etçi çiftlik hayvanlarından izolasyonu, araştırmaların hayvansal orijinli gıdalar yönünde de yapılmasına neden olmuş ve çiğ etlerdeki MRSA prevalansının %0.4 ile %12 arasında değiştiği bildirilmiştir (60, 61). MRSA’nın, mezbahalarda genellikle endemilere neden olarak, mezbaha çalışanları için önemli bir infeksiyon riski oluşturduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, özellikle nazal MRSA kolonizasyonu ya da MRSA infeksiyonu bulunan mezbaha çalışanlarının elleri aracılığı ile mezbaha ortamında etleri kontamine edebileceği de düşünülmektedir. Ayrıca, enterotoksin genlerine sahip MRSA suşlarının insanlarda gıda zehirlenmelerine neden olarak TK-MRSA infeksiyonları için risk oluşturduğu da bildirilmiştir (62).

PATOGENEZ

Stafilokok infeksiyonlarının patogeneğinde suşların sahip olduğu virulens faktörleri tek ya da kombine halde önemli rol oynamaktadır. Vücudun doğal savunma mekanizmalarından olan mukoz membranlar ve deri, normal koşullarda lokal doku invazyonuna karşı oldukça etkili bir mekanik bariyer oluşturmaktadır. Ancak herhangi bir nedenle bu bariyerin bozulması, *S. aureus*’un alttaki derin dokulara girerek, çeşitli yangısal reaksiyonların başlamasına neden olabilmektedir. Stafilokoklar vücudun herhangi bir dokusunu etkileyerek yara infeksiyonları, pnömoni, bakteriyemi, endokarditis, osteomyelitis, septik arthritis, konjunktivitis, apse oluşumu gibi pek çok lokal ve generalize infeksiyona neden olabilmektedir (1, 21-23).

MRSA infeksiyonlarının ciddiyetini etkileyen ve tedaviyi güçleştiren en önemli faktör, metisiline karşı gelişmiş direncin yanı sıra, suşlarda gelişen çoklu antibiyotik direncidir. Metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklar arasındaki temel fark, penisilin bağlayan proteinlerden (PBPs) kaynaklanmaktadır. Metisilin direnci PBP2 ya da PBP2a adı verilen proteinin varlığına bağlıdır. Bu protein metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarında bulunmamaktadır. MRSA izolatlarında bulunan ve direncin nedeni olan *mecA* geni PBP’nin bir varyantı olan PBP2a’yı kodlayan, kromozomal DNA üzerinde “*mec*” olarak adlandırılan bölgede yer alan ve Stafilokokal kromozom kaseti (*SCCmecA*) içerisinde taşınan bir genidir.

mecA geni, beta-laktam ajanlara bağlanmayan veya düşük oranda bağlanan ve PBP2a olarak adlandırılan yeni bir penisilin bağlayan protein yapımına neden olmakta, bu yeni tip proteini üreten bakteriler beta-laktam antibiyotik varlığında da peptidoglikan sentezini sürdürmektedir. PBP’lerde oluşan değişikliklerle meydana gelen metisilin direnci, beta-laktamlara karşı genel direncin ifadesidir. Bu nedenle MRSA ile oluşan infeksiyonların tedavisinde beta laktam antibiyotikler önerilmemektedir (22, 26).

KLİNİK BULGULAR

İnsanlarda

MRSA infeksiyonların en sık rastlanılan bulgusu deri ve mukozalardaki değişikliklerdir. HK-MRSA infeksiyonları arasında ciddi seyirli ve ölümcül pnömoni ve bakteriyemi önemli yer tutmaktadır. Ayrıca etken, apse, fronkül, folikülitis, impetigo gibi deri ve yumuşak doku infeksiyonları, venöz katater ilişkili deri infeksiyonları, septik arthrit, akut osteomyelitis gibi kemik ve eklem infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları, prostetik cihaz infeksiyonları, akut endokarditis, meningitis, beyin apseleri ve toksik şok sendroma da neden olabilmektedir. HK-MRSA infeksiyonları için geçerli olan risk faktörlerinin infeksiyonların şiddeti ve prognozunu etkileyebildiği bildirilmiştir (63, 64).

TK-MRSA infeksiyonlarının yaklaşık %75'i genellikle deri ve yumuşak dokularda lokalize olup, tedaviye yanıt vermekle birlikte, bu türler hızlı yayılması ve hayati önem taşıyan organ ve sistemleri etkileyebilmesi ile HK-MRSA infeksiyonlarından daha ciddi bir klinik tabloya neden olabilmektedir. Bu ciddi klinik tablo sepsis ve toksik şok sendrom şeklinde ortaya çıkmaktadır. TK-MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku infeksiyonları arasında fronkül, apse, folikülitis, impetigo ve selülitis yer almaktadır (14, 45, 65). Ayrıca, TK-MRSA ile ilişkili osteomyelitis, artirit, bursitis, sinüzit, orbital selülitis, lenfadenitis, konjunktivitis, endokarditis, idrar yolu infeksiyonu ve akut gastroenteritisler de bildirilmiştir (45, 65).

Son yıllarda, Panton-Valentine Lökosidin (PVL) genleri taşıyan TK-MRSA suşlarına bağlı ciddi nekrotizan pnömoni, sepsis, haşlanmış deri sendromu ve toksik şok sendromu da bildirilmiş (65), PVL geni pozitif TK-MRSA'ya bağlı invaziv infeksiyonlarda ölüm oranının %35'e ulaştığı belirtilmiştir (45). Uygun antibiyotik kombinasyonlarının yapılamaması, tedavide gecikme ve bireylerde viral infeksiyon varlığı TK-MRSA infeksiyonlarının prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (45, 65).

Hayvanlarda

MRSA'nın hayvanlardaki izolasyonu ilk defa 1972 yılında mastitisli ineklerden alınan sütlerin araştırılmasıyla gerçekleştirilmiştir (52). MRSA'ların neden olduğu mastitis genellikle subklinik olarak seyretmekte ve büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (54). MRSA infeksiyonları, hayvanlarda da insanlardakine benzer klinik bulgularla ortaya çıkmaktadır. Etkenin, atlarda deri ve yumuşak doku infeksiyonları, bakteriyemi, septik arthrit, tenosinovitis, omfaloflebitis, sinuzitis, implant ilişkili infeksiyonlar, metritis, omfalitis, kateter ilişkili infeksiyonlar, pnömoni ve mastitislere neden olduğu bildirilmiştir (48, 53, 57).

Pet hayvanlarında deri ve yumuşak doku infeksiyonları, yara infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları, piyoderma, otitis ve üriner sistem infeksiyonlarından patojen olarak izolasyonu gerçekleştirilmiştir (53, 66). Domuzlarda ise, eksüdatif dermatitis, üriner sistem infeksiyonları ve mastitis-metritis-agalaksiya sendromuna neden olduğu gösterilmiştir (58).

TEŞHİS YÖNTEMLERİ

MRSA infeksiyonlarının muhtemel nedenlerini ya da MRSA infeksiyonlarına bağlı salgın vakalarını araştırmada, hayvan sürülerinden alınan nazal sıvaplar ve hayvan barınma odaları, hayvanlarla ilgilenen veteriner hekimler, hayvanlarla yakın temasta olan bireyler, hayvan sahipleri ya da araştırma ekibi önemli yer tutmaktadır (62). MRSA'nın varlığını saptamak amacıyla örnekleme yapılacağı zaman örneğin alınacağı insan ya da hayvanların, etkeni en çok bulundurabilecek kolonizasyon alanları seçilmektedir. Bu alanlar genellikle ön burun boşluğu mukozası, burun yüzeyi ve bazen de perineum olmakta ve bu kısımlardan örnekler steril sıvaplar aracılığı ile sağlanmaktadır (11, 67). İzolasyon amacıyla sağlanabilecek diğer materyaller irin, apse içeriği, balgam, trakeal sıvaplar, kan, süt ve idrardır (3).

MRSA kolonizasyonu ya da infeksiyonu açısından şüpheli insan ve hayvanlardan yapılacak örneklemeler, aseptik koşullarda, steril eldiven ve maske kullanılarak gerçekleştirilmeli ve kullanılan tüm malzeme ve ekipmanın steril olmasına dikkat edilmelidir. Alınan örnekler, soğuk zincirde, aseptik koşullarda ve en kısa sürede laboratuara ulaştırılmalıdır. Alınan örneklerden izolasyon amacı ile %7 NaCl içeren Tryptone Soy Broth içerisinde 35 °C'de aerobik koşullarda 24 saatlik bir ön zenginleştirme önerilmektedir. Sonrasında, ön zenginleştirme sıvısından % 7 oranında koyun kanı içeren kanlı agar inokulasyon yapılarak, petriler 35 °C'de aerobik koşullarda 24 saat inkübe edilmektedir (68). *S. aureus*'un identifikasyonu koloni morfolojisi, hemoliz durumu, Gram boyanma özelliği, oksidaz, katalaz, lamda ve tüpte koagülaz ve DNaz aktiviteleri, asetoin oluşturmaları (VP testi), glikozun fermantasyonu ile mannitolün anaerobik fermantasyonu değerlendirilerek gerçekleştirilmektedir (21). Son yıllarda, MRSA identifikasyonunda kullanılmak üzere geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan selektif ve diferansiyel katı besiyerlerinden de yararlanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılanlar oksasiline/sefoksitinli Mannitol Salt Agar, Oxacillin Resistance Screening Agar, Brilliance MRSA Agar, CHROMagar MRSA ve MRSA *Select* gibi kromojenik besiyerleridir. Besiyerlerinin içeriğine bağlı olarak farklı renklerde koloni görünimleri elde edilmektedir (67). İdentifikasyon amacı ile API Stap-Ident ve Stap-Trac Systems gibi çeşitli ticari kitler de kullanılmaktadır (53, 62).

Etkenlerin identifikasyonundan sonra metisiline veya oksasiline olan dirençlerini fenotipik olarak belirlemek amacıyla agar dilüsyon, tüp dilüsyon veya mikrodilüsyon, Kirby-Bauer disk-difüzyon, E-test ve oksasiline tarama plak yöntemi gibi testler uygulanmaktadır (9, 69, 70). Metisilin direncinin belirlenmesinde oksasiline agar tarama testi yaygın olarak kullanılmaktadır. İzolatların her birinin yoğunluğu, McFarland No. 0,5'e göre ayarlandıktan sonra, NaCl (%4 w/v, 0,68 mol/L) ve 6 µg/ml oksasiline içeren Mueller Hinton agar inokulasyonu yapılmakta ve petriler 35°C'de aerobik koşullarda 24 saat inkübe edilmektedir. İnkübasyon sonunda ekim alanında üreyen tek bir koloni dahi olsa, bu izolat metisiline dirençli olarak kabul edilmektedir (9, 70). Metisilin direncinin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden biri olan Kirby-Bauer disk difüzyon yönteminde, son yıllarda, daha stabil olması nedeniyle, aside dayanıklı antistafilokokal penisilinlerden oksasiline (70) ve sefalosporinlerden ise β-laktamaza fazlaca dayanıklı olan sefamisin türevi sefoksitin yaygın olarak kullanılmaktadır (71). Dirençli fenotipin ortaya çıkması ortam pH'sı, tuz içeriği ve ısıya bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenlerle, MRSA suşlarının *in vitro* yöntemlerle saptanması güç olmakta ve bu amaçla genotipik yöntemlerin

kullanılması önerilmektedir (11, 67). *S. aureus*'un genotipik olarak metisiline direncini belirlemek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve DNA hibridizasyonuna dayalı teknikler kullanılmaktadır. Elde edilen izolatlarda *mecA* geni ve/veya PBP2a varlığının belirlenmesi en çok kullanılan ve önerilen yöntemler olarak dikkat çekmektedir (30, 53, 67).

SAĞALTIM

İnsanlarda

MRSA, tüm penisilinlere, sefalosporinlere, beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına ve karbapenemlere antibiyotik duyarlılık testlerinde duyarlı bulunsa da *in vivo* uygulamada dirençli olan, hatta sıklıkla makrolid, aminoglikozit ve tetrasiklin direnci de göstermesi nedeniyle tedavi seçeneklerini son derece kısıtlayan bir *S. aureus* suşudur. Bu nedenle, MRSA infeksiyonlarının sağaltımında uygun antibiyotik seçimi büyük önem taşımakta, özellikle bakterisid etkili antibiyotiklerin tercih edilmesi önerilmektedir (22, 26, 30).

Deri kolonizasyonu olan bireylerde, triklosan veya klorheksidin içeren antiseptik losyonların kullanımı önerilmektedir. Nazal MRSA taşıyıcılığında ise, en etkili tedavi mupirosin uygulaması olarak bilinmektedir (11, 26). Kolonizasyonu elimine etmede topikal antiseptik olan povidon iyot, gümüş sulfadiazin veya mupirosin yardımcı olmaktadır (22, 30). Rifampisin, diğer antistafilokokal ajanlarla kombine olarak MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır.

MRSA infeksiyonlarında suşların birçok antibiyotiğe dirençli olması nedeni ile 1958 yılında kullanıma sunulan fakat yan etkileri nedeni ile uzun süre pek tercih edilmeyen ilk glikopeptit antibiyotik olan vankomisin ve daha sonra geliştirilen bir diğer glikopeptit antibiyotik teikoplanin, günümüzde kullanılmaktadır. Fakat, ilk olarak 1996'da Japonya'da, 1997'de ise A.B.D.'de vankomisine duyarlılık azalması bildirilmiştir (72).

Bu nedenle, vankomisinin, rifampisin, novobiosin, aminoglikozidler veya fusidik asit gibi antibiyotikler ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Tek başına vankomisin kullanılarak yeterli sonucun alınmadığı hastalarda rifampisinle kombine tedavisi başarılı bulunmuş, vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonlarının ise birçok MRSA suşuna karşı sinerjistik etkisinin olduğu bildirilmiştir (30). Fusidik asit ise, MRSA suşlarıyla oluşan infeksiyonların doğrudan veya ardışık tedavisinde tek başına ya da diğer antistafilokokal antibiyotiklerle birlikte kullanılabilir (11).

HK-MRSA'ların aksine, TK-MRSA suşlarının β -laktam grubu dışındaki birçok antibiyotiğe duyarlı olma eğiliminden dolayı, farklı antibiyotikler ile tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Ancak, bu seçeneklerin çoğu klinik olarak çok çalışılmamış ve etkinlikleri çok iyi bilinmemektedir.

Bu antibiyotikler arasında, üzerinde en çok çalışılanlar klindamisin, tetrasiklinler ve trimetoprim/sulfametoksazoldür. TK-MRSA infeksiyonlarının sağaltımında vankomisin de, tek başına ya da linezolid, kinupristin/dalfopristin ve daptomisin ile kombine halde kullanılabilir (35, 45).

Hayvanlarda

Hayvanların yaralanma, deri bütünlüğünün bozulması, lokal ya da sistemik infeksiyon durumlarında, antimikrobiyal tedaviye yanıt alınamadığında diğer nedenlerle birlikte MRSA infeksiyonu da düşünülmeli ve MRSA izolasyonuna yönelik incelemeler de yapılmalıdır (6).

Sağaltım uygulamalarında etkenin son zamanlarda çoklu antibiyotik direnci göz önüne alınarak insanlardakine benzer uygulamalar yapılması önerilmektedir. Hayvanlarda nazal taşıyıcılığın eliminasyonunda, topikal uygulamalar çoğu zaman tedavide yetersiz kaldığından, sistematik tedavi önerilmektedir. Tedavi öncesinde antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak uygun antibiyotiğin seçimi tedavinin etkinliğini artırmak açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda, hayvanlardan izole edilen MRSA suşlarının genellikle klindamisin ve siprofloksasine dirençli, eritromisin ve gentamisine karşı ise duyarlı olduğu bildirilmektedir (6, 57). Ayrıca linezolidler pahalı olmasına rağmen, etkinliğinin yüksek olması nedeniyle MRSA infeksiyonlarının sağaltımında önerilmektedir (57).

KORUMA VE KONTROL

İnsanlarda

HK-MRSA infeksiyonlarında bulaşma genellikle kişiden kişiye olmakta ve sağlık personeli infeksiyonun yayılmasında anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle, HK-MRSA infeksiyonlarından korunmada, öncelikle sağlık personelinin eğitimi önemli bir yer tutmaktadır (3, 11, 30, 62). Sağlık çalışanlarının, yarası olan hastayla temasından sonra eldivenlerini çıkartması ve ellerini antiseptik solüsyonlarla yıkamasının MRSA bulaşmasını azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (3, 11). El yıkama, yapılabilecek en basit ve en etkin yöntem olarak kabul edilmektedir. Korunmanın temelinde kişisel temizlik ve hijyene dikkat edilmesi önemli yer tutmaktadır (11, 62). Uygulamalar sırasında kullanılan eldivenlerin tek kullanımlık olması, kan ve kan ürünleri ve vücut sıvıları ile temasta önlük ve eldiven kullanımı, bir hastadan diğerine geçerken ellerin yıkanması, MRSA ile infekte olan hastalara izolasyon uygulanması, yatak ve yara bakımı gibi girişimlerde bulunurken oda kapısının kapalı tutulması, kullanılan tüm ekipman ve cerrahi aletlerin sterilizasyonuna özen gösterilmesi ve sağlık personellerinden sık sık burun ve nazofarinks içeriği alınıp, saptanan taşıyıcıların ayrılması MRSA infeksiyonlarından korunmada ve infeksiyonların yayılmasını önlemede uyulması gereken kurallar arasındadır. Yoğun bakım üniteleri ve ameliyathanelerde kullanılan tüm ekipman ve cerrahi aletler sterilize edilmelidir. Ayrıca, hastane içerisinde görevli personelin burun deliklerine basitrasin ve klorheksidinin topikal uygulamasının taşıyıcılardan yayılmayı engellediği bildirilmiştir (3, 11, 62).

TK-MRSA infeksiyonlarında kontrol genellikle tekrarlayan taşıyıcılara yöneliktir. Korunmanın temelinde kişisel hijyen, el ve cilt temizliği önemli yer tutar. Bazı salgınlar yakın zamanda ve sık antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunduğundan, uzun süreli ve nonspesifik antibiyotik kullanımı engellenmelidir. Her türlü akıntılı yara ve lezyonun uygun bakımı geciktirilmeden yapılmalıdır. Ayrıca MRSA ile kolonize çocuk

veya erişkinlerin kreş, spor karşılaşmaları, günlük iş aktivitesi gibi faaliyetlerden uzak tutulmaları önerilmektedir (3, 35, 45).

Hayvanlarda

MRSA'nın hayvanlar arasında yayılmasını engellemede ise ilk adım, etkenin hayvan topluluklarına girişini engellemek olmalıdır. Bu amaçla, MRSA taşıyıcılığı ya da enfeksiyonundan şüphelenilen hayvanlar mikrobiyolojik muayene sonuçları çıkana kadar izole edilmeli, uygulama yapılan alana kontrolsüz insan girişi engellenmelidir (62). Hayvanlarda deri bütünlüğünün bozulmasına neden olan çizik, yara, kesik ya da kene infestasyonlarına bağlı gelişen durumlarda yara temizliği ve sağaltımına özen gösterilmeli, ayrıca kene mücadelesine önem verilmelidir. Mastitis sorunlarında da işletme veteriner hekiminin özel olarak düzenlenen koruma ve kontrol programlarını oluşturması, MRSA'nın hayvanlar arasında süt aracılığı ile yayılmasını önlemede yardımcı olmaktadır (6, 62).

Hayvanlarda MRSA enfeksiyon bulgusu doğrulandığında, bu hayvanların insanlar için potansiyel rezervuar olabilecekleri düşünülerek, her türlü müdahale koruyucu önlemler altında yapılmalıdır. Hayvanlara yapılan uygulamalar sırasında kesinlikle eldiven, maske ve gözlük kullanılmalı, kişideki mevcut yara ve çeşitli deri lezyonlarının üzeri kapatılmalı, aseptiye özen gösterilmeli, eller alkollü dezenfektanlar ile temizlenmeli ve uygulama sonrasında da kesinlikle yıkanmalıdır (6, 62). MRSA teşhisinin konduğu çiftlik, işletme ya da evler de temizlenip, dezenfekte edilmeli ve hayvanlar, ayrı bir bölüme alınarak diğer hayvanlar ve insanlarla yakın teması kesilmelidir (6).

Etkenlerin indirekt olarak bulaşmasını engellemek için ise, elle temasın olabileceği kapı, pencere, masa gibi tüm yüzey ve stetoskop gibi tüm malzeme ve ekipmanlar dezenfekte, uygulama odaları ise sterilize edilmelidir (6, 62).

SONUÇ

Dünyada en sık görülen enfeksiyon kaynaklarından biri olan, özellikle de hastane enfeksiyonu etkenleri arasında önemli bir yere sahip olan MRSA'lar, human ve zoonoz karakterlerinin yanı sıra antimikrobiyallere karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları nedeniyle son yıllarda önemi giderek artan bir konuma sahiptir. MRSA enfeksiyonlarından korunmada, insanlar ve hayvanlar arasındaki bulaşma yollarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu anlamda, öncelikle doktor, hemşire, veteriner hekim ve diğer sağlık personelinin bu konuda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Ayrıca, hastane personeli ve doktorların hastalara, veteriner hekimlerin de hayvan sahiplerine, çiftlik çalışanlarına, mezbaha çalışanlarına ve gıda işi ile uğraşanlara bu konuda bilgi vermesi enfeksiyonların yayılmasında önleyici bir yer tutacaktır. Ayrıca, günümüzün en önemli sorunlarından biri olan antibiyotiklere karşı gelişen direncin, sağaltımdaki başarıyı azaltacağı ve tedavi etkinliğini sınırlayacağı düşünülerek, antibiyotiklerin çok daha sorumlu ve bilinçli bir şekilde kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akan, M. 2006. *Staphylococcus* İnfeksiyonları. 5-13. İlke-Emek Yayınları, Ankara. 332.
2. Peacock, S. 2006. *Staphylococcus aureus*. 73-98. John Wiley&Sons Ltd, England. 605.
3. Anon. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Guidance for nursing staff, 1-20.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008. Environmental Management of *Staphylococcus* and MRSA in Community Settings. Erişim: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_Enviro_Manage.html Erişim tarihi: 01.01.2013
5. Morgan, M. 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? J Antimicrob. Chemother. 62: 1181-1187.
6. Leonard, F.C., Markey, B.K. 2008. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: A review. Vet J. 175: 27-36.
7. Hardy, K.J., Hawkey, P.M., Gao, F., Oppenheim, B.A. 2004. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. Br. J. Anaesth. 92: 121-130.
8. Jevons, M.P. 1961. Celbenin-resistant staphylococci. BMJ, 124-125.
9. Chambers, H.F. 1997. Methicillin resistance in *Staphylococci*: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin. Microbiol. Rev. 10: 781-791.
10. Fey, P.D., Said-Salim, B., Rupp, M.E., Hinrichs, S.H., Boxrud, D.J., Davis, C.C., Kreiswirth, B.N., Schlievert, P.M. 2003. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 47: 196–203.
11. Mulligan, M.E., Murray, K.A, Standiford, H.C., John, J.F., Kauffman, C.A., Yu, V.L. 1993. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Consensus Review of The Microbiology, Pathogenesis, and Epidemiology With Implications for Prevention and Management. Am. J. Med. 94: 313-328.
12. Kollef, M.H., Micek, S.T. 2006. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new community-acquired pathogen? Curr. Opin. Infect. Dis. 19: 161-168.
13. van Duijkeren, E., Box, A.T.A., Heck, M.E.O.C., Wannet, W.J.B., Fluit, A.C. 2004. Methicillin-resistant *Staphylococci* isolated from animals. Vet. Microbiol. 103: 91-97.
14. Chambers, H.F. 2001. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg. Infect. Dis. 7: 178-182.
15. Enright, M.C., Robinson, D.A., Randle, G., Feil, E.J., Grundmann, H., Spratt, B.G. 2002. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). PNAS. 99: 7687-7692.
16. Lowy, F.D. 1998. *Staphylococcus aureus* infections. New. Eng. J. Med. 20: 520-531.
17. Givney, R., Vickery, A., Holliday, A., Pegler, M., Benn, R. 1998. Evolution of an endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* population in an Australian hospital from 1967 to 1996. J. Clin. Microbiol. 36: 552–556.

18. Barrett, F.F., McGehee, R.F., Finland, M. 1968. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital: bacteriologic and epidemiologic observations. N. Engl. J. Med. 279: 441–448.
19. Stefani, S., Varaldo, P.E. 2003. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. Clin. Microbiol. Infect. 9: 1179-1186.
20. Shorr, A.F. 2007. Epidemiology of staphylococcal resistance. Clin. Infect. Dis. 45: 171-176.
21. Quinn, P.J., Markey, B.K., Carter, M.E., Donnelly, W.J., Leonard, F.C. 2002. Veterinary Microbiology and Microbial Disease. Blackwell Publishing Professional, Iowa. 536.
22. Gordon, R.J., Lowy, F.D. 2008. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Clin. Infect. Dis. 46: 350-359.
23. Liu, G.Y. 2009. Molecular pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infection. Pediatr. Res. 65: 71-77.
24. Berger-Bachi, B., Rohrer, S. 2002. Factor influencing methicillin resistance in staphylococci. Arch. Microbiol. 178: 165-171.
25. Hiramatsu, K., Katayama, Y., Yuzawa, H., Ito, T. 2002. Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int. J. Med. Microbiol. 292: 67-74.
26. de Jonge, B.L., Tomasz, A. 1993. Abnormal peptidoglycan produced in a methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* grown in the presence of methicillin: functional role for penicillin-binding protein 2A in cell wall synthesis. Antimicrob. Agents Chemother. 37: 342-346.
27. Lowy, F.D. 2003. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Invest. 111: 1265-1273.
28. Jacoby, G.A., Archer, G.L. 1991. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. N. Eng. J. Med. 324: 601-612.
29. Kluytmans, J., van Belkum, A., Verbrugh, H. 1997. Nasal Carriage of *S. aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. Clin. Microbiol. Rev. 10: 505- 520.
30. Casey, A.L., Lambert, P.A., Elliott, T.S.J. 2007. *Staphylococci*. Int. J. Antimicrob. Agents. 3: 23-32.
31. Grundmann, H., Aires-de-Sousa, M., Boyce, J., Tiemersma, E. 2006. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. Lancet. 368: 874–885.
32. Klevens, R.M., Edwards, J.R., Tenover, F.C., McDonald, L.C., Horan, T., Gaynes, R. 2006. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. Clin. Infect. Dis. 42: 389-391.
33. Boyce, J.M., Causey, W.A. 1982. Increasing occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States. Infect. Control. 3: 377-383.
34. Kuehnert, M.J., Hill, H.A., Kupronis, B.A., Tokars, J.I., Solomon, S.L., Jernigan, D.B. 2005. Methicillin-resistant-*Staphylococcus aureus* hospitalizations, United States. Emerg. Infect. Dis. 11: 868-872.

35. Diekema, D.J., Pfaller, M.A., Schmitz, F.J., Smayevsky, J., Bell, J., Jones, R.N., Beach, M. 2001. 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. 32: 114–132.
36. Tiemersma, E.W., Bronzwaer, S.L., Lyytikäinen, O., Degener, J.E., Schrijnemakers, P., Bruinsma, N., Monen, J., Witte, W., Grundman, H. 2004. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999–2002. Emerg. Infect. Dis. 10: 1627–1634.
37. Jarvis, W.R., Schlosser, J., Chinn, R.Y., Tweeten, S., Jackson, M. 2007. National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at US health care facilities, 2006. Am. J. Infect. Control. 35: 631–637.
38. Özgüneş, N., Ergen, P., Ceylan, N., Yazıcı, S., Aksoy, Y. 2002. Yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen stafilokok suşlarında metisilin direnci ve dirençli suşlarda glikopeptid duyarlılığı, ANKEM Derg. 16: 423–426.
39. Kurutepe, S., Sürücüoğlu, S., Gazi, H., Teker, A., Özbakkaloğlu, B. 2007. Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. Enfeksiyon Derg. 21: 187–191.
40. Asensio, A., Guerrero, A., Quereda, C., Lizan, M., Martinez-Ferrer, M. 1996. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 17: 20–28.
41. Haley, C.C., Mittal, D., Laviolette, A., Jannapureddy, S., Parvez, N., Haley, R.W. 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. J. Clin. Microbiol. 45: 3031–3038.
42. Albrich, W.C., Harbarth, S. 2008. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? Lancet Infect. Dis. 8: 289–301.
43. Klakus, J., Vaughan, N.L., Boswell, T.C. 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination of hospital curtains. J. Hosp. Infect. 68: 189–190.
44. Salgado, C.D., Farr, B.M., Calfee, D.P. 2003. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin. Infect. Dis. 36: 131–139.
45. David, M.Z., Daum, R.S. 2010. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin. Microbiol. Rev. 23: 616–687.
46. Gorak, E., Yamada, S., Brown, J. 1999. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. Clin. Infect. Dis. 29: 797–800.
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1999. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota, 1997–1999. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 48: 707–710.
48. Weese, J.S., Caldwell, F., Willey, B.M., Kreiswirth, B.N., McGeer, A., Rousseau, J., Low D.E. 2006. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital. Vet. Microbiol. 114: 160-164.

49. van Duijkeren, E., Moleman, M., van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M.S., Multem, J., Troelstra, A., Fluit, A.C., van Wamel, W.J.B., Houwers, D.J., de Neeling, A.J., Wagenaar, J.A. 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. Vet. Microbiol. 141: 96-102.

50. Lee, J.H. 2003. Methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. Appl. Environ. Microbiol. 69: 6489–6494.

51. Seguin, J.C., Walker, R.D., Caron, J.P., Kloos, W.E., George, C.G., Hollis, R.J., Jones, R.N., Pfaller, M.A. 1999. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission. J. Clin. Microbiol. 37: 1459-1463.

52. Devriese, L.A., Vandamme, L.R., Fameree, L. 1972. Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. Zbl. Vet. Med. B. 19: 598-605.

53. Baptiste, K.E., Williams, K., Williams, N.J., Wattret, A., Clegg, P.D., Dawson, S., Corkill, J.E., O'Neill, T., Hart, C.A. 2005. Methicillin-resistant Staphylococci in Companion Animals. Emerg. Infect. Dis. 11: 1942- 1944.

54. Kwon, N.H., Park, K.T., Moon, J.S., Jung, W.K., Kim, S.H., Kim, J.M., Hong, S.K., Koo, H.C., Joo, Y.S., Park, Y.H. 2005. Staphylococcal cassette chromosome MEC (SCCMEC) characterization and molecular analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and novel SCCMEC subtype IVG isolated from bovine milk in Korea. J. Antimicrob. Chemother. 56: 624-632.

55. Anzai, T., Kamada, M., Kanemaru, T., Sugita, S., Schimizu, A., Higuchi, T. 1996. Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from mares with metritis and its zooepidemiology. J. Equine Sci. 7: 7–11.

56. O'Mahony, R., Abbott, Y., Leonard, F.C., Markey, B.K., Quinn, P.J., Pollock, P.J., Fanning, S., Rossney, A.S. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. Vet. Microbiol. 109: 285-296.

57. Rich, M. 2005. Staphylococci in animals: prevalence, identification and antimicrobial susceptibility, with an emphasis on methicillin-resistant *S. aureus*. Brit. J. Biomed. Sci. 62: 98-105.

58. van Duijkeren, E., Ikawaty, R., Broekhuizen-Stins, M.J., Jansen, M.D., Spalburg, E.C., de Neeling, A.J., Allaart, J.G., van Nes, A., Wagenaar, J.A., Fluit, A.C. 2008. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. Vet. Microbiol. 126: 383- 389.

59. van den Broek, I.V.F., van Cleef, B.A.G.L, Haenen, A., Broens, E.M., van der Wolf, P.J., van den Broek, M.J.M., Huijsdens, X.W., Kluytmans, J.A.J.W., van de Giessen, A.W., Tiemersma E.W. 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. Epidemiol. Infect. 1-9.

60. Lozano, C., López, M., Gómez-Sanz, E., Ruiz-Larrea, F., Torres, C., Zarazaga, M. 2009. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in food samples of animal origin in Spain. J. Antimicrob. Chemother. 64: 1325-1326.

61. Pu, S., Han, F., Ge, B. 2009. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from Louisiana retail meats. *Appl. Environ. Microbiol.* 75: 265-267.
62. Andreoletti, O., Budka, H., Buncic, S., Colin, P., Collins, J.D., de Koeijer, A., Griffin, J., Havelaar, A., Hope, J., Klein, G., Kruse, H., Magnino, S., Antonio, L.M., McLauchlin, J., Nguyen-The, C., Noeckler, K., Noerrung, B., Maradona, M.P., Roberts, T., Vagsholm, I., Vanopdenbosch, E. 2009. Assessment of the public health significance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods. *EFSA J.* 993: 1- 73.
63. Cunha, B.A. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. *Clin. Microbiol. Infect.* 11: 33-42.
64. Park, S.Y., Son, J.S., Oh, I.H., Choi, J.M., Lee, M.S. 2011. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia on propensity scores. *Infect.* 39: 141-147.
65. Zetola, N., Francis, J.S., Nuermberger, E.L., Bishal, W.R. 2005. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect. Dis.* 5: 275-286.
66. Griffeth, G.C., Morris, D.O., Abraham, J.L., Shofer, F.S., Rankin, S.C. 2008. Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* in dogs with healthy and inflamed skin. *Vet. Dermatol.* 19: 142-149.
67. Krause, M., Cavaco, L. 2009. Laboratory Protocols MRSA Training Course Isolation of MRSA from dust samples. DTU National Food Institute; 2nd Ed. March 2009, 1-10.
68. Lee, J.H., Jeong, J.M., Park, Y.H., Choi, S.S., Kim, Y.H., Chae, J.S., Moon, J.S., Park, H., Kim, S., Eo, S.K. 2004. Evaluation of the Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) screen latex agglutination test for detection of MRSA of animal origin. *J. Clin. Microbiol.* 42: 2780-2782.
69. Skov, R., Smyth, R., Larsen, A.R., Bolmstrøm, A., Karlsson, A., Mills, K., Frimodt-Moller, N., Kahlmeter, G. 2006. Phenotypic detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by disk diffusion testing and E-test on mueller-hinton agar. *J. Clin. Microbiol.* 44: 4395-4399.
70. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). 2007. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. CLSI M100-S17.
71. Hung, K.H., Yan, J.J. Lu, Y.C., Chen, H.M., Wu, J.J. 2011. Evaluation of discrepancies between oxacillin and cefoxitin disk susceptibility for detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 30: 1181-1184.
72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1997. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility-United States. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 46: 765-766.