ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

IRAK'TA DİŞ ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*'UN (MRSA) BELİRLENMESİ

Ahmad Abdul Ridha Saied AL-HAIDERY

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Ahmad Abdul Ridha Saied AL-HAIDERY tarafından hazırlanan **"Irak'ta Diş Enfeksiyonu Olan Hastalarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) Belirlenmesi"** adlı tez çalışması 10/02/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Arwa AL-SHUWAIKH

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Mine TÜRKTAŞ
Biyoloji Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Irak'ta Diş Enfeksiyonu Olan Hastalarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) Belirlenmesi**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (10/02/2023).

Ahmad Abdul Ridha Saied AL-HAIDERY

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

IRAK'TA DİŞ ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*'UN (MRSA) BELİRLENMESİ

Ahmad Abdul Ridha Saied AL-HAIDERY

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Arwa AL-SHUWAIKH

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) son araştırmalarda ağız boşluğunda yüksek oranlarda taşıyıcılığa sahip olarak belirlenmiştir. Tedavi, ağızda MRSA oluşumuna yardımcı olabilecek, risk altındaki diş tedavisi başvuruları arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, *Staphylococcus*'un, özellikle Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) ne kadar yaygın olduğunu ortaya çıkarmaktır. Aralık 2021 ile Nisan 2022 arasında Bağdat şehir hastanelerinin farklı bölümlerinde hasta ve hasta olmayan, farklı yaş gruplarından toplamda 100 örnek alınmıştır. *Staphylococcus aureus* izolatları kültür ve biyokimyasal testlere göre tanımlandı. Buna göre *Staphylococcus aureus* enfeksiyon yüzdesi erkeklerde 18 (%64,3), kadınlarda ise 10 (%35,7) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu izolatların antibiyotik (Penisilin, Siprofloksasin, Eritromisin, Gentamisin, Azitromisin, Kloramfenikol, levofloksasin, Ofloksasin, Sefepim, Tetrasiklin, Rifampisin ve Klaritromisin) duyarlılık profilleri de incelenmiştir. En yüksek direnç yüzdesi Penisilin, Azitromisin, Ofloksasin ve Tetrasiklin'de ortaya çıkmıştır. Duyarlılık yüzdesi Kloramfenikol ve Siprofloksasine karşı yüksek iken, Penisilin, Azitromisin, Ofloksasin ve Tetrasikline karşı düşük duyarlılık göstermiştir. VITEK 2 ve PCR ile saptanan 28 *S. aureus*'ta MecA ve MecC genleri incelendiğinde, MecA %57,1, MecC geni %35,7'dir. MecA ve MecC genleri tespiti, *S. aureus*'un antibiyotiğe karşı artan direncinin, öldürücülüğünün ve virülansının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Artan MRSA enfeksiyonu potansiyeli nedeniyle, ağız boşluğunda artan MRSA vakaları göz ardı edilmemesi gereken ciddi bir halk sağlığı sorunu iken metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının yayılması uluslararası bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

2023, 65 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: *Staphylococcus aureus*, MecA, MecC, MRSA, MSSA, Diş enfeksiyonu

ABSTRACT

Master of Science Thesis

DETECTION OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) IN A SAMPLE OF IRAQI PATIENTS WITH DENTAL INFECTION

Ahmad Abdul Ridha Saied AL-HAIDERY

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Ebru ÖZDENİZ
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Arwa AL-SHUWAIKH

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has been identified as having high rates of carriage in the oral cavity in recent studies. The treatment is widely used among at-risk dental referrals, which can aid in the formation of MRSA in the mouth. The purpose of this study is to reveal how common *Staphylococcus* is, especially Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Between December 2021 and April 2022, a total of 100 samples were taken from different age groups, sick and non-patient, in different departments of Baghdad city hospitals. *Staphylococcus aureus* isolates were identified by culture and biochemical tests. Accordingly, the percentage of *Staphylococcus aureus* infection was found to be 18 (64.3%) in men and 10 (35.7%) in women. In addition, antibiotic (Penicillin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Gentamicin, Azithromycin, Chloramphenicol, levofloxacin, Ofloxacin, Cefepime, Tetracycline, Rifampicin and Clarithromycin) susceptibility profiles of these isolates were also examined. The highest percentage of resistance occurred with Penicillin, Azithromycin, Ofloxacin and Tetracycline. While the percentage of sensitivity was high to Chloramphenicol and Ciprofloxacin, it showed low sensitivity to Penicillin, Azithromycin, Ofloxacin and Tetracycline. When MecA and MecC genes were examined in 28 *S. aureus* detected by VITEK 2 and PCR, MecA was 57.1% and MecC gene was 35.7%. Detection of MecA and MecC genes is accepted as an indicator of increased antibiotic resistance, lethality and virulence of *S. aureus*. Due to the increasing potential for MRSA infection, increasing cases of MRSA in the oral cavity is a serious public health problem that should not be ignored, while the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains is an international problem.

2023, 65 pages

Keywords: *Staphylococcus aureus*, MecA, MecC, MRSA, MSSA, Dental infection

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çalışmalarımda her türlü yardımdan kaçınmayan, beni her zaman destekleyen, büyük bir anlayış gösteren ve bana yol gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ ve Dr. Öğr. Üyesi Arwa AL-SHUWAIKH'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ablam Dr. Öğr. Üyesi Asseel Abdul Rida SAEED'e, babama, kardeşim Harith AL-HAIDARY'e, meslektaşım Wael Al-SHIMARY'e ve bu çalışmayı tamamlamamda bana çok emek veren anneme şükranlarımı sunuyorum.

Ahmad Abdul Ridha Saied AL-HAIDERY

Çankırı, Şubat 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **3**
2.1 *Staphylococcus* Cinsi **6**
2.2 *Staphylococcus Aureus* **8**
2.3 Virulans Faktörleri **10**
2.3.1 Hücre çeperi **10**
2.3.2 Fibronektin bağlayıcı protein (FnBP) **11**
2.3.3 Topaklanma faktörü (Clf) **11**
2.4 *Staphylococcus aureus* Toksinleri **11**
2.5 MRSA'nın Mec Kompleksi **20**
3. MATERYAL VE METOT **22**
3.1 Materyal **22**
3.1.1 Laboratuvar araçları **22**
3.1.2 Kimyasallar **23**
3.1.3 Çalışmada kullanılan ortamlar **23**
3.1.4 Kitler **23**
3.1.5 Primerler **24**
3.1.6 DNA ekstraksiyonu **24**
3.1.7 Protokol **24**
3.1.8 DNA'nın saflığının ve konsantrasyonunun belirlenmesi **25**
3.1.9 PCR ortamları ve jel elektroforezi **26**
3.2 Yöntem **27**

3.2.1 Örnek toplama 27
3.2.2 *Staphylococcus aureus*'un izolasyonu ve tanımlanması 27
3.2.3 Biyokimyasal testler 27
3.2.4 Laboratuvarda hazırlanan steril kültür besiyeri 29
3.2.5 VITEK 2 sistemi ile bakterilerin tanımlanması 30
3.2.6 İzolatların bakımı 31
3.2.7 Reaktifler ve çözücüler 32
3.2.8 Normal tuz solüsyonu 32
3.2.9 Lizozim solüsyonu 33
3.2.10 Jel Elektroforez solüsyonu 33
4. BULGULAR 35
4.1 *Staphylococcus aureus*'un Tanımlanması 35
4.2 *Staphylococcus aureus*'un Prevalansı 37
4.3 Erkeklerde ve Kadınlarda *Staphylococcus aureus*'un Prevalansı 38
4.4 Antibiyotiklere Karşı Bakteriyel Duyarlılık 38
4.5 *Staphylococcus aureus*'a Özgü Genin Moleküler Tanımlaması 40
4.5.1 *Staphylococcus aureus*'ta virülans genlerinin yaygınlığı 40
4.5.2 MecA ve MecC genlerinin PCR ile tespiti 40
5. TARTIŞMA 42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 52
KAYNAKLAR 53
ÖZGEÇMİŞ 65

SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
°C	Derece santigrat
mL	Mililitre
nm	Nanometre
pmol	Pikomol
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre

KISALTMALAR DİZİNİ

DNA	Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
GSBL	Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz
MİK	Minimum engelleyici konsantrasyon
MSA	Mannitol tuz agarı
NP'ler	Nanopartiküller
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
TBE	Tris borat EDTA tamponu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 *Staphylococcus aureus*'un antibiyotik direnç dalgaları (Chambers and DeLeo 2009) 5
Şekil 2.2 Stafilokokların görünümü 7
Şekil 2.3 Hastalardaki *Staphylococcus aureus* 9
Şekil 2.4 Kolonilerdeki *Staphylococcus aureus* 9
Şekil 2.5 *Staphylococcus aureus*'un patojenite faktörleri 14
Şekil 2.6 *Staphylococcus aureus*'un enfeksiyon dinamikleri 15
Şekil 2.7 PBP2a ve β-laktamaz gelişimin kontrol eden iki mekanizma (Zhang *et al.* 2001) 21
Şekil 3.1 DNA ekstraksiyon aşamaları 25
Şekil 3.2 Deneysel tasarım 34
Şekil 4.1 Gram boyama yapılan *Staphylococcus aureus* örneklerinin mikroskop görüntüsü 35
Şekil 4.2 Mannitol tuzlu agarda (MSA) *Staphylococcus aureus* kolonileri 36
Şekil 4.3 Pozitif ve negatif örneklerin yüzdesi 37
Şekil 4.4 Cinsiyete göre örneklem yüzdesi 38
Şekil 4.5 Cinsiyete göre antimikrobiyallere duyarlılık ve direnç yüzdesi 39
Şekil 4.6 Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ta MecA geninin PCR ile tespiti 40
Şekil 4.7 Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ta MecC geninin PCR ile tespiti. 41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan ekipmanlar 22
Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan kimyasallar 23
Çizelge 3.3 Çalışmada kullanılan ortamlar 23
Çizelge 3.4 Çalışmada kullanılan kitler 24
Çizelge 3.5 Primerlerin genleri ve dizileri 24
Çizelge 3.6 Genler için PCR reaksiyonu karışımı 26
Çizelge 3.7 Termocycler koşulları 26
Çizelge 4.1 Pozitif ve negatif örneklerin yüzdesi 37
Çizelge 4.2 Cinsiyete göre örneklem yüzdesi 38
Çizelge 4.3 Antimikrobiyaller için duyarlılık ve direnç yüzdesi 39

1. GİRİŞ

Staphylococcus aureus, insan mikroflorasında yaygın olarak bulunan ve bağışıklık sistemi bozulduğunda hastalığa neden olan fırsatçı bir bakteridir (Aires De Sousa and Lencastre 2004). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* yaygın ve tehlikeli bir antibiyotiğe dirençli bakteridir (MRSA) (Zeller *et al.* 2007). Antibiyotiklere dirençli hale geldikten sonra, dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Ağız boşluğu, herhangi biri potansiyel olarak antibiyotik direnci belirleyicileri için bir kaynak görevi görebilecek çok çeşitli mikropları barındırır.

Biyofilmler, ağız boşluğundaki bakteriler tarafından oluşturulur ve bu da antibiyotiğe dirençli genlerin dikey transferini daha olası hale getirir. Biyofilmler ayrıca bakterilerin çoğalmasını da arttırır. Son bulgulara göre, ağız boşluğunun metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) önemli ölçüde taşınma oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (Pantosti *et al.* 2007). Ağız boşluğunda MRSA enfeksiyonu gelişir. Bu durum, enfeksiyon riski taşıyan diş prosedürlerine sahip olan kişilerde uygun antibiyotik profilaksisinin yaygın kullanımı ile iyileştirilebilir. MRSA'nın epidemiyolojisindeki bu varyasyonlar, organizmayla ilgili MRSA taşıma çalışmalarında kullanılan önleyici stratejiler, terapötik uygulamalar ve bilimsel metodolojiler tarafından açıklanabilir (Liu *et al.* 2011).

Beta-laktamlar olarak bilinen antibiyotikler arasında metisilin, penisilin, oksasilin ve amoksisilin de bulunur. Son yıllarda, toplum kökenli MRSA (CA-MRSA) yaygın hale gelmiştir. MRSA suşları dirençli genlerin gelişmiş transferinin bir sonucu olarak daha hızlı yayılmaktadır (Wisplinghoff *et al.* 2004). Çünkü MRSA ciltten cilde temas yoluyla hızla yayılmaktadır. Bir evdeki insanlar arasındaki etkileşim nedeniyle, belirli gruplar MRSA'ya maruz kalma ile enfeksiyon açısından daha fazla risk altında olabilir. Ekleme dizileri, transpozonlar, bakteriyofajlar ve patojenite adalarına (genomik adalar olarak da bilinir) ek olarak, *Staphylococcus aureus* ayrıca hastalık ve antibiyotik direnci ile ilişkili spesifik belirleyicileri içeren birkaç mobilize edilebilir eksojen DNA uzantısını da barındırır (Ranjkesh *et al.* 2020). *Staphylococcus aureus'*un yatay gen transferi yapması

hem stafilokokal hem de stafilokokal olmayan cinsler dahil olmak üzere diğer organizmalarla genetik materyalleri iletme konusundaki önemli yeteneği, yabancı bileşenlerle açıklanmaktadır. 1961'de, metisilin klinik ortamlara girmesinin hemen ardından, MRSA ilk olarak İngiltere'de tanımlanmıştır. Başlangıçta metisilin kullanımı yaygın olsa da son raporlar (Lee *et al.* 2018), ağız boşluğunda yüksek metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) türlerinin taşıma oranlarına işaret etmektedir. Ağızda MRSA oluşumu, risk altındaki dental prosedür adayları arasında antibiyotik profilaksisinin yaygın kullanımı ile arttırılabilir.

Metisilin direncine, mecA geni tarafından kodlanan penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler) neden olur ve bu, organizmalarda metisilin, kloksasilin ve oksasilin dahil olmak üzere beta-laktam ilaçlara direnç gelişmesine neden olur (Kondo *et al.* 2022). Gen transferi evrimde önemli bir faktör olduğundan, bu genetik esneklik muhtemelen *Staphylococcus*'un başarısının nedeni olacaktır. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), antibiyotik direncini belirlemek için altın standart yöntem olarak kabul edilir ve stafilokok enfeksiyonu için bir belirteç olan mecA'yı tanımlamak için kullanılabilir (Cheung *et al.* 2021).

Bu çalışmada, Diş enfeksiyonu olan Iraklı hastalarda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının prevalansının ve antibiyogram profilinin MRSA varlığı için izolatların genotip ve fenotip özelliklerinin, virülans genine dirençli genlerin (mecA ve mecC) moleküler tespitinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Antibiyotiklerin 60 yılı aşkın bir süre önce bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaya başlanması, morbidite ve mortalitede kesin azalmaya, bununla birlikte patojenlerin tam kontrolüne yol açmıştır (Berger-Bächi and McCallum 2006). Bu bakterilerin mevcut antibiyotiklere karşı direnç kazanarak hızla hayatta kaldıkları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde tedavisi daha zor ve daha maliyetli ve dolayısıyla daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahip dirençli suşlarla toplumun hayatını tehdit ettiği ortaya çıkmıştır. Sınırlı direnç ve ölüm oranları, ülkelerdeki direnç ve ölüm oranlarından daha yüksektir (Chambers and DeLeo 2009). Gram-pozitif organizmalar, toplum kökenli bakteriyel enfeksiyonların %80'ini oluşturan bebekler, çocuklar ve ergenlerdeki bakteriyel enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biridir ve %60'ından fazlası hastanelerden edinilmektedir (Brown and Ngeno 2007).

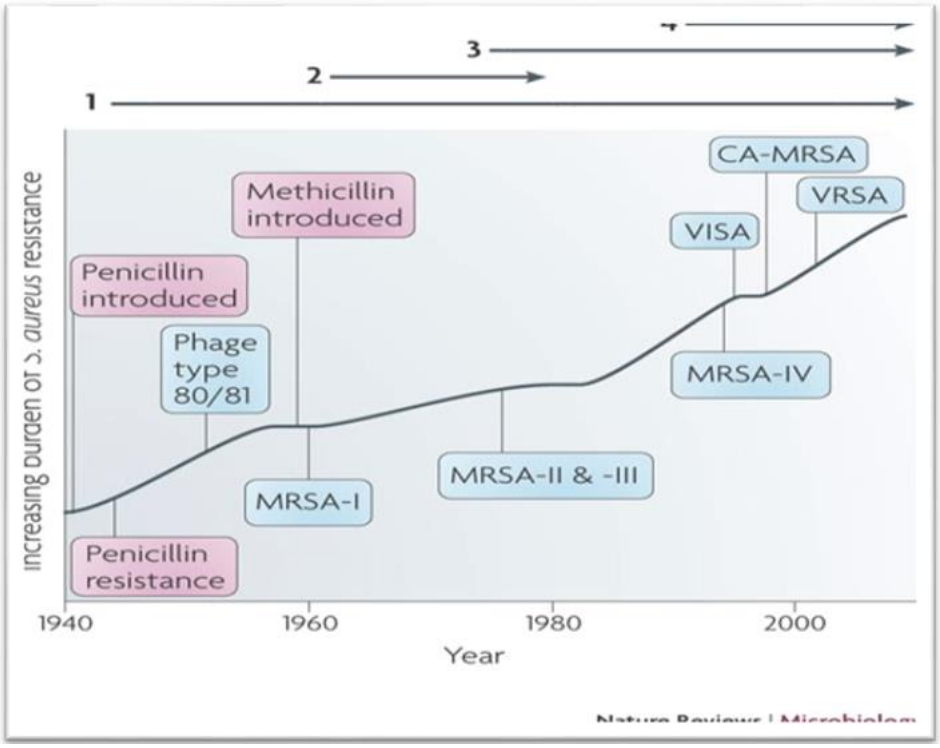
Staphylococcus aureus, virülans faktörleri koleksiyonuna ve çoğu antibiyotiğe direnç kazanma yeteneğine sahiptir. Bu yetenek, *Staphylococcus aureus*'u bir "süper böcek" olarak adlandırılan yeni klonların sürekli olarak ortaya çıkmasıyla daha da artar. Metisilin'in klinik kullanımı metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hastanelerde ikamet eden geleneksel MRSA'nın aksine, yeni klonlar topluluk ortamlarını istila edebilir ve risk faktörleri oluşturmadan insanları enfekte edebilir.

Bu evrim, konukçu ve yiyecek hayvanlarında MRSA rezervuarının birikmesiyle devam eder (Singh *et al.* 2003). Klinik olarak, *Staphylococcus aureus* ile ilişkili önemli bir sorun, birden fazla antibiyotik sınıfına karşı, tedaviyi karmaşık hale getiren olağanüstü seviyede direnç kazanılmasıdır. Tarihsel olarak, *Staphylococcus aureus* direnci, penisilinin kullanılmaya başlanmasından sonraki 2 yıl içinde ortaya çıkmıştır (Lakhundi and Zhang 2018). 1942'de ilk penisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşu tespit edilmiştir (Kirby 1944). Yarı sentetik bir antibiyotik olan metisilin daha sonra 1950'lerin sonunda geliştirildi ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) 1960'ta klinik olarak tanımlandı (Rammelkamp and Maxon 1942).

Staphylococcus aureus'ta farklı antibiyotiklere dirençle ilişkili salgınlar dalgalar halinde meydana gelmiştir (Jevons 1961). Penisiline dirençli salgın *Staphylococcus aureus* suşlarını, ilk olarak Birleşik Krallık'ta bulunan "arkaik" MRSA suşları izlemiştir. *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu ile antibiyotik öncesi dönemde ölüm oranı% 90 olarak tespit edilmiştir.

Anti-stafilokok kimyasalları morbidite ve mortaliteyi azalttı, ancak karşılığında bu organizmalar, hipoalerjenik suşların (MRSA) ortaya çıkmasına ek olarak, çeşitli faktörlere dirençli ve şu anda dünya çapında yaygın olan canlı *Staphylococcus aureus*'a metisilin direnci gösterdi (Liu *et al.* 2011). Bazı ülkelerde, linezolid cal-van'a doğru daha da fazla (TEIC) teikoplanin ve (VAN) vankomisin, daptomisin ile izolatlar arasında MRSA için klinik ikame edicilere karşı direncin ortaya çıkmasını ve yayılmasını başlattı. Şu anda, birçok antijene dirençli patojen olan MRSA, en yaygın ve kullanılan biyolojik maddedir ve otuz yıldır hastanelerde büyük sorunlara neden olan Avrupa, Amerika, Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Doğu Asya da dahil olmak üzere dünyanın birçok yerinde toplumda da yayılmaya başlamıştır (Wisplinghoff *et al.* 2004).

MRSA'nın neden olduğu enfeksiyonlar, suşa bağlı enfeksiyonlara göre daha yüksek tedavi ve uzun süreli hastanede yatış ihtiyacı nedeniyle tanı maliyetinin bir sonucu olarak toplum üzerinde ekonomik bir yük oluşturmaktadır. Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) (Ranjkesh *et al.* 2020) antibiyotiklerin 60 yılı aşkın bir süre önce bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaya başlanması, morbidite ve mortalitede kesin azalmaya ve patojenlerin tam kontrolüne yol açmıştır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 *Staphylococcus aureus*'un antibiyotik direnç dalgaları (Chambers and DeLeo 2009)

Teşhis maliyetleri nedeniyle toplum üzerinde ekonomik bir yük olan MRSA, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşunun neden olduğu enfeksiyonlara kıyasla daha yüksek tedavi ve uzun süreli hastanede yatış ihtiyacının neden olduğu enfeksiyonları oluşturur (Chambers and DeLeo 2009). MRSA, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların ana nedenidir. Çoklu MRSA, özellikle dirençli Glikopeptidler olmak üzere, VAN için son yıllarda tercih edilen ve önerilen bir tedavi yöntemi olmuştur ve bunlara direnç gösteren grup antibiyotiklerdir. MRSA, bu ajanların tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. MRSA suşlarının yayılması, sağlık hizmeti sağlayıcıları için ciddi bir endişe ve zorluk oluşturmaktadır (Singh *et al.* 2003).

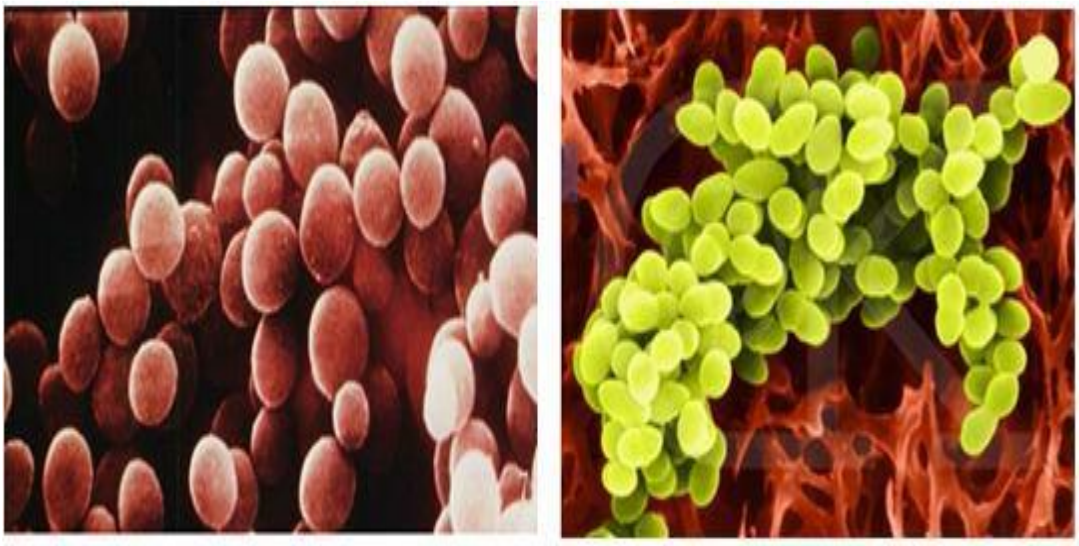
MRSA'ya neden olan enfeksiyonların tedavisi bağlamında duyarlı ve dirençlidir, bu nedenle MRSA ve MSSA'yı birbirinden ayırır. Bu tür bir antibiyotik olan Glikopeptidlerin gelişigüzel tüketiminin artmasını önler, böylece morbidite ve mortalite oranlarını azaltır.

Enfeksiyon kontrolü, stratejik yaklaşımlar gerektiren karmaşık bir konudur Kapsamlı, doğru ve hızlı tespit teknikleri, doğru işleme ve uygulama için önemlidir. Bu enfeksiyonların başarılı bir şekilde izlenmesi, hastaneye yatış ve bakım maliyetlerini de azaltır (Lakhundi and Zhang 2018). MRSA antibiyotiklerine duyarlılığın test edilmesi, yerel sürveyansın uygulanması için bir öncelik sağlayabilir. Tüm nozokomiyal enfeksiyonları önlemek mümkün olmasa da, en iyi yol bu enfeksiyonları en aza indirmektir (Kirby 1944). Başta *Staphylococcus aureus* olmak üzere MRSA ile edinilen birçok enfeksiyonun nedeni dünyanın birçok ülkesindeki hastanelerdir. Direnç, dünyanın diğer ülkelerindekilere benzer olabilir, dünyanın çoğu ülkesinde göz önüne alındığında bu patojenler aynı ülke içinde bir bölgeden diğerine seyahat etme veya taşınma sonucunda bir ülkeden diğerine yayılabilir (Rammelkamp and Maxon 1942). Başarılı antibiyotik tedavisi ve uygun önleyici tedbirler için politikalar geliştirirken, antibiyotiklere duyarlılık modellerinin çalışmasına bağlıdır ve tüm MRSA antibiyotiklerin yaygınlığını inceler. MRSA ile ilgili Irak'ta yapılan çalışmalar, MRSA'yı saptamak için yalnızca geleneksel yöntemlerin kullanılmasını içermekteydi. Moleküler yöntemlerin hiçbir zaman kullanılmaması bu konunun önemini ortaya çıkardı. Bu sayede uygun glikopeptitler ve bunların MRSA'ya direnci tespit edildi. MRSA'nın yayılmasını ve MRSA'ya direncini lokal olarak incelemek için geleneksel yöntemlere ek olarak moleküler yöntemlerin kullanılması neredeyse tüm ülkede hastalığın yayılmasını temsil eden Çocuk Hastanesi'nde, denetçiler ve ülkenin tüm valilikleri tarafından kabul edilmiştir (Chambers and DeLeo 2009).

2.1 *Staphylococcus* Cinsi

Staphylococcaceae familyasına ait olan *Staphylococcus* cinsinin (Whitby *et al.* 2001), 16S rRNA çalışmasına göre cinsinin 62 türü ve 30 alt türü vardır (Silva *et al.* 2021). Gram-pozitif bakterilerden olan *Staphylococcus* cinsi (Kawada-Matsuo *et al.* 2021), belirli istisnalar dışında mikroskobik inceleme altında kümeler halinde gösterilen ve katalaz pozitif olan fakültatif, hareketsiz ve anaerobik koklardan oluşur (Andriani *et al.* 2021).

Staphylococcus (Staph), doğada (su, hava, toprak) ve doğal mikrobiyal floranın bir bölümünü temsil eder. Amerika Birleşik Devletleri'nde cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilen (Naureen *et al.* 2022) sivilceler ve çıbanlar kadar basit hayata bağlı enfeksiyonların çoğu anti *Staphylococcus* olmadan tedavi edilebilir, ancak kesikler ve pnömoni gibi bazı enfeksiyonlar ciddi olabilir. Rengi çok solmuş, hücreleri yuvarlak ve 1,3 µm'dir. Üzüm benzeri salkımlar şeklinde ortaya çıkar (Şekil 2.2) ve çap olarak birden fazla seviyede ayrılma kapasitelerini gösteriyor (Grundmann *et al.* 2006).



Şekil 2.2 Stafilokokların görünümü

Fakültatif (aerobik, anaerobik), hareketsiz, sıçrayan organizmalar staph olarak kabul edilmez. Karbohidratların fermantasyonu, mannitol sporları üzerinde büyüdüğünde, bazı türler β ve α'yı pıhtılaştırabildiğinden, metabolik olarak aktif, hemolizden pozitif sonuçlar verir (Bhateja *et al.* 2005). beyazdan altın sarısına kadar değişen plazma ve karakteristik pigmentler oluşturur. Birçok enzim, işlevleri Lipaz, Proteinaz, Hiyalüronidaz ve β-Laktamaz olabilen stafilokinaz, Koagülaz, Katalaz vb. üretir. Ana işlevi, yerel dokuları bakterilerin büyümesi için besinlere dönüştürmektir ve ayrıca enfeksiyonların klinik semptomlarının çoğundan sorumlu olan farklı tipte toksinler üretir.

Peptidoglikan asit, peptidoglikan stafilokok içerir. Teikoik *Staphylococcus aureus* için pozitif olan Katalaz testi enterokok ve streptokoklardan küçük bir yüzdesi ayırt edilebilir

(Tiwari *et al.* 2009). Stafilokok için diğer Koagülaz Testleri çoğu amino asit büyümesi ve diğer birçok büyüme faktörü için Stafilokok gerektirir. Et suyu ve/veya kan içeren müstahkem ortamlarda rutin olarak yetiştirilirler. Stafilokoklar, ısıya dayanıklı oldukları için (50°C'ye kadar) kirlenmiş aletler üzerinde uzun süre kalabilir, bu nedenle bu aletler ve yüksek tuz (NaCl) konsantrasyonları (bulaşıcı hastalığın% 15'ine kadar) enfeksiyonun kaynağı olabilir. Ayrıca nehir sularında, deniz ve yüzme havuzlarında da bulunabilir (Simeoni *et al.* 2008).

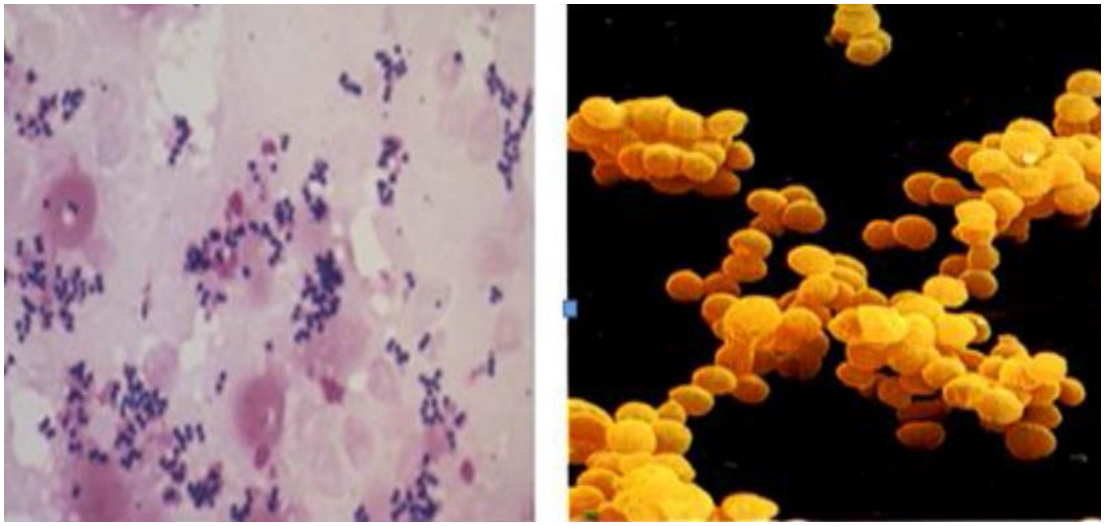
Her yıl AIDS ölümleri, AIDS enfeksiyonlarından daha fazla ölüm oranını sahip olan stafilokoklardan kaynaklanmaktadır. Genellikle bir yara enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan nozokomiyal enfeksiyonların en yaygın beş nedeninden biri olan stafilokoklar, Amerikan hastanelerinde 500,000 hastanın ve 90,000'den fazla Amerikalının, her yıl ölümcül, stafilokok ile ilişkili enfeksiyonlara ve ilaç direncine sahip olmasına neden olur (Lowy 2006).

2.2 *Staphylococcus Aureus*

Staphylococcus aureus ürünleri kadavralarda ve organlarda sırasıyla 60 gün ve 42 güne kadar dayanabilir. Ayrıca sığır etindeki enterotoksinler, bir bardakta 46 saat, güneşte 17 saat ve bir yüzeyde 7 günden az kaynama sıcaklıklarına dayanabilir. Süreç sonunda membran DNA'sına bölünen ve ayrılan *S. aureus*'un oluşumuyla başlarken hücreler bir vakuol oluşturur. DNA'sı artık bu noktada eşeysiz olarak genişletilmiştir. moleküller İki yeni hücrenin mevcut hücre duvarları kısmen yeni hücre duvarlarına bağlıdır, bu da hücrelerin neden bazen birlikte gruplanmış olarak görülebildiğini açıklar. Sonunda bu hücre bölünecek ve aşağıdaki hücreler ona bağlanacaktır (Melnick and Adelerg 2007).

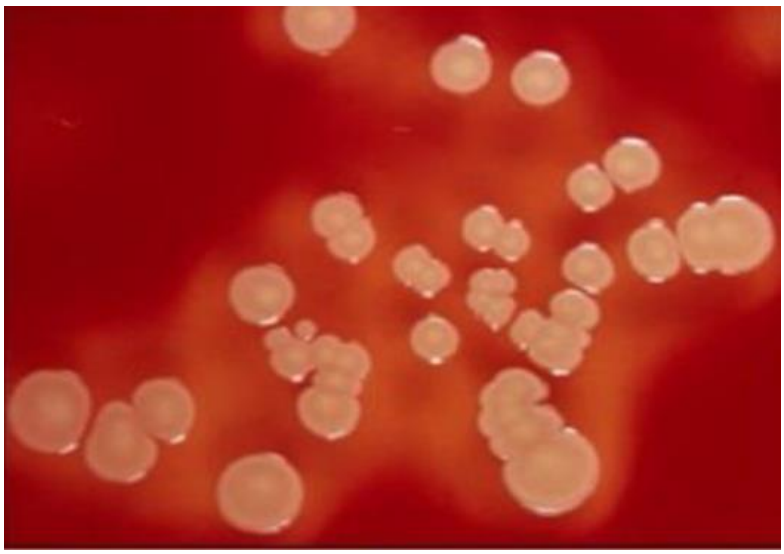
Koagülaz trombüs geliştirebilir (*Staphylococcus aureus* üreten türlerde daha sık). Diğeri ise tüm dünyada yaygın olan Gram-pozitif koklardır; fakültatif, staf-negatif, hareketsiz olmaları ve tek, çiftler veya kısa zincirler halinde var olabilmeleri ile ayırt edilebilirler. Üzüm salkımına benzeyen düzensiz salkımlar şeklinde de sıklıkla bulunurlar. *S. epidermidis*, termonükleer ve koagülaz enzimlerini üretir. *Staphylococcus aureus*, bir

hayvan türünden diğerine, insanlardan hayvanlara veya tam tersine hızla yayılabilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Hastalardaki *Staphylococcus aureus*

Kan tutkalı üzerinde yüksek şeffaf koloniler şeklinde tam ve parıldayan, griden koyu altın sarısına kadar değişen bir renge sahip, kanın çeşitli derecelerde çözünmesini sağlarlar ve insanlarda ana patojendir (Brown *et al.* 2005) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Kolonilerdeki *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus protein sentezi, hücre dışı nükleaz ilavesi, koagülaz ve doku lezyonu, termojenik izolatları tanımlayabilen birkaç testtir. Yoğun bir Splendore-Hoeppli kütlesi (apse içinde kokları gösteren *Staphylococcus aureus* maddelerinin varlığı), 16S rRNA kullanan yakın zamanda keşfedilen moleküler yaklaşımlarla profili çıkarılan *Staphylococcus aureus*'u çevreler (Foster 2002). Sağlıklı bireylerde *Staphylococcus aureus* en sık ciltte, koltuk altı, kasık, koltuk altı ve perineal bölgelerde, ayrıca burun, boğaz ve kasık boşluklarında taşınır. Ayrıca vajina ve rektumda da taşınabilir. Genellikle hastalık veya enfeksiyona neden olmazlar, bu nedenle tedavi her zaman gerekli değildir.

Çok sayıda araştırmaya göre, *S. aureus* için ön burun delikleri iyi bilinen bir ekolojik yuvadır. Belirli araştırmalara göre, nüfusun %50'sinde, %30 kolonize edilmiş ve %25'inde %12 olan MRSA'ya sahiptir. Kolonistlerin %7'sinde *Staphylococcus aureus* bulundu. Bu burun kolonizasyonu, ikincil enfeksiyonlar için bir risk oluşturur ve bulaşma için bir rezervuar görevi görebilir. *Staphylococcus aureus*, ile bakteriyemi vakalarının en az %80'inde sonunda enfeksiyonlara sahiptir ve kolonize hastaların 30-30'unun MRSA'ya dönüştüğü gösterilmiştir. Bulaşıcı soy, daha önce bakteriyemi kanını başlattığı keşfedilen nazal kolonize edici döle benzer (Argudín *et al.* 2010).

Nazal gebelik oranları ırklar arasında *S. aureus* uyumluluk antijenleri ile farklılık gösterir. Uzun süreli hastanede yatış ve antibiyotik kullanımı, ön burun deliklerinde antibiyotik direnci için HLA risk faktörleridir. İran'da yapılan çeşitli araştırmalar, hastane çalışanları arasında nazal gebelikte bir fark bildirdiğinden (sırasıyla %28,2 ve %44,5) (Lowy 2011), çeşitli araştırmalar hastane personelinde ve hastanede yatan hastalarda burun yükünün yüksek olabileceğini göstermiştir (Lowy 2011).

2.3 Virulans Faktörleri

2.3.1 Hücre çeperi

Küme hücre duvarının girift polisakkarit yapısı, hücrenin dış yapısına sertlik ve dayanıklılık verir ve yapışmayı kolaylaştırır (Jongerius *et al.* 2012). Bu peptidoglikan

tabakası 20 ile 30 nanometre kalınlığındadır (PGN). PGN, mikropları korumak için bir bariyer görevi görmenin yanı sıra bakteriyel patojenite için gerekli yüzey proteinlerini parçalayabildiği bir yapı iskelesi görevi görür. çünkü bakterilerin büyümesini ve yapısını korumak için gereklidir (Foster 1996). A köprülerine bağlanan hücre duvarının birincil elemanı pentaglisindir. Bir protein, bir peptidoglikan transpeptidaz sortaz olarak bilinen bağlayıcı bir proteindir. Fc'den gelen anti-IgG, şiddetli fagositozun IgG kısmına bağlanır ve gastronomik bir etkiye sahiptir (Ali-Vehmas *et al.* 2001).

2.3.2 Fibronektin bağlayıcı protein (FnBP)

Sıvılarda çözünür olarak görünür. Hücre dışı dokuda bir vücut ve fibröz dimer görevi gören bir dimerik glikoproteindir. Hayvan hücresi bağlanması için bir substrat fibronektindir. Fibronektin, FnBPB ve FnBPA izolatlarında yaygın olan iki *Staphylococcus aureus* bağlayıcı proteinden oluşur.

2.3.3 Topaklanma faktörü (Clf)

Fibrinojen bağlayıcı bir proteindir ve iki hücre dışı aglütinasyon faktörü, ClfA ve ClfB içerir.

2.4 *Staphylococcus aureus* Toksinleri

Staphylococcus aureus, aşağıda belirtilen belirli hastalıklarla ilişkili toksinleri salgılama yeteneğine sahiptir:

Hücrelere ve zarlara saldıran ve hemolizden sorumlu olan ve şunları içeren hücre durumundaki ekzotoksinler:

- **α, a Toksin:** Klinik izolatların %85'i çevreye zararlı, bir *Staphylococcus aureus* salgılar. Toksin Ancak Ca hücre dışı olduğundan, çekirdekli hücrelerin +2'ye karşı geçirimsiz olan çok küçük gözenekler geliştirmesine neden olur. Tek değerlikli

katyonlara ve diğer küçük moleküllere akışı kısıtlar ve EV trombositlere saldırır, onları granüler içeriklerini (trombosit faktörü 4, faktör V) salmaya zorlar, bu da pıhtılaşmayı aktive eder ve uyarır ve hızlı ve seçici kayıpla sonuçlanır. Eşzamanlı kardiyak disfonksiyon, hızlı ölümcül sonuçlarından sorumlu olabilir. *Staphylococcus aureus*, sistemik ve hatta lokalize akut pulmoner ödem ve toksin salınımına neden olduğunda ölümcül enfeksiyonlarda çok önemli bir faktördür (Kayser *et al.* 2013).

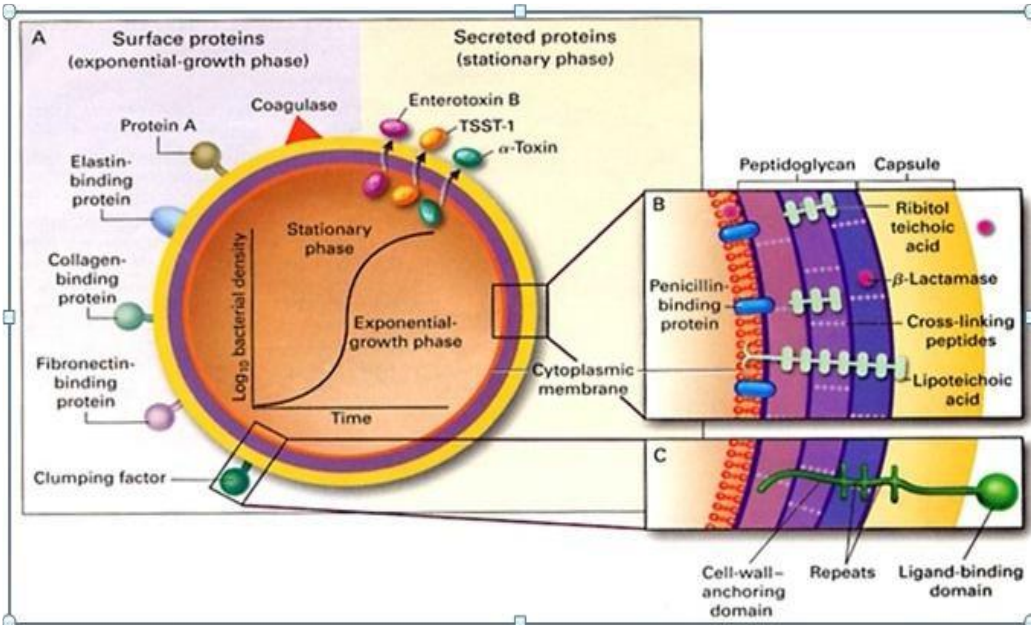
- **Üretilen Toksin β:** *Staphylococcus aureus* esas olarak HAL+2, Sfingomyelinaza bağımlı Mg, Bovine ve nadiren insan izolatları tarafından sahip olunur. Şaşırtıcı bir şekilde izole edildiğinde insan mononükleer hücrelerine karşı yüksek ve seçici toksisite gösterirken lenfositlere, granülositlere veya fibroblastlara karşı göstermez.
- **Panton-Valentine Lökosidin (PVL):** *Staphylococcus aureus*'tan gözenek oluşturucu protein, F (LukS-PV) ve S polipeptit zincirlerinden oluşan bir diploiddir. Luk-PV ekspresyonu ile ciddi cilt enfeksiyonları (çıbanlar, apseler) arasında yakın bir ilişki olduğu keşfedilmiştir. daha az ciddi cilt enfeksiyonu olan suşlar ise nadiren Luk-PV gösterir. Lökosit zarını parçalayan LukF-PV ayrıca Vasküler dilatasyona neden olan ve doku nekrozuna katkıda bulunabilen kemoatraktanları serbest bırakarak daha fazla PMNL akışını uyarır (Soge *et al.* 2009).
- **Toksin γ:** Toksin lokusunda üç polipeptit bulunur; bunlardan ikisi, HlgA ve HlgC, LukS-PV'ye bağlanırken üçüncüsü, HlgB, LukF-PV ile ilişkilidir. Toksin, eritrositler ve doku kültürü hücreleri gibi hücrelerde bulunan bir membran-litik peptittir. Ayrıca, farklı hücre tiplerinin progesteron ve lipid mediatörleri üretmesine ve fosfolipaz A'yı aktive etmesine neden olabilir. Toksin γ'nın *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu herhangi bir hastalıkla ilişkilendiren epidemiyolojik bir kanıt yoktur. Yine de bebeğin midesindeki aşırı *Staphylococcus epidermidis* ile bağlantılı neonatal nekrotizan enterokolitin sorumlusu bu olabilir (El-Huneidi *et al.* 2006).

Süper antijen ekzotoksinler:

Bağışıklık hücrelerinin (T lenfosit) yanıt vermesine ve çok sayıda sitotoksinin kan dolaşımına salınmasına neden olan bir polipeptittir. Aynı zamanda interferon 2 (IFN), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktörünün (TNF-) üretimini de uyarır, bu da termoregülatör sistem de dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik sistemi aktive eder. Atopik

dermatit, artrit ve Kawasaki hastalığı olarak kendini gösteren toksik şok sendromu (TSS) ve SIRS (Sistemik Enflamatuar Tepki Sendromu) ile sonuçlanır (Palomares *et al.* 2003).

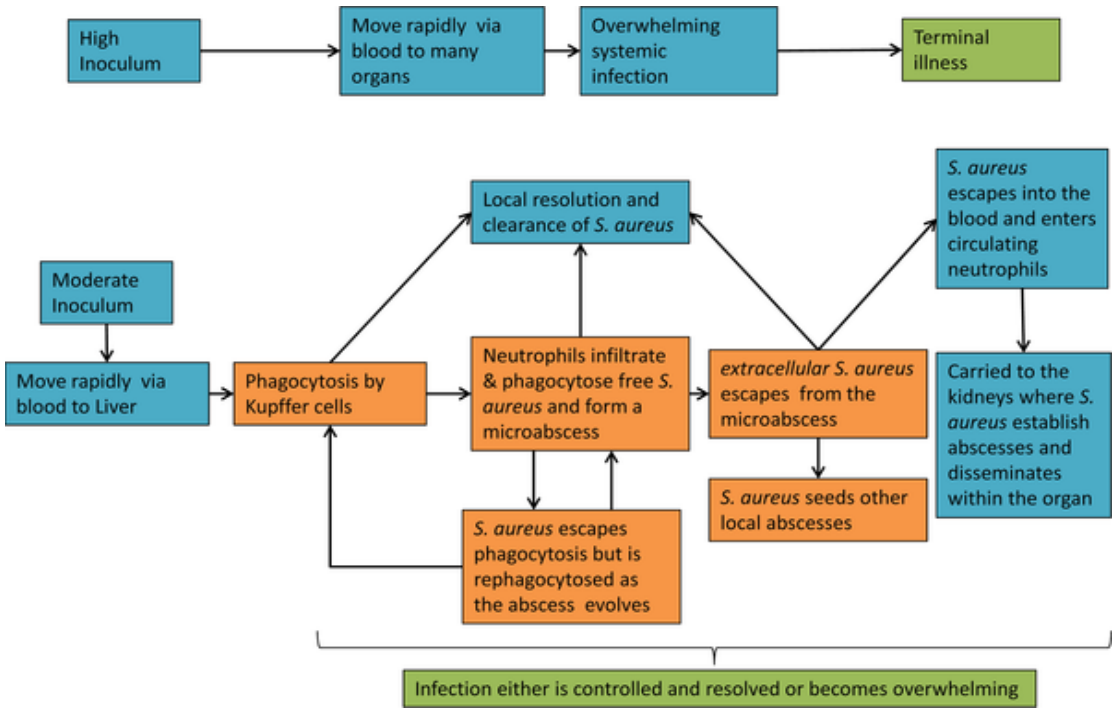
- **Enterotoksinler**-100°C'de 30 dakika süreyle pepsin semptomlarına neden olur, streptokok bulaşmış yiyeceklerle tüketildiğinde gıda zehirlenmesine dirençlidir ve ayrıca sistemik olarak salınırsa ateş ve supresyonla sonuçlanan toksik şok sendromuna neden olabilir. bağışıklık, yüksek şok duyarlılığı ve üretilen enterotoksinlerin varlığı (SEE - SEA) Yeni bir enterotoksin (SED) veya plazmit henüz tanımlanmıştır ve *Staphylococcus aureus* (SEC, SEB), kromozomlar (SEA) veya süper antijenler (SEA, SEU ve SER) adı verilen beş benzersiz serogrup vardır.
- **Toksik şok sendromu toksini (TSST-1)**-toksik şok sendromunun geleneksel nedenidir; *Staphylococcus aureus* TSST, adet dönemi sırasında meydana gelen tüm vakalardan ve adet dönemi dışında meydana gelen vakaların sadece yarısından sorumludur. Vakalardan enterotoksin B ve daha az oranda enterotoksin C sorumlu tutulmaktadır.
- **Eksfolyatif toksin (ET)-**Çocuklarda haşlanmış deri sendromuna (SSS) ve deri soyulmasına neden olan epidermal eksfolyatif toksin (EET), proteaz aktivitesi nedeniyle *S. aureus*'un %3-5'i tarafından üretilir. Bu antijenik formlar, kromozomal olarak konumlandırılmış bir gen tarafından tanımlanan ETA ve plazmit tarafından kodlanan ETB'dir.
- ***Staphylococcus aureus* oluşturma yeteneği**-Bazı organizmalara karakteristik bir altın rengi veren karotenoid benzeri bir pigment olan bazı stafiloksantin suşları patojenitede önemli bir rol oynar. Antioksidan etkisiyle bakterilere yardımcı olduğu için büyük ölçüde bir virülans faktörü olarak kabul edilir. Konağın bağışıklık sisteminden (konakçının patojenleri yok etmek için kullandığı bir reaktif oksijen formu) kaçar ve farelerde yaralardaki pigmentli suşların Kronik apseler oluşturduğu, pigmentli olmayan patojenlerle enfekte olmuş yaraların ise hızlı iyileştiği kaydedilmiştir. Çözelti stafiloksantinde olabilir. Birçok araştırma konakçıya yapılan saldırılara karşı bağışıklık sisteminin dayanıklı olduğunu ortaya koymuştur. *Staphylococcus aureus* ayrıca bakteriler tarafından bu pigmentin oluşumunu durdurmayı amaçlayan ilaçların onları zayıflatmasını ve antibiyotiklere duyarlılıklarını geri kazanmasını mümkün kılar (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 *Staphylococcus aureus*'un patojenite faktörleri

Staphylococcus aureus'un insandan insana bulaşması aşağıdaki şekillerde gerçekleşebilir:

- Doğrudan hasta-personel etkileşimi veya başka bir kişiyle ten tene temas.
- Çevredeki kontamine nesnelerle (endoskoplar, kateterler vb.) dolaylı temas.
- Genel olarak olağan mutfak eşyaları, havlu, çarşaf, sabun, giysi, spor malzemeleri vb. ve hava (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 *Staphylococcus aureus*'un enfeksiyon dinamikleri

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Hem ORSA hem de MRSA'ya dirençli *Staphylococcus aureus* aynı kısaltmayı paylaşır. Hem oksasilin hem de metisilin telaffuzları kabul edilebilirken, mer-sa sıklıkla MRSA olarak telaffuz edilir. En yaygın MRSA suşları, oldukça dirençli bakteriler olarak da bilinen *Staphylococcus aureus*'unkilerdir (MRSA-H 2011). Yaygın olarak kullanılan diğer antibiyotiklerin çoğuna ek olarak süperböceğe dirençli olmadığı için metisilin geri kalanına da dirençlidir. β-laktamlar Fenotipi bir yabancı hücre duvarı proteininin üretimi ile karakterize edilen PBP2a geni spesifik olarak mecA'yı kodlar. TEIC'den (VAN, VAN) kabul edilen glikopeptitler, yalnızca son ve birkaç etkili faktöre yanıt verir, bu nedenle bunlara karşı etki yöntemleri ile etkili karşı faktörler oluşturmak gerekir.

MRSA kuru ortamlarda ve cansız yüzeylerde 20 güne kadar yoğun bakım ünitesinden izole olarak kalır. *S. aureus* daha yaygın hale geliyor; İnsanların %60'ı, toplam nüfusun kabaca %3'ünü etkileyen enfeksiyona sahiptir. YBÜ MRSA Yine de mikroskop altında stafil olarak farklı görünmesi bakımından diğer MRSA türlerinden farklıdır (Grundmann *et al.* 2010). Tedavi boyunca bir miktar antibiyotik direnci gelişmiştir. Lokal olarak

kolonize olan ve enfekte olan hastalar çok önemli bir kaynaktır ve yayılmayan bir depodur. Uzun süreli bakım tesislerinin yaşlı sakinlerinin MRSA kolonizasyonuna karşı daha duyarlı oldukları düşünülmektedir. MRSA bakım çalışanları da bir depoda tutulabilir ve saklanmalıdır, ancak uzun süre hareket edebildiklerinden sınırlı bir ölçüde.

MRSA kurumlarında kolonize ve enfekte hastaların en önemli rezervuarı, kolonize hastaların %84'ünün saptanamadığı, ancak klinik amaçlar için doktorların 35'ine ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetleridir (Monecke *et al.* 2011). tarama artar ve yeni vücut bölgelerinden gelen hassasiyet 92'den fazla iken, hastaların sadece ön burun deliklerinden alınan numunelerin kültürü ile taranması hastaların %80'ini tanımlar. MRSA Sağlıklı bireylerde deri, yutak, koltuk altı, rektum ve perineye ek olarak ön burun deliklerinde de sıklıkla kolonize olur. Bununla birlikte, kolonize olabilir veya mide ve bağırsaklarda taşınabilir (%60'a kadar) ve her zaman enfeksiyonla sonuçlanmaz.

Doktorlar, hemşireler ve MRSA çalışanları, MRSA gebelik oranlarının arttığı gruplar arasındadır. hastaneler, IV ilaç kullananlar, hemodiyaliz hastaları, egzaması olanlar ve hasta olanlar yanında kateter, tip 1 diyabet, uzun süreli ve tekrarlayan hastane yatışları dikkate alınır. Kronik yaralar, bağışıklık bozuklukları ve cilt rahatsızlıkları, MRSA kolonizasyonu için risk faktörleridir (Frank *et al.* 2010).

Mahalle, hastane ve kreşlerin tümü MRSA için depo işlevi gören durumlarda çocuklar *Staphylococcus aureus* ve MRSA taşıyıcısı olabilir. Çocukların nazal kolonizasyon ve enfeksiyon sorunları geliştirme olasılığı daha yüksektir. Kolonizasyon, zayıflamış bağışıklık sistemleri ve çevreyi solunum salgıları, idrar, dışkı ve hastalığı yayan başka herhangi bir şeyle kirletme eğilimleri nedeniyle (Ferrara 2007), sorun daha da karmaşıktır.

Raporlara göre, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının %59'u MRSA ile sonuçlanabilmektedir ve ABD'de 2,3 milyon (%0,8) kolonist ve enfeksiyonun taşıyıcısı bulunmaktadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) göre ciddi ve istilacı enfeksiyonlar yılda 94,000 kişiyi etkilerken, MRSA ölümlerinin ve AIDS ölümlerinin yıllık bazda bu rakamları geride bıraktığı söyleniyor (Miller *et al.* 2011).

Staphyloccocus, genel olarak MRSA ile aynı şekilde, aşağıdaki biçimlerde yayılabilir:

- MRSA'nın bir hastadan diğerine yayılmasının en olası yolu hastadan hastaya doğrudan temas ve personelin elleridir. Enfekte olmuş şeylerin giysiler, çevredeki yüzeyler ve spor malzemelerini kapsadığı düşünülmektedir.
- Yanık ünitesi hastaları ve yoğun bakım hastaları gibi birkaç kişi dışında ulaşımı önemli ölçüde etkilemez.
- Damlacık transferi daha seyrektir ancak trakeostomi veya pnömoni nedeniyle sekresyonlarını kontrol edemeyen MRSA hastalarında çok önemli olabilir.

MRSA nedeniyle hayvanlar ve insanlar arasında var olur. Nazal gebelik prevalansını değerlendirmek için Amerika Birleşik Devletleri, Danimarka ve Hollanda'da bağımsız olarak yürütülen üç çalışma, veteriner personeli arasında MRSA personeli arasında nazal gebelik oranlarının daha yüksek olduğunu bulmuştur ve bu da hayvanlarla (veteriner hekimler) günlük temas aktarımı olduğunu göstermektedir. Çeşitli staf enfeksiyonlarının semptomları, orta dereceli deri enfeksiyonlarından (kabarcıklar, döküntüler ve çıbanlar) enfeksiyonun bulunduğu yere bağlı olarak MRSA ile karşılaştırılabilir daha şiddetli olanlara kadar değişir. Ek tıbbi bakım olmaksızın ciddi enfeksiyonlara (şiddetli cilt enfeksiyonları, cerrahi insizyonlardan kaynaklanan enfeksiyonlar, sepsis ve yüksek ateş, titreme, ödem, ağrı, dayanılmaz baş ağrısı ve bitkinlik ile karakterize zatürree) iyileşir. Döllerinden bazıları ciddi enfeksiyonlara ve nekrotizan fasiit (nadir) gibi hayatı tehdit eden durumlara neden olan bileşikler oluşturabilirken, WBC gibi diğerleri hipotansiyon, eklem rahatsızlığı, nefes darlığı ve yüksek beyaz kan hücresi sayıları için tedavi gerektirebilir (Paule *et al.* 2007).

Tedavi gerektirebilecek klinik semptomlar veya endikasyonlar MRSA harici kolonizasyon göstermez. MRSA kolonize bir hastadan yayılabilir. Hastalıkların stafilokok bakterisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlamak için staph basamağı ve çeşitli vücut salgılarına geçmeden önce kan ve sıvı gibi çeşitli kaynaklardan örnekler alınarak laboratuvar testleri yapılmalıdır. Bir sonraki adım, *Staphylococcus aureus* enfeksiyonunun teşhis edilebildiği durumlarda enfeksiyon olup olmadığını belirlemektir. enfeksiyonun semptomlarına ve klinik belirtilerine ek olarak bu *Staphylococcus aureus*'ta

pozitif bir kültür. Vakanın kültürü için kan, yaralar, solunum salgıları, idrar ve cerrahi numuneler kullanılabilir. *Staphylococcus aureus* tanımlandıktan sonra, asemptomatik hastalarda kolonizasyonu belirlemek için deri, burun ve rektumdan alınan örneklerin kültürleri kullanılmalıdır. MRSA suşlarını ayırt etmek ve tanımlamak için bakteriyel duyarlılık testleri de yapılmalıdır (McDonald *et al*. 2003).

Herhangi bir antibiyotiğe maruz kalmanın ardından, indüklenebilir MRSA izolatlarının ilk CA-MRSA grubu, *Staphylococcus aureus* geni için pozitif olan mecA fenotipinde bir mutant geliştirdi. Bunlar -laktam izolatları olarak bilinir. Hem hastane hem de toplum ortamlarında (ID-MRSA) ağır ağır MRSA (Reich-Schupke *et al.* 2010) belirlenebilir ve bildirilebilir.

MRSA'yı belirlemek için onaylanan yöntemler

MRSA ayrımı tarihsel olarak kültüre dayalı olmuştur ve örnek swabların besleyici sıvı içeren veya içermeyen seçici veya seçici olmayan besiyerine inoküle edilmesinden sonra son işaretleme ve tahliller gerektirir. Tespit için laboratuvarlarda çok sayıda duyarlılık testi mevcuttur ve tüm duyarlılık testi yöntemleri (Normanno *et al.* 2007), test edilen bakteri suşlarını 24 saat sonra mikrobu engelleyen minimum konsantrasyonu belirlemek için çeşitli antibiyotik konsantrasyonlarına maruz bırakmayı içerir. İnkübasyon saatleri (MRSA/ORSA)'ya karşı metisilin/oksasilin direnci, duyarlılık ve özgüllük bakımından farklılık gösterir. Bunlar şunları içerir:

Antibiyotikler için seyreltilmiş brot testi, genellikle brot mikrodilüsyonunu (BMD) ölçmek için standart test olarak bilinir. MIC'ler Disk Difüzyonu antibiyotiklere duyarlılığı ölçer (DD) Çok önemli MIC mevcut olmasına rağmen, şu anda ideal olarak kabul edilmemektedir ve bazı ticari sistemlerde direnci belirlemek için metisilin tekniklerinin kullanımını açıklamamaktadır. Süreç gelişmektedir, ancak disk aralarında aşağıdakileri vurguladığımız difüzyon teknikleri, tıptaki rutin laboratuvarlarda en popüler olmaya devam etmektedir (Nur *et al.* 1997).

Oksasilin disk agar difüzyonu (ODD)

MRSA-Cefoxitin Disk Difüzyon (CDD) testi ile karşılaştırıldığında, oksasilin izolatlarının saptanmasında daha doğrudur. Diğer disk difüzyon tekniklerinden daha hassastır, MİK için de ideal olan glikopeptidler gibi makromoleküllerin kullanımına ve alternatif antibiyotiklerden daha üstün bir E-testine olanak sağlar.

Oksasilin tuz tarama testi (OSS)

Kolay ve hızlı teknik, Ekranlarda MRSA Lateks Aglütinasyonu Yok (MSLA) Yüksek kaliteli araçlara ihtiyaç duyarlar ve direnci doğrulayan veya net olmayan rutin laboratuvar testleri için uygundurlar, ancak yine de gelişmekte olan ülkelerde diğer, daha geleneksel yaklaşımlardan daha pahalıdırlar.

Klinik laboratuvarlarda, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, bakteri kültürü ve fenotipik yöntemlerin kullanıldığı duyarlılık testleri, antibiyotik direncini tespit etmede popüler yöntemler olmaya devam etmektedir. Geleneksel prosedürlerin tamamlanması uzun zaman alır, en az 5 gün sürer (Askarian *et al.* 2009), bu da her zaman izole olmayan hastalar için önemli dönemin büyük kısmının geçtiği anlamına gelir. Sonuç olarak, bulaşma riski önemlidir, ancak yalnızca bu ülkelerde bir hasta MRSA pozitif olduğunda. Moleküler tekniklerle karşılaştırıldığında, prosedürler daha az karmaşık ve daha ekonomiktir.

Bu teknikleri kullanarak düşük seviyeli direnç suşlarını bulmak zordur. Birçok *Staphylococcus aureus* suşu oksasiline heterojen direnç gösterdiğinden (bazı MRSA ve sınırda BRSA dahil), OSS ile ODD dirençli *Staphylococcus aureus* arasında ayrım yapamazlar (Pinto *et al.* 2005).

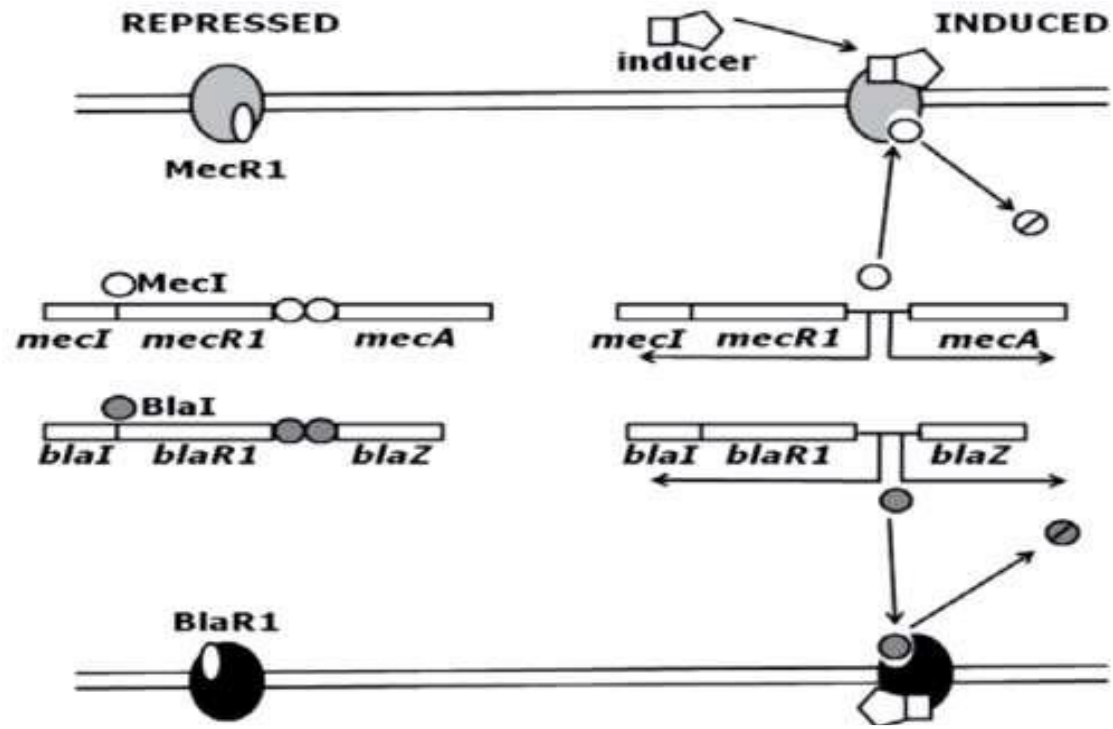
Kültür koşulları (sıcaklık) gibi diğer faktörler de bir hücrenin ne kadar dirençli veya hassas olduğunu etkileyebilir. Ayrıca pH, NaCl, bakteriyel inokulum yoğunluğu, ortam ve metisilin duyarlılık deneylerinin olmaması gibi çeşitli inkübasyon değişkenleri,

metisilin içermeyen mecA izolatlarının fenotipik direncinde görüldüğü gibi metisilin direncini olduğundan fazla gösterebilir (Clauditz *et al.* 2006). Düşük mecA hetero-dirençli dirençle sonuçlanan pozitif izolatlar ve dirençli olmayan mekanizmalara sahip izolatlar gibi bazı izolatların çelişkili sonuçlar vermesi nedeniyle, birçok laboratuvar çeşitli oksasilin testleri kullanabilir; gen saptama teknikleri ile fenotipik yöntemler sunar. PCR, mecA Seçici kültür ortamı üzerinde gerçekleştirildi. Kromojenik, Mannitol tuz agarlı oksasilin, MRSA 2 (besiyeri tanıma süresini azaltır, Konvansiyonel implantlar, inkübasyon süresi 24 saatten uzun olduğunda hassasiyetleri de artabilir, nispeten ucuzdur, moleküler testlerden daha az teknik uzmanlık gerektirir ve MRSA ve MSSA ile karışır ve bu iki bakteri türü ile karışan enfeksiyonlarda faydalıdır (Gorwitz *et al.* 2006).

2.5 MRSA'nın Mec Kompleksi

Açık okuma çerçevesi X'in 3' ucunda yer alan stafilokokal kromozomda (attBcc) belirli bir pozisyonda entegre edilmiştir. Stafilokokal Kromozomal Kaset Mec, belirli korunmuş özelliklere (orfX) sahip çeşitli bir genetik elementtir. Pürin sentezinde yer alan bir proteini kodlayan PURA geni ve protein A'yı kodlayan spa geni, replikasyonun orijinine yakın konumlanmıştır. orfX geni, işlevi bilinmeyen bir proteini kodlar (Gould 2006). MecA ve düzenleyici genlerinden oluşan kaset kromozom rekombinaz kompleksi CCR ve mec operon, stafilokokal kromozomal kaset Mec'de bulunur. CCR lokusu, SCCmec elemanının kromozoma entegrasyonunda ve kromozomdan tam olarak çıkarılmasında yer alan CCRA, CCRB veya CCRC genlerinden oluşur.

Bir represör olan MecI ve bir transmembran-Laktam algılayan sinyal dönüştürücü olan MecRI, her ikisi de farklı transkripsiyon paternlerine sahiptir, mecA genini kontrol eder. -laktamlar ile temas ettiğinde, hücre içi proteaz alanının otoklevajını teşvik eden bir konformasyonel değişikliğe uğrayan, harici bir Penisilin bağlama alanına sahip bir zar proteini olan MecRI, bunun dışında MecA ve mecRI transkripsiyonunu baskılamaktan sorumludur. MecI-MecRI operonu, aktif MecRI'nin MecI'yi parçalaması nedeniyle bastırılır, bu da MecA'nın transkripsiyonuna ve metisilin direncinin gelişmesine neden olur (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 PBP2a ve β-laktamaz gelişimin kontrol eden iki mekanizma (Zhang *et al.* 2001)

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Laboratuvar araçları

Çalışmada kullanılan ekipmanlar Çizelge 3.1'de listelenmiştir.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan ekipmanlar

Sıra	Ekipman	Üretici/Menşei
1	Işık mikroskop	Olympus
2	Otoklav	Trilp
3	Hassas Elektriksel denge	Sartorius
4	Fırın	Yagamy
5	Su banyo	Memmert (Almanya)
6	Buzdolabı	Kiriazi (Mısır)
7	Kapüşon	LabTech (İngiltere)
8	Benzen alev	Sartorius (Almanya)
9	Döngü	Townson (Japonya)
10	Tek kullanımlık Petri kabı	Çin
11	Kuluçka makinesi	Memmert (Almanya)
12	Filtre kağıtları	GMBH (Almanya)
13	Steril Pamuklu çubuk	Memmert (Almanya)
14	Manyetik karıştırıcı	HYSC (Kore)
15	Soğutmalı santrifüj	Hermle (Almanya)
16	Vidalı kapaklı tüpler	Hirschmann (Almanya)
17	Termocycler aparatı	Techne (ABD)
18	Santrifüj	Hettish (Almanya)
19	Vorteks	Cyan (Belçika)
20	Yatay gelelektroforez	Scie-Plus (İngiltere)
21	UV transillüminatörü	Vilberl Lovrmat
22	PCR tüpleri	Eppendorf (Almanya)
23	Çıkarılan DNA tüpleri	Eppendorf (Almanya)
24	Mikropipetler	Cyan (Belçika)
25	Damıtma	LabTech (İngiltere)
26	Cam beher	Hysil (İngiltere)
27	Yuvarlak şişeler	Hysil (İngiltere)
28	Konik şişeler	Hysil (İngiltere)
29	Dereceli silindirler	Hysil (İngiltere)
30	Tahta çubuklar	Supreme (Çin)
31	Tüp rafı	Çin
32	Lateks eldivenler	Unimed (Suudi Arabistan)

3.1.2 Kimyasallar

Mevcut çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan kimyasallar

Sıra	Kimyasallar	Şirket
1	%70 Etanol	**B.D.H**
2	Gliserin	**B.D.H**
3	Gram boyama kiti: Kristal Menekşe, İyot, Etanol, Safranin	**British**
4	Etidyum bromür	**Sigma**
5	Agaroz	**Promega**
6	McFarland 0,5 standardı	**Biomérieux**
7	Hidrojen peroksit	**Fluka**

3.1.3 Çalışmada kullanılan ortamlar

Çalışmada kullanılan ortamlar Çizelge 3.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3 Çalışmada kullanılan ortamlar

Ortam	Kaynak
Kanlı agar temel	Himedia (Hindistan)
Beyin- Kalp infüzyon et suyu	Tulip Diagnostic (Belçika)
Besin medya	Oxoid (İngiltere)
Mannitol tuz	Himedia
Besin et suyu	Himedia
Müller Hinton	Himedia

3.1.4 Kitler

Çalışmada kullanılan kitler Çizelge 3.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.4 Çalışmada kullanılan kitler

Sıra	Kitler	Üretici
1	Genomik DNA Mini takım,	Geneaid (ABD)
2	Green master (AccuPower PCR Ön Karışım Kiti)	BIONEER(Kore)
3	Primerler	BIONEER(Kore)
4	Markör1500 bp	BIONEER(Kore)
5	Yükleme boyası	Bio basic (Kanada)

3.1.5 Primerler

NCBI veri tabanına göre belirlenen primerler Çizelge 3.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.5 Primerlerin genleri ve dizileri

Gen		Sekans (5'->3')	Ürün boyutu	Kaynak
***S. aureus* mecC Geni**	F	TCCACATGCAGCGAGTTTAG	223 bp	AP017922.1
	R	TCTGAATGCTTCACCTTCGTT		
***S. aureus* mecA Geni**	F	GGCCAATACAGGAACAGCAT	844 bp	KC243783.1
	R	AACGTTGTAACCCCCCAAG		

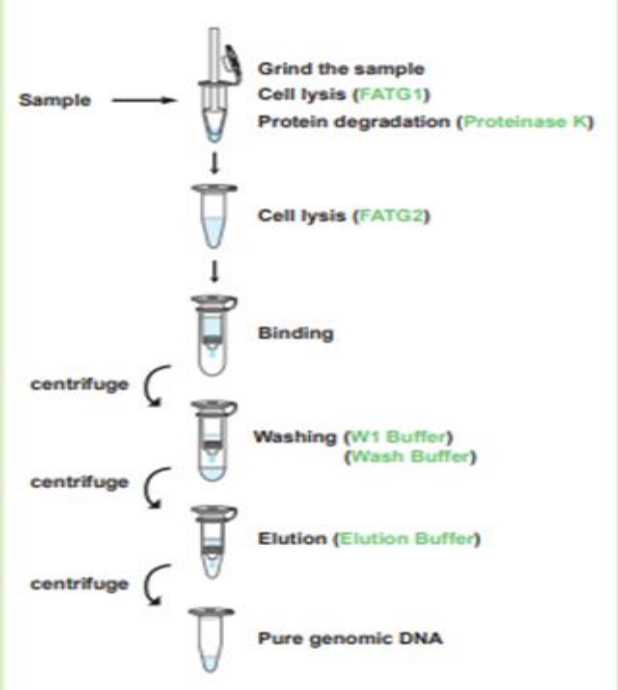
3.1.6 DNA ekstraksiyonu

Favorgen Biotech Corporation/Tayvan şirketi tarafından üretilen FavorPrep™ Doku Genomik DNA Ekstraksiyon Mini Kitine uygun olacak şekilde ekstraksiyon yapıldı (Katalog no: FATGK 001, 001-1, 001-2).

3.1.7 Protokol

- 5 mL gece boyunca sıvı besiyerinin santrifüjlenmesinden sonra pelet süspanse edildi.
- 200 µL FATG1 Tamponu eklendi ve karıştırıldı.
- Numuneye 10 mg/mL konsantrasyonda 20 µL Proteinaz K eklendi.
- Parçalanan dokular 60°C'de 1-3 saat vortekslenerek inkübe edildi.
- 4 µL 100 mg/mL RNaz ekleyin ve 25°C'de 60 saniye karıştırıldı.

- Örnek 70°C'de 10 dakika vorteksleyerek 200 µll FATG2 Tamponu ile birleştirildi.
- Örneğe 200 µL etanol (%96–100) eklendi.
- FATG kolonu bir toplama tüpüne yerleştirildi ve 18,000'de 60 saniye santrifüjlendi.
- FATG mini kolonlu W1 Buffer 400 µL eklendi, ardından yüksek seviyede 60 saniye santrifüjlendi.
- FATG mini kolon ile Yıkama Tamponu 750 µL eklendi, ardından 60 saniye yüksek seviyede santrifüj ile ayrıldıktan sonra akış atıldı.
- Kuruyana kadar 180 saniye boyunca birkaç kez santrifüjlendi.
- FATG mini kolonuna önceden ısıtılmış Elüsyon Tamponu 100 µL eklendi ve 3 dakika bekletildi.
- DNA'yı ayrıştırmak için 120 saniye santrifüjlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 DNA ekstraksiyon aşamaları

3.1.8 DNA'nın saflığının ve konsantrasyonunun belirlenmesi

DNA miktarı ve kalitesi, nano damlalar ve bir tarama diyot dizisi (200-320) nanometre kullanılarak belirlendi. Absorbans, DNA miktarını ve kalitesini tahmin etmek için

260/280 ve 260/230 oranlarını belirlemek üzere değerlendirildi. 260/280 oranı 1,8'den küçükse ve/veya 260/230 oranı 2'den küçükse numune yeniden ekstrakte edilir.

3.1.9 PCR ortamları ve jel elektroforezi

İncelenen genlerin PCR reaksiyon karışımı ve PCR ısıl döngü koşulları aşağıdaki tablolarda gösterilmektedir (Çizelge 3.6) (Çizelge 3.7). 50 mL 0,5X TBE tamponunda 1gram agaroz kullanılarak %2 jel üretildi. 55°C'de agaroz banyosu. 1 mg/mL içeren etidyum bromür stoğu 50 mL içinde jelleştirildi. Bir jel tepsisinde 30 dakikalık polimerizasyon. Elektroforez ekipmanında, polimerize jel 0,5 TBE çalışan tampona daldırıldı. Jel kuyucuklarına DNA ve yükleme solüsyonu pipetlendi ve 60 dakika 100V/40mA elektroforezi yapıldı.

Çizelge 3.6 Genler için PCR reaksiyonu karışımı

Sıra	Bileşen	Konsantrasyon	Hacim (µL)
1	DNA	30-40 ng	2
2	Ana karışım	2,5 kat	8
3	F primer	10 pmol/µL	1
4	R primer	22:00/µL	1
5	Nükleaz içermeyen su	-	20 µL'ye kadar

Çizelge 3.7 Termocycler koşulları

Adım	℃	Zaman/Saniye
İlk Denatürasyon	95	120
Denatürasyon	95	30
Tavlama	37	40
Uzantı	72	80
Son Uzantı	72	300
2 saat boyunca 40 Döngü. 24 dakika		

3.2 Yöntem

3.2.1 Örnek toplama

Aralık 2021 ile Nisan 2022 arasında Bağdat şehir hastanelerinin çeşitli bölümlerindeki hastalardan ve sağlık personelinden Al-Yarmook Eğitim Hastanesinden 50 numune ve Al-Kaddimia Eğitim Hastanesinden her iki cinsiyetten ve çeşitli yaş gruplarından 50 numune dahil olmak üzere 100 numune alındı. Doğrudan dişten sürüntü ile alınan tüm numuneler, korumak ve mikrobiyal aktiviteyi azaltmak için buzla birlikte plastik bir torbaya yerleştirildikten sonra laboratuvara nakledildi.

3.2.2 *Staphylococcus aureus*'un izolasyonu ve tanımlanması

Örnekler, kan ve mannitol tuz agar üzerinde steril öze yöntemi kullanılarak kültürlendi, ardından gece boyunca 37°C'de inkübe edildi ve saf koloniler elde etmek için tekrar kültive edildi (Sambrook *et al.* 1989). İzolatlar biyokimyasal ve kültürel testlerden geçirildi ve özelliklerine göre seçildi. Kültür ortamında üretilen izolatlar biyokimyasal ve fenotipik olarak test edildi. Gelişen kolonilerin rengi, şekli, boyutu ve marjı, kendine özgü kokusu, mannitol agar besiyerinde mannitol fermantasyonu ve kan agar besiyerinde meydana gelen hemoliz tipi, bu bakteriler için seçici besiyeri olarak tanımlandı (Prescott *et al.* 2002).

3.2.3 Biyokimyasal testler

Biyokimyasal deneyleri yapmak için, saf kültür gece boyunca mannitol ortamında bırakıldı:

1–Pıhtılaşma (koagülaz) Testi

*Staphylococcus aureus'*un kimliğini belirlemede en yaygın kullanılan ve kabul gören testtir. Koloniler seçildi ve bunları aktarmak için 5 cc sıvı beyin infüzyonu kullanıldı. Bir

gün 37 °C'de buharlaşmayı önlemek için kültür tüplerinin üzeri kapatıldıktan sonra santrifüj edildi. Süpernatan, aynı miktarda plazma ile ilave edildi ve daha sonra 37°C'de dört saat süreyle inkübe edildi. Plazma pıhtılaştığında test pozitiftir (Brown *et al.* 2005).

2-Katalaz testi

Prosedür, şüpheli koloninin %3 H_2O_2 içeren bir slayta taşınmasını içerir. Oluşan gaz kabarcıkları sonucunda O_2 salınır (Cheesbrough 2005).

3-Oksidaz testi

Tahta bir çubuk ve Tetrametil-P-Fenilendiamin Dihidroklorür (%1) içeren filtre kağıdı kullanılarak 24 saatlik koloni aktarılır. Mor rengin görünümü on saniye için başarılı bir sonuçtur (Cheesbrough 2005).

4-DNAz testi

S. aureus'u tanımlamada en sık kullanılan ve tavsiye edilen testtir. Bu deneyde sonuçlar, DNaz agar besiyeri içeren bir plaka üzerine yayma veya doğrusal bir şekil şeklinde yeni bir koloni yerleştirildikten sonra değerlendirilmiştir. Plaka, oluşturulan DNaz reaktifi uygulanmadan önce 35°C'de 24 saat süreyle inkübe edildi ve berrak bölgeler elde edildi. Pozitif test sonucu, yayılan kolonilerle gösterilir (Collee *et al.* 1996).

5-Hemoliz testi

Şematik yöntemle koloninin kan besiyerine inoküle edilmesiyle yapıldı. Bu testte kanda pozitif bakteri bulunması (hemoliz) nedeniyle kültür alanı 37°C'de bir gün sonra şeffaf hale gelir. Renk değişmezse hemolizin negatif sonucunu gösterir (Dulczak and Kirk 2005).

3.2.4 Laboratuvarda hazırlanan steril kültür besiyeri

Ortamın hazırlanması, bileşenleri çözdükten sonra üreticinin dolaylı yollarına göre yapıldı. pH ayarlanıp 121℃'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra kaplara dökülerek 37℃'de bir gün inkübe edildi. Züccaciye elektrikli bir fırında 180℃'de bir saat sterilize edilirken, bu araştırmada kullanılan tüm kültür ortamları ve solüsyonların çoğu 121°C'de ve 15 pound/inç basınçta 15 dakika otoklavlandı (Prescott *et al.* 2002, Greenwood and Barer 2012). Sterilizasyona bağlı çapı 0,22 mm mikron olan ısıya duyarlı solüsyonlar için Millipore filtreler kullanılmıştır (Greenwood and Irving 2012).

3.2.4.1 Pepton suyu hazırlama (%0,1)

Pepton suyu üretmek için 1 g pepton su tozu 1000 mL damıtılmış su içinde çözüldü. Karıştırma işleminden sonra 9 mL %0,1 (ağırlık/hacim) pepton suyu ilave edildi ve şişelerin tümü vidalı kapaklarla kapatıldıktan sonra 121℃/15 psi'de 15 dakika otoklavlandı.

3.2.4.2 Kan agar

Agar bazlı insan kanı (%5) eklenerek yapıldı, ardından 4°C'de plaklara döküldü (Collee *et al.* 1996).

3.2.4.3 Mannitol tuz agarı

111 gram Mannitol Salt Agar'ı bir litre distile suya eklendi, besiyerini çözüldü ve ardından 121°C'de 15 dakika otoklavlandı.

3.2.4.4 Mueller-hinton agar

Mueller-Hinton, duyarlılık testi, disk difüzyonu yapmak için kullanılan bir besiyeridir. Agar gramlarının distile suda bir litre ilave edilmesi, ardından çözülmesi ve ardından 121°C'de 15 dakika otoklavlanmasıyla yapıldı.

3.2.4.5 Besin agarı

Toplam bakteri sayısını belirlemek için 28 gram ağırlığında besiyeri tozu, 1000 mL distile su içinde besleyici agar kullanıldı. Ortam, tozun çözülmesi, karıştırıcılı bir sıcak plaka kullanılarak tamamen eriyene kadar kaynatılması, bir otoklavda 121°C/15 psi'de 15 dakika sterilize edilmesi ve ardından bir su banyosunda 45°C'ye soğutulmasıyla hazırlandı (Collee *et al.* 1996).

3.2.5 VITEK 2 sistemi ile bakterilerin tanımlanması

Tanımlama ve duyarlılık testi için önceden belirlenmiş sayıda izolasyon seçin. VITEK ® 2 kimlik (ID) kartları kullanılarak tıbbi olarak gerekli bir dizi organizma kolayca ve güvenli bir şekilde tespit edilebilir. Mikroorganizma, Bobenchik *et al.* (2017) tarafından açıklanan otomatik sistem metodolojisine uygun olarak şeffaf plastik (polistiren) bir test tüpünde 3,0 mL steril salin içinde süspanse edildi.

Bakteri izolatlarının tanımlanması için VITEK 2 otomatik sistemi kullanılmış ve prosedüre sıkı sıkıya bağlı kalınmıştır (Bobenchik *et al.* 2017). Mikroorganizma, 12x75 mm'lik şeffaf plastik (polistiren) bir test tüpüne yerleştirildi ve 3,0 mL steril tuz (%0,45 ile %0,50 NaCI, pH 4.5 ile 7,0) içinde süspanse edildi. Vitek 2 sistemi, tamamen otomatik modül tabanlı bir kimlik yönetim sistemidir. 62 kimlik veya duyarlılık kartı, sürekli erişim test ekipmanına sığabilir. %0,45 tuz içinde standartlaştırılmış bir bakteri süspansiyonunun üretim kapasitesini artırmak için 62 kartlık artışlarla ek modüller mevcuttur. Üreticinin aralığından başlayarak, kartların aşılaması, bir McFarland 0,5 standardına karşılık gelen bir seviyede yapıldı.

Süspansiyon bilgileri, akıllı taşıyıcı kasete takıldıktan ve akıllı taşıyıcı tekneye yerleştirildikten sonra teknedeki ve kasetteki her bir bellek yongasında depolanır. 10 izolat için süspansiyon hazırlığından kart dolumuna kadar geçen süre 20 dakikadan azdır. Tanımlama ile aynı anda bir duyarlılık testi yapılacaksa, alternatif yuvalara %0,45 tuz içeren ek bir kör tüp konur. Süspansiyon yapılırken en fazla 12 izolattan oluşan gruplar kullanılır. Gram-pozitif bakteriler ID-GP kartı ile tanımlanırken, gram-negatif bakteriler VITEK 2 kullanıldığında ID-GN kartı ile tanımlanır. Kartlar, optik sistemden ve programın veri tabanından gelen okumalarla ilişkilendirilebilmesi için başlangıçta sistem yazılımına kaydedilmiş ve inkübasyon süresi boyunca 15 dakikalık aralıklarla barkod okuyucu kullanılarak veriler toplanmıştır. Son olarak, tanımlanamayan bakterinin adıyla birlikte resmi bir analiz yayınlanır (Bobenchik *et al.* 2014).

3.2.6 İzolatların bakımı

Jasson *et al.* (2009)'a göre izolatların bakımı yapılmıştır.

3.2.6.1 Kısa süreli depolama

İzolatlar birkaç hafta boyunca beyin kalp infüzyon ortamında, plakalar parafilm içinde 4℃'de tutuldu.

3.2.6.2 Orta süreli depolaması

İzolatlar birkaç ay bekletildi, eğimli besleyici agar 5-7 mL vidalı kapaklara yerleştirildi ve 4℃'de saklandı.

3.2.6.3 Uzun süreli depolama

Tek bir bakteri kültürü kolonisinin 37°C'de bir gün süreyle beyin kalp suyu içeren bir test tüpüne inoküle edilmesiyle, bakteriler canlılığını önemli ölçüde kaybetmeden %20'lik gliserol ortamında düşük sıcaklıklarda yıllarca tutulabilir. 8,5 mL hücre süspansiyonuna

%20 steril gliserol eklendi 1,5 mL tüplerin ağzı kapatılarak parafilm içinde -20°C'de saklanmak üzere depolandı.

3.2.7 Reaktifler ve çözücüler

3.2.7.1 Gram boyama solüsyonu

Gram boya BDH Company tarafından sağlandı. Bu solüsyon genellikle bakteri hücrelerinin hücre morfolojisini ve düzenini incelemek için kullanılır.

3.2.7.2 McFarland standart solüsyonu

McFarland standardı (0,5), standardizasyonda kullanılan bir bulanıklık solüsyonudur; bakteri süspansiyonu ile karşılaştırmada kullanılacak optik yoğunluğu belirlemiştir. McFarland (1,5×108) CFU/mL (75) içerir ve aşağıdaki gibi hazırlanır:

A solüsyonu

100 mL Distile suya, 1 gram baryum klorür ilave edildi.

B solüsyonu

100 mL distile su üzerine 1 cc sülfürik asit ilave edildi. 0,5 mL A solüsyonu, 99,5 mL B solüsyona ilave edilerek karanlık ortamda bekletildi.

3.2.8 Normal tuz solüsyonu

0,85 g NaCl'nin 90 mL distile su içinde çözülmesi ve hacmin distile su ile 100 mL'ye tamamlanmasıyla yapılmıştır.

3.2.9 Lizozim solüsyonu

10 mg lizozimin 1 mL distile su ile karıştırılması ve daha sonra nihai ürünün tek başına kullanım için alikotlar halinde dondurulmasıyla tedarikçi işyeri tarafından sağlanan talimatlara uygun olarak oluşturulmuştur. Bu solüsyon *S. aureus* hücre duvarlarını, onlara sertliklerini veren polimerik hücre bileşenlerini çözerek parçalamak içinkullanılmıştır (Roemhild *et al.* 2020).

3.2.10 Jel Elektroforez solüsyonu

A-Tris-borat EDTA tamponu (TBE)

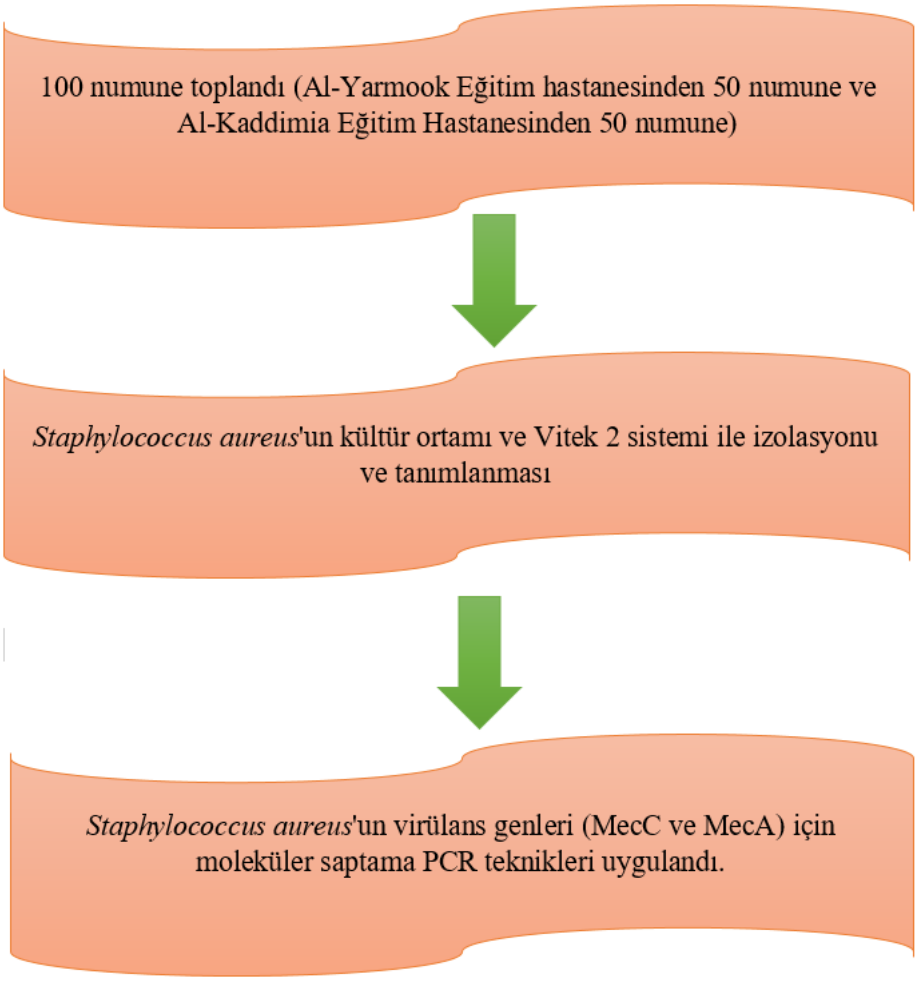
800 mL distile su, nihai ürünü oluşturmak için 0,089 M Tris-OH, 0,002 M Na_2-EDTA ve 0,089 M borik asit ile birleştirildi. pH 8'e ayarlandıktan sonra, kap 121°C'de 15 dakika otoklavlandı ve steril vidalı kapaklı bir kapta saklandı (Roemhild *et al.* 2020).

B-Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA-0,5 M)

80 mL EDTA damıtılmış su içinde çözüldü ve toplam hacim 100 ml'ye getirildi. Elektroforez için kullanılmadan önce pH 8'e ayarlandı ve 4°C'de tutuldu (Silva *et al.* 2021).

C-Ethidium bromür çözeltisi

0,05 g etidyum bromür 10 mL distile su ile birleştirerek bir stok çözelti (5 mg/mL) oluşturuldu ve koyu renkli bir şişede saklandı. Genellikle DNA'yı renklendirmek ve ultraviyole ışıkla görselleştirmek için kullanıldı (Smith ve Andam 2021) (Şekil 3.2).



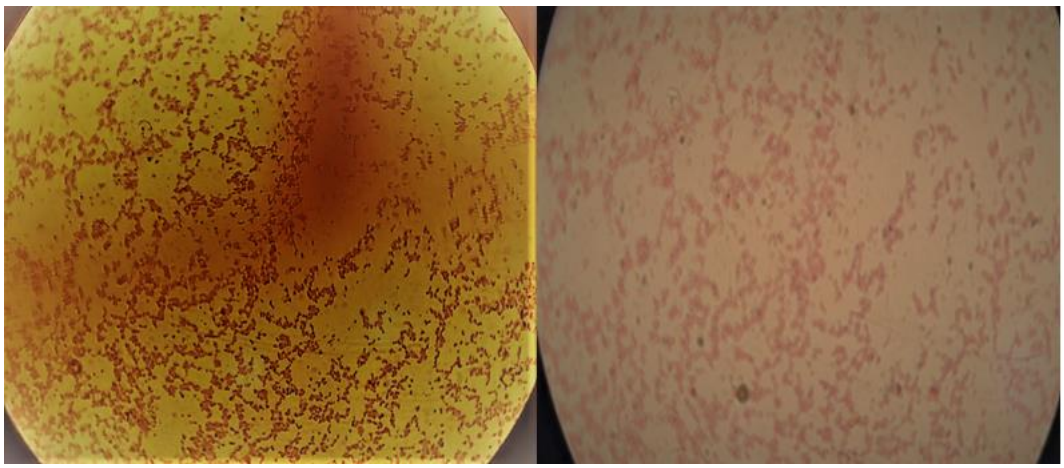
Şekil 3.2 Deneysel tasarım

4. BULGULAR

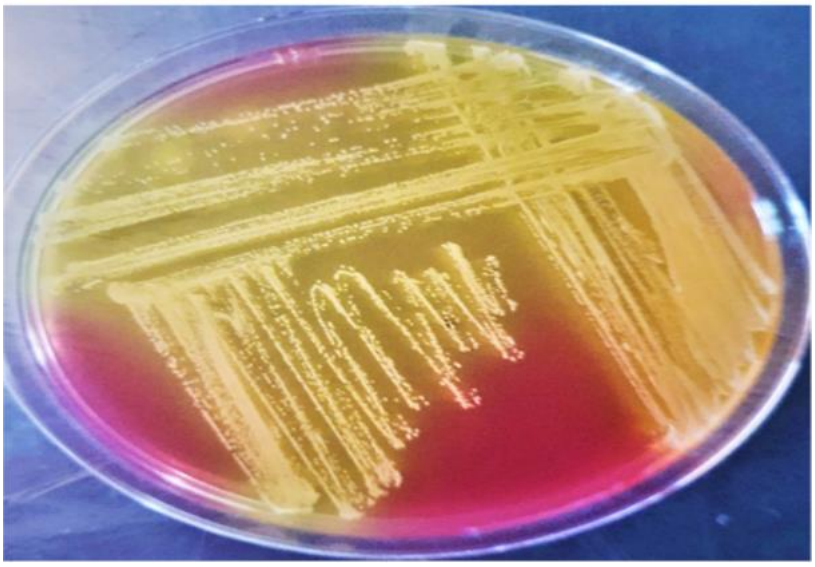
4.1 *Staphylococcus aureus*'un Tanımlanması

Al-Yarmook Eğitim Hastanesi'nin diş tedavisi bölümünden 50 örnek ve Al-Kaddimia Eğitim Hastanesi'nin diş tedavisi bölümünden 50 örnek dahil olmak üzere, Bağdat şehir hastanelerinin çeşitli bölümlerinde her iki cinsiyette diş enfeksiyonu olan hastalardan yüz örnek alındı.

Otuz iki örnek, kanlı agarda pozitif kültürler ve beta-hemolitik aktivite gösterdi; bu, izolatları çevreleyen temiz bir bölgeyi gösterir. Gram-pozitif mikroskop altında belirlendi Şekil 4.1 çoğunlukla şüpheli izolatlara göre kümelenmiş bir kok şekli ile mannitol fermente edildi ve mannitol tuzlu agar üzerinde asit üreterek ona sarı bir renk verdi (Şekil 4.2).



Şekil 4.1 Gram boyama yapılan *Staphylococcus aureus* örneklerinin mikroskop görüntüsü



Şekil 4.2 Mannitol tuzlu agarda (MSA) *Staphylococcus aureus* kolonileri

MSA seçici ve diferansiyel bir ortamdır. Mannitol salt agar, besiyerinin *Staphylococcus* cinsi organizmalar için seçici üremeye sahip olmasına izin veren yüksek konsantrasyonda tuz, %7,5 sodyum klorür konsantrasyonu içerir (Weernink *et al.* 1995). *Staphylococcus* organizmaları, MSA'da iyi büyümelerine izin veren yüksek salin seviyelerini tolere edebilir. Diğer cinslerden gelen organizmalar da MSA'da büyüyebilir, ancak tipik olarak çok zayıf gelişirler (Weernink *et al.* 1995). Mannitol tuzlu agar ayrıca fenol kırmızısı, bir pH göstergesi ve şeker manitol içerir (Wertheim *et al.* 2005). Bir organizma mannitol fermente edebilirse, asidik bir yan ürün oluşur ve agar tarafından emilen fenol kırmızısının sarıya dönüşmesine neden olur (Vonberg *et al.* 2006). *Staphylococcus aureus* dahil olmak üzere patojenik stafilokokların çoğu mannitol fermente edebilir. Öte yandan, patojenik olmayan stafilokokların çoğu, mannitol'ü fermente edemez. Aşılamadan sonra, MSA plakaları 37°C'de 16 ile 24 saat süreyle inkübe edildi. Kalite kontrolü için, inkübasyon prosedürü boyunca bir sterilite doğrulama plakası dahil edildi. 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra sterilite doğrulama plakası negatif kaldı (üreme yok). 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra MSA plakasındaki koloniler sarıya döndü.

Kanın pıhtılaşmasına neden olan koagülaz ve onları *Streptococcus* türlerinden ayıran katalaz enzimlerini ürettiler. Koagülazın varlığı, *S. aureus*'u başka bir bakteri olan Staphylococcus spp.'den ayırır. Böylece koagülaz üretimi olan tüpler kabul edilir. Ek olarak, yirmi iki örnek, şüpheli izolatların tür düzeyinde hızlı bir şekilde tanımlanmasına

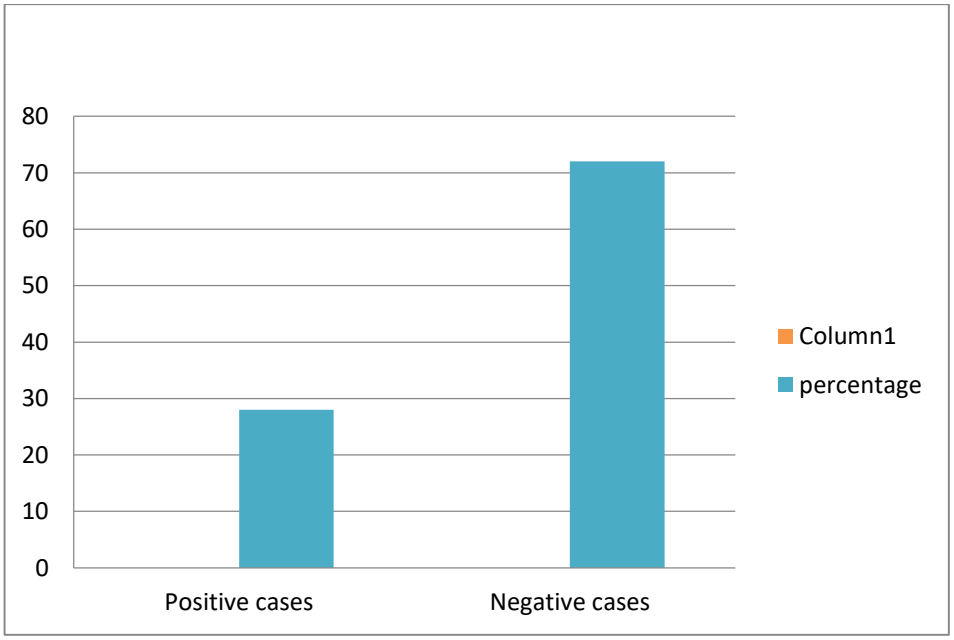
olanak tanıyan ve izolatların antibiyotik duyarlılık paternlerini veri (kitler) olarak sağlanan spesifik antibiyotiklere karşı değerlendirebilme becerisine sahip bir sistem olan VITEK 2 kullanılarak gerçekleştirilen doğrulama incelemelerine tabi tutulmuştur (Al-Akwa *et al.* 2020).

4.2 *Staphylococcus aureus*'un Prevalansı

Örnekler, Bağdat şehir hastanelerinin çeşitli bölümlerinde her iki cinsiyette diş enfeksiyonu geçiren hastalardan toplandı ve kültürel teknikler ve rutin yöntemler kullanılarak incelendi. Sonuçlar, yirmi sekizinin (örneklerin %28'i) diş enfeksiyonu için pozitif sonuçlara sahipken, 72'sinin (örneklerin %72'si) negatif sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir (Çizelge 4.1) (Şekil 4.3).

Çizelge 4.1 Pozitif ve negatif örneklerin yüzdesi

Kültür Sonuçları	Sayı	%
(+)	28	%28
(-)	72	%72
Toplam	100	100



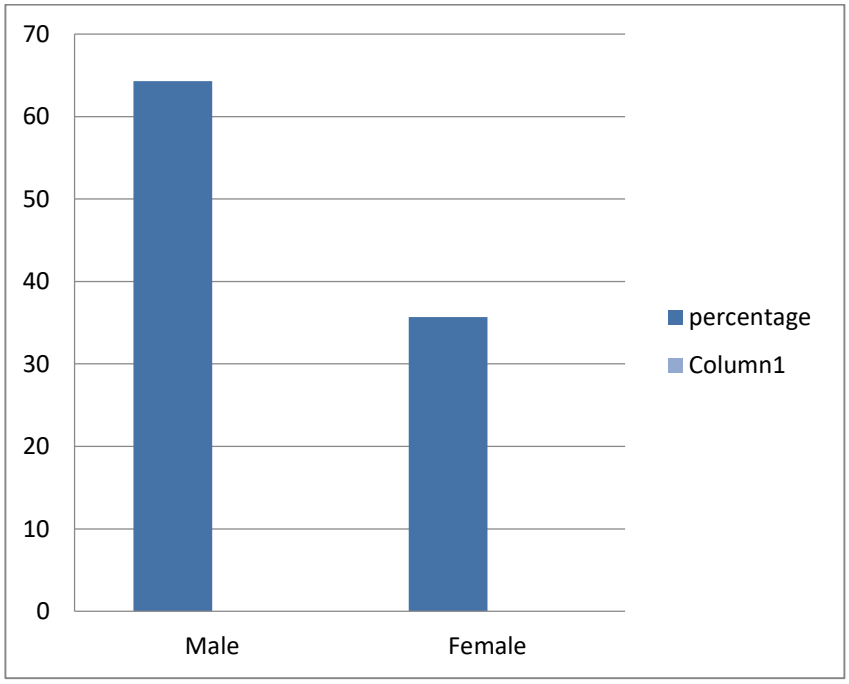
Şekil 4.3 Pozitif ve negatif örneklerin yüzdesi

4.3 Erkeklerde ve Kadınlarda *Staphylococcus aureus*'un Prevalansı

Sonuçlar erkeklerde *Staphylococcus aureus* enfeksiyon yüzdesinin %64,3 (18), kadınlarda *Staphylococcus aureus* enfeksiyon yüzdesinin %35,7 (10) olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.2) (Şekil 4.4).

Çizelge 4.2 Cinsiyete göre örneklem yüzdesi

Cinsiyet	Sayı	%
Erkek	18	%64,3
Kadın	10	%35,7
Toplam	28	100%



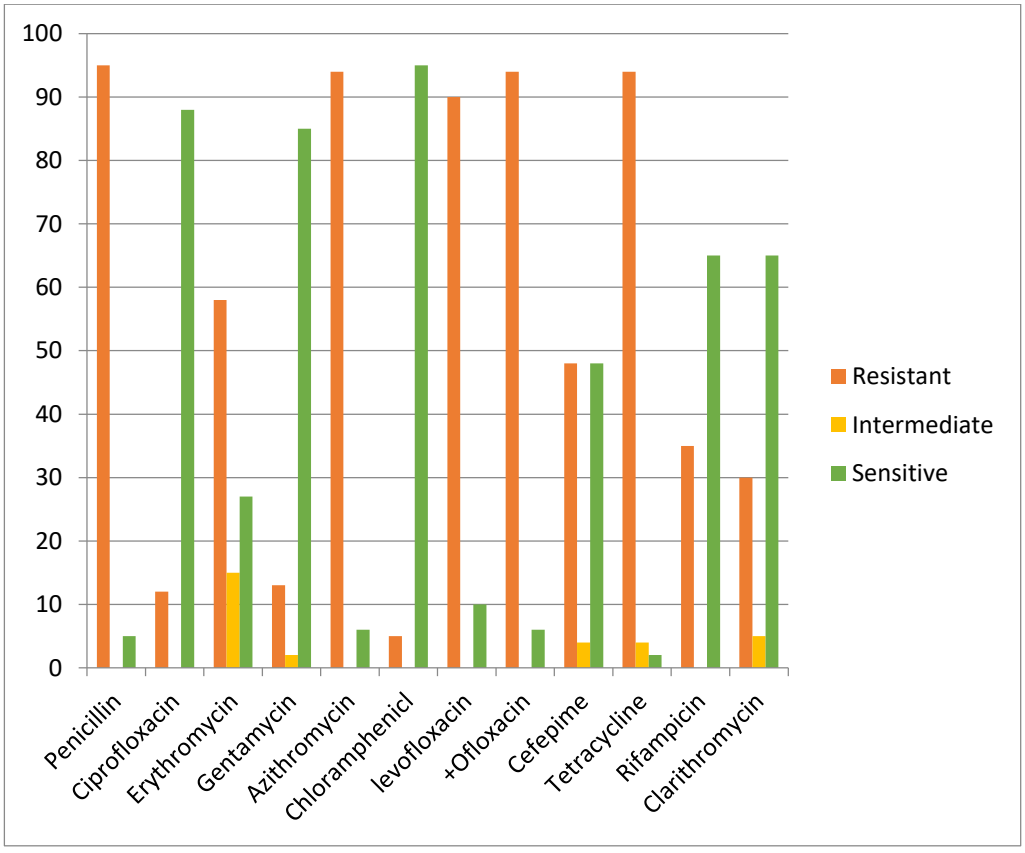
Şekil 4.4 Cinsiyete göre örneklem yüzdesi

4.4 Antibiyotiklere Karşı Bakteriyel Duyarlılık

Staphylococcus aureus izolatlarının 12 tip antibiyotiğe duyarlılığı saptandı. Bu sonuçlar Çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3 Antimikrobiyaller için duyarlılık ve direnç yüzdesi

Antibiyotik adı	Dirençli	Orta	Hassas
Penisilin	95	0	5
Siprofloksasin	12	0	88
Eritromisin	58	15	27
Gentamisin	13	2	85
Azitromisin	94	0	6
Kloramfenik	5	0	95
Levofloksasin	90	0	10
Ofloksasin	94	0	6
Sefepim	48	4	48
Tetrasiklin	94	4	2
Rifampisin	35	0	65
Klaritromisin	30	5	65



Şekil 4.5 Cinsiyete göre antimikrobiyallere duyarlılık ve direnç yüzdesi

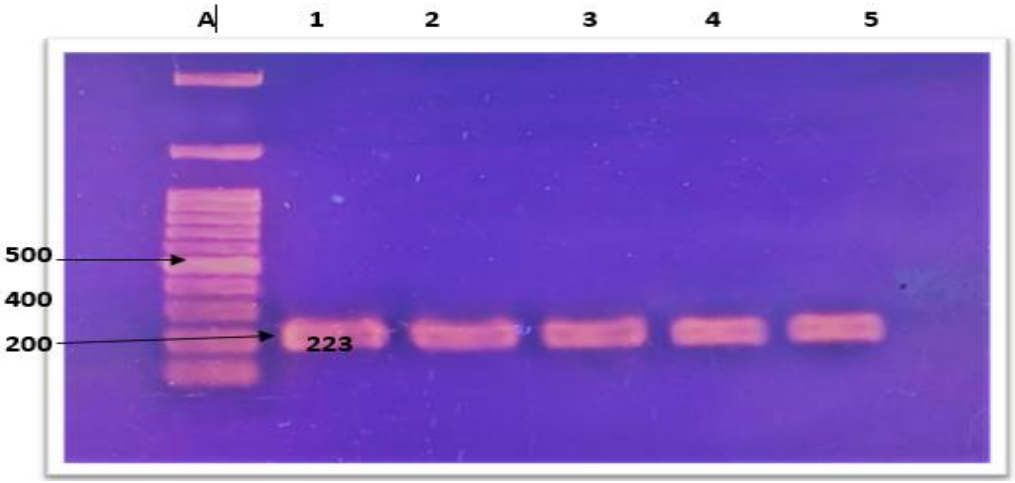
4.5 *Staphylococcus aureus*'a Özgü Genin Moleküler Tanımlaması

4.5.1 *Staphylococcus aureus*'ta virülans genlerinin yaygınlığı

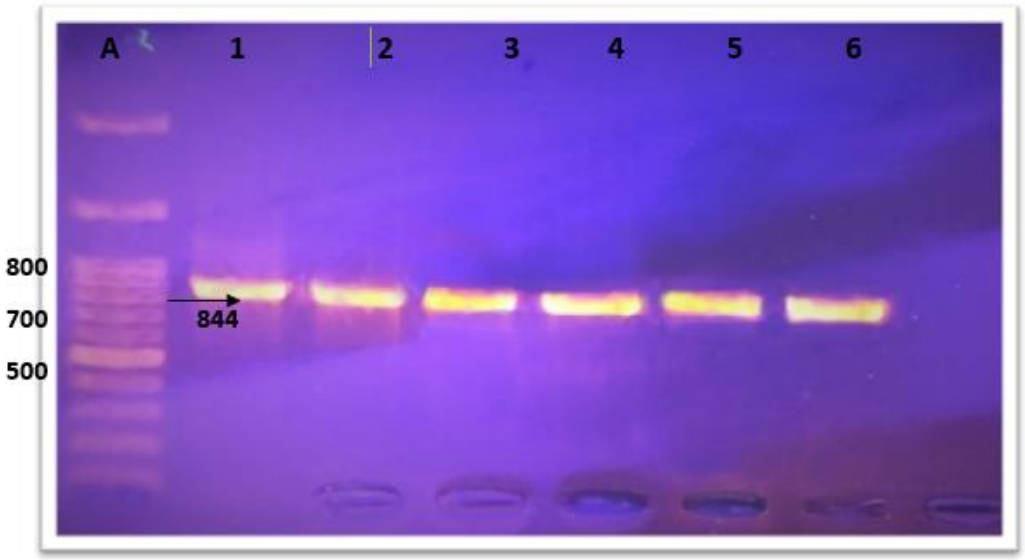
Çalışma, virülans ile ilişkili iki geni araştırdı. Morfolojik özellikler, biyokimyasal testler ve VITEK 2 ile *S. aureus* olarak tanımlanan 22 izolatta MecA ve MecC genleri incelendi. 16/28 izolatta MecA geni, 10/28 izolatta MecC saptandı.

4.5.2 MecA ve MecC genlerinin PCR ile tespiti

PCR, MRSA'nın tespiti için kullanılır, duyarlılık testi büyük ölçüde deneysel koşullara bağlıdır ve doğru bir duyarlılık profili elde etmek için genellikle birden fazla yöntemin uygulanması gerekir. MecA ve MecC genlerini belirlemede kullanılan PCR testinin sonuçlarına göre MRSA için tanısal olduğu düşünülen bu genler, primer tasarım yazılımı kullanılarak oluşturulmuş ve primerler, genleri kodlarken 223 pb ve 844 pb'de amplifiye olmaktadır. Metisiline dirençli bir ürün olan PCR, metodolojide tanımlanan primerler kullanılarak MecA ve MecC genlerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Şekil 4.6 ve Şekil 4.7, sırasıyla *S. aureus* izolatlarında MecA (16/28) ve MecC (10/28) için pozitif izolatlar (n=28) üzerinde PCR testinin sonuçlarını göstermektedir.



Şekil 4.6 Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ta MecA geninin PCR ile tespiti



Şekil 4.7 Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ta MecC geninin PCR ile tespiti

5. TARTIŞMA

Staphylococcus aureus, önemli bir fırsatçı patojen olarak işlev gören aerobik Gram-pozitif bir koktur. *S. aureus* cilt, oral, solunum ve gastrointestinal sistemlerde asemptomatik kolonizasyon ile insan vücudunda doğal olarak bol miktarda bulunur (Faden 2019). İnsan vücudunda diş enfeksiyonu ve sistemik enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir (Das *et al.* 2019).

296 kültürlü irin ve diş enfeksiyonlarından sürüntüler alınan bir çalışmada, 217 kültürde sonuç (%73,3) pozitif bulunmuştur. Gram-pozitif patojenlerin yüzdesi ise %67,4 olarak tespit edilmiştir. *Staphylococcus aureus* prevalansı %43,1'dir (Das *et al.* 2019).

Çalışmada kullanılan subgingival (periodontal cepler) örnekleri alınarak *S. aureus* için polimeraz zincir reaksiyonu (moleküler yöntemler) kullanılarak analizleri yapılmıştır. Test edilen tüm numunelerde *S. aureus y*üzdesi %18'inde tespit edilmiştir. Gruplar arasında epidemiyolojik olarak doğrulanmış belirgin bir fark yoktur. Bu nedenle *S. aureus* ağız boşluğunda bulunur ve periodontal hastalıklara katılmayan flora olarak düşünülmelidir. Dil yüzeyleri ve dişeti altı dokusu MRSA için uygun bir ortamdır (Donkor and Kotey 2020).

Bangladeş, Mymensingh'de yapılan bir çalışmada, *Staphylococcus aureus* diş hastalıklarına neden olan fırsatçı bir bakteri olarak tespit edilmiştir. *Staphylococcus aureus* birçok antimikrobiyal türüne duyarlılığı günlük olarak azaltır ve zamanla antibiyotiklere direnç kazanır. 64 diş enfeksiyonu örneğinin 40'ında (%62,5) *S. aureus* pozitif bulunmuştur. Diş hastalıklarından izole edilen *Staphylococcus aureus* yüksek oranda en az bir gen veya daha fazla metisiline dirençli olarak belirlenmiştir (Azmi *et al.* 2020).

Ağız boşluğu, antibiyotik direncine sahip bir floraya sahiptir. Bakteriler, ağız boşluğunda biyofilmler oluşturarak antimikrobiyal dirençli genetik elementlerin (yatay olarak) alınmasını kolaylaştırır. Yeni çalışmalar, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un

yüksek bir yüzdesinin ağız boşluğundan geldiğini göstermiştir. Antibiyotik profilaksisinin yaygın kullanımı, risk altındaki dental prosedür adayları arasında ağızda MRSA oluşumunu artırabilir (Kearney *et al.* 2020).

Glasgow, İskoçya'da yapılan bir araştırma, *Staphylococcus aureus'*un ağız boşluğundan izole edildiğini buldu. modern laboratuvar teknikleri ile incelenen örneklerde izole edilen *Staphylococcus aureus* yüzdesi (1,986) (%18), metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (1,782) (%90), metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* prevalansı ise 204 (%10) bulunmuştur. En çok izole edilen MSSA izolatları ağız ve dil çalkalama suyunda bulundu. *Staphylococcus aureus* perioral bölgede ve çevresindeki dokularda sık görülen bir izolattır. Vücut dokularındaki *S. aureus*'un ana kaynağı ağız boşluğu ve ağzın çevresindeki dokulardır (O'Connor *et al.* 2018).

Malezya'da yapılan bir çalışmada, toplanan 140 oral örnek kültüre alınmış, analiz edilmiş ve modern tekniklerle incelenmiştir ve ağızda *S. aureus* insidansının %40 olduğunu belirlenmiştir (Vieira *et al.* 2019).

Çalışma, oral çalkalama sıvıları ve burun sürüntüleri kullanılarak MRSA ve MSSA için incelenen hastaları içermektedir. Hastanın ağzında (%24), hava örneğinde (%16), yüzey örneğinde (%7,9) MSSA tespit edildi. Aynı zamanda hastalarda (%6,4), hava örneklerinde (%2,5) ve yüzey örneklerinde (%2,2) MRSA tespit edildi. Ağız boşluğu, *Staphylococcus aureus* için belirgin bir nozokomiyal taşıyıcı olarak kabul edilir (Khairalla *et al.* 2017).

Staphylococcus aureus, ağız sakinlerini (ağız boşluğu, periodontal cepler ve subgingival) temsil eden ağız, cilt ve burun deliklerinin yakınındaki kommensallerdir. *Staphylococcus aureus* yüzdesinin geri kazanımı subgingival bölgelerden (%0-12,9) yapılmıştır, *Staphylococcus aureus* ile periodontal ceplerin iyileşmesi uzun zaman almaktadır (Loberto *et al.* 2004).

Diş çürüğü, diş çürümesine neden olan yaygın bir hastalıktır. 95 tükürük örneğinin incelenmesi sonucunda 65 örnekte bakteri tespit edilmiştir. *Staphylococcus epidermidis* diş çürüğü olmayan çocuklarda en yaygın olarak görülmüştür (Martínez-Ruíz *et al.* 2014).

Mısır'da yapılan bir çalışmada, diş kliniklerinde MRSA hakkında sınırlı veri bulunmaktadır (ağız örneklerinden 1300 örnek). Diş hekimlerinde, hemşirelerde ve hastalarda elin MRSA ile kontaminasyon oranı sırasıyla %5, %6,6 ve %9,8 idi. Hastalarda, diş hekimlerinde ve hemşirelerde nazal kavitenin MRSA ile kontaminasyon oranları %9,7, %6,7 ve %11,1 idi. Ortamdaki MRSA izolatlarının yüzdesi (%1,3) idi. Güçlü biyofilm oluşturan örnekler %23,5 iken, MRSA örneklerinde orta derecede biyofilm oluşturan örnekler %29,4 idi. MRSA %70,6 oranında çoklu dirençliydi (Hema *et al.* 2017).

Diş hastalıklarını tedavi etmek için yaygın antimikrobiyallerin kullanımı, *Staphylococcus* spp.'ye karşı direnci arttırır. Doğrudan periodontal cepten toplanan 88 kronik periodontitis hastası, oral enfeksiyonu saptamaya yardımcı olacaktır. *Staphylococcus aureus* yüzdesi periodontal cepte %37,50 ve ağız boşluğunda %61,36 idi, bu da *Staphylococcus aureus*'un ağız boşluğundaki dağılımının periodontal cepten daha fazla olduğu anlamına gelir (Petti and Polimeni 2011).

Hastalığa maruz kalan 600 yüz öğrenciden örnek alınmıştır. Bunlardan 81'i diş hekimliği öğrencisi olmayıp alınan örnekler polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak MRSA'nın saptanmasına tabi tutulmuştur. MRSA, dişhekimliği öğrencilerinde (%20) yüksek bir oluşum gösterirken, dişhekimi olmayan öğrencilerde MRSA prevalansı daha düşük (%6,1) tespit edilmiştir. Ayrıca, öğrencilerin cep telefonlarında MRSA yaygınlığı %8 olmuştur (Nikmanesh *et al.* 2022).

Yapılan başka bir çalışmada, 400 diş hekimliği öğrencisi ikili gruplara, 200 lisans ve 200 yüksek lisans öğrencisine ayrıldı, ardından burun boşluğunda MRSA tespiti için örnekler alındı. Daha sonra tüm örnekler kültür edilerek Gram boya ile boyandı ve koagülaz testine tabi tutuldu. MRSA prevalansı lisans öğrencilerinde 25/200 (%12,50) ve lisansüstü öğrencilerinde 49/200 (%24,50) olarak tespit edildi. MRSA lisansüstü öğrencilerini lisans

öğrencilerinden daha fazla kolonize etti. Bu durum, çok sayıda hastaya uzun ve doğrudan maruz kalma nedeniyle ve lisans öğrencilerine kıyasla daha fazla çalışma saati harcamış olmalarına bağlanabilir. Genel olarak dişhekimliği fakültesinde MRSA oranı dağılımı (%18,5) olmuştur (Sangvik *et al.* 2011).

MRSA son yıllarda diş enfeksiyonlarında yüksek tehlike oluşturmaktadır. Diş hekimliğinde, MRSA enfeksiyonunun çevrede var olması nedeniyle yüksek oranda diş enfeksiyonuna sebep olduğunu bildirmektedir. MRSA cerrahi müdahaleler yoluyla bulaşabilir. MRSA, cerrahi ünitelerde, diş bakım ünitesinde, durumu kötü olan bireylerin ağızlarında tespit edilir (Gahamanyi *et al.* 2017).

ABD'de MRSA enfeksiyonuna bağlı olarak 94,370 enfeksiyon ve 18,650 ölüm meydana gelmiştir. MRSA enfeksiyonu, sağlık merkezlerine maruz kalan ve bu merkezlerde çalışan kişilerle ilişkilendirilmiştir. MRSA, öncelikle yaşamı tehdit etmeyen ancak bazen daha ciddi ve invaziv enfeksiyonlara neden olan cilt enfeksiyonlarına neden olan toplum temelli bir patojen olarak ortaya çıkmıştır (Sangvik *et al.* 2011).

S. aureus prevalansı %5,6-%77,8 oranlarında değişiklik göstermiştir. Orta Doğu'da 1999-2020 yılları arasında *Staphylococcus aureus* prevalansı %40,9, MRSA prevalansı ise %18,6 olarak tespit edilmiştir (Ali and Najm 2021).

Yapılan araştırmalarda, *Staphylococcus aureus* salgını, hijyen standartları, yaygın uygulamalar, kişisel hijyen, virülans düzeyi, virülans genlerinin sayısı, sosyoekonomik durum, cinsiyet, yaş ve halk sağlığı eğitimi, yiyecek ve içeceklerin kontaminasyonu gibi çeşitli faktörlere ve nedenlere bağlanabilir.

Ayrıca mevsim, ortam sıcaklığı, denemelerde kullanılan konukçu türü, denemenin geçmişi (antibiyotik direnci yüzdesi on yıllar boyunca farklıydı, nerede 40'lı yıllarda antibiyotik direnci ile ilgili çalışmalar çok azdı, 20'li yıllarda her yerde mevcuttu), nem ve psikolojik durum, bağışıklık durumunun azalması ve tesadüfi durum nedeniyle hastalıkların yayılmasında önemli ve büyük bir role sahiptir.

Staphylococcus aureus enfeksiyon oranı, yaş, sigara kullanımı ve erkek cinsiyete bağlı çeşitli faktörlere bağlı olarak, kadınlara kıyasla daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. *Staphylococcus aureus* prevalansı yaş arttıkça azalmaktadır. Yüksek prevalans 30-44 yaş aralığında görülmektedir (Kika *et al.* 2020).

Sollid *et al.* (2014) tarafından yapılan çalışmada, incelenen örneklerde *Staphylococcus aureus* bakterisi erkeklerde %63,3 kadınlarda ise %36,7 olarak tespit edilmiştir. Sangvik *et al.* (2011) tarafından yapılan çalışmada ise erkeklerde (%2,5) kadınlardan (%2,4) daha yüksek bir oranda bulunmuştur. Klinik örneklerde en yüksek *S. aureus* oranı aynı yaştaki erkeklerde daha yüksek görülmüştür (Humphreys *et al.* 2015). Bunlara ek olarak Kika *et al.* (2020) tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarında *Staphylococcus aureus* erkeklerde %59,8, kadınlarda %40,2 olarak kaydedilmiştir. *Staphylococcus aureus* yaygın bir ağız hastalığıdır ve bunun görülme sıklığı taşıyıcılık cinsiyet, yerleşim yeri, yaş, vücut nişi ve etnik kökene göre değişir (Akanbi *et al.* 2017).

Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada MRSA, erkeklerde kadınlardan daha fazla ilişkili olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bazı araştırmalar, kadınların el hijyeni erkeklerden daha fazla önem vermesi erkeklerde ise bu önemin daha az olması ve yüksek enfeksiyon oranlarına ve daha yüksek kolonizasyona yatkınlığa yol açması gibi çeşitli nedenlerden dolayı daha kötü bir prognoza sahip olduğunu bulmuştur. Ayrıca östrojen, *S. aureus*'ta virülans faktörlerini etkilemektedir (Kitara *et al.* 2011). Bunlara ek olarak, genel olarak ağız hijyenine ve diş fırçalamaya dikkat edilmemesinin yanı sıra özellikle erkeklerde kişisel hijyene ilgisizliğin bir sonucu olarak şüphesiz erkeklerin kadınlardan daha fazla enfekte olmasına yol açmaktadır.

Duyarlılıkta kullanılan antibiyotikler Penisilin, Siprofloksasin, Eritromisin, Gentamisin, Azitromisin, Kloramfenikol, levofloksasin, Ofloksasin, Sefepim, Tetrasiklin, Rifampisin ve Klaritromisin'dir. Dirençli izolat sayısı sırasıyla 95, 12, 58, 13, 94, 5, 90, 94, 48, 91, 35 ve 30, orta aktivite gösteren izolat sayısı 10, 15, 20, 0, 0, 0, 4, 4, 0 ve 5, duyarlı izolatların sayısı ise 5, 88, 27, 85, 6, 95, 11, 6, 48, 2, 66 ve 65 olarak tespit edilmiştir.

En yüksek direnç yüzdesi Penisilin, Azitromisin, Ofloksasin ve Tetrasikline karşı bulunurken, daha düşük yüzde Kloramfenikol, Siprofloksasin ve Gentamisin'de tespit edilmiştir. Duyarlılık açısından dğerlendirdiğimizde Kloramfenikol ve Siprofloksasine karşı yüksek duyarlılık görülürken, Penisilin, Azitromisin, Ofloksasin ve Tetrasikline karşı daha düşük duyarlılık bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada, kültür yöntemleri ve biyokimyasal inceleme ile destekleyici lezyonlardan izole edilen *Staphylococcus aureus* oranı ve antimikrobiyal duyarlılığı belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık testi sonucunda Ampisilin (%75), Metisilin ve Siprofloksasin birlikte (%3,2), Ko-trimoksazol (%50) ve Gentamisin (%0) oranında bulunmuştur (Pengov and Ceru 2003).

İran'da İmam Humeyni Hastanesinde yapılan bir çalışmada, VITEK 2 ile antimikrobiyal duyarlılık testi yapmak için mukoz membran örnekleri alınarak hastanede yatan hastalarda yapılan çalışmada, eritromisin (%90,9), oksifloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol (%58,3), tetrasiklin (%0) ve rifampin (%0) ve MDR prevalansı %48,5 olarak tespit edilmiştir (Afzal *et al.* 2021).

Antibiyotik diskleri etrafındaki zon inhibisyonunun çapını tahmin etmek için duyarlılık testi için inekler ve koyunlardaki mastitis vakalarından doksan iki *Staphylococcus aureus* suşu örneği izole edildi. Çalışma, izole edilmiş *Staphylococcus aureus*'un penisilin (%65,2) ve kanamisine (%93,5) duyarlılık gösterdiğini bulmuştur (Kanjilal *et al.* 2018).

ABD ve Avustralya'da yapılan başka bir araştırmada, *Staphylococcus aureus*'un keratit ve konjonktivitten izole edilen örneklerinde antibiyotik duyarlılıkları incelenmiştir. Buna göre, tüm izolatlar Vankomisine %100, Gentamisin'e % 98, Kloramfenikol % 80 Siprofloksasin % 45, Seftazidim % 13, Azitromisine %10 duyarlı olarak bulunmuştur. Tüm Avustralya izolatları Oksasilin ve Siprofloksasin'e duyarlıdır. Konjonktivit vakalarında, Siprofloksasin'e Avustralya izolatlarının %75'i ABD izolatlarının ise %37'si duyarlı bulunmuştur (Matynia *et al.* 2005).

MRSA'nın neden olduğu enfeksiyon oranı son on yılda artmıştır. Yapılan bir çalışmada, *Staphylococcus aureus*'lu hastalarda 15 yıllık retrospektif gözlemseli incelenmiş ve Penisiline duyarlı *S. aureus* yıllık %6,1'e yükselmiş ancak MSSA oranlarında bir değişim gözlenmemiştir (Arenas *et al.* 2016).

Polonya'da yapılan çalışmada, *Staphylococcus aureus*'un duyarlılık sonuçlarında MRSA izolatların %13,5 olduğu, tüm MRSA izolatlarının ise Linezolide, Teikoplanine ve Vankomisine duyarlı olarak bulunmuştur. Ancak MRSA izolatlarının %21'i Penisiline %62,4'ü Tetrasikline dirençlidir (Kengne *et al.* 2019).

Kamerun'da yapılan çalışmada *Staphylococcus aureus'*un metisiline çoğunlukla dirençli olduğu bulunmuştur. *Staphylococcus aureus*'un antimikrobiyal duyarlılık testi Yaounde Merkez Hastanesinden alınarak uygulanmıştır. Bunun sonucunda, antibiyotik duyarlılık profillerinde tüm MRSA izolatlarında Sefoksitin %100, Kotrimoksazol %89, Linkomisin %70,3, Vankomisin %79, Tobramisin %72, Doksisiklin %68, Kanamisin %70 ve Eritromisin %55,7 olarak tespit edilmiştir. MRSA izolatları Rifampisine %82,6, MLSB'ye %17,4 ve KTG'ye %42,3 oranında duyarlılık göstermiştir (Munita and Arias 2016).

Antibiyotik direnci, çok fazla açıklama gerektiren karmaşık bir konudur. Mikroorganizmalarda antibiyotiklere karşı direnç, genetik materyalde genler nedeniyle elde edilebileceği gibi, aynı tipteki veya farklı tipteki mikroplardan da kazanılabilir. Bu nedenle, direnç yüzdesi, edinilen genlerin sayısına ve türüne, meydana gelen mutasyonlara ve bakteriyel organizmaları çevreleyen çevresel ve genetik çeşitliliğe bağlıdır. Çevre niceliksel ve niteliksel olarak virülans genleriyle ne kadar çeşitli olursa, sağlıkla ilgili kaygıların eksikliğine antibiyotiklere direnç seviyesinin ve yüzdesinin artmasına, ayrıca antibiyotiklerin gelişigüzel ve düzensiz ve doktor reçetesi olmadan veya tedavi sürecini tamamlamadan kullanılmasına yol açacaktır. Bu durum bakteriyel mutasyon oranının artmasını teşvik eden bir ortam yaratacak ve böylece antibiyotiklere direnç oranını arttıracaktır (Munita and Arias 2016). Yapılan araştırmalarda bu bakterilerde antibiyotik direnç yüzdesindeki farklılıkların nedenleri tartışılmalıdır. Bu, antibiyotiklerin gelişigüzel ve aşırı kullanılmasının bir sonucudur ve bu antibiyotiklere

dirençli suşların seçilmesine yol açmaktadır. Ayrıca, konjugasyon, transformasyon, çeşitli teşhis araçları ve hastanenin bu tür hastaları tedavi etme stratejisi yoluyla, bağırsaktaki diğer bakterilerden çoklu dirençli plazmidler elde etme şansı artar. Bunlara ek olarak coğrafya ve iklim gibi faktörler, sağlık sonuçlarındaki bölgesel farklılıklarla bağlantılı olabilir.

VITEK2 sistemi ve PCR ile saptanan 28 *Staphylococcus aureus*'ta izolatında MecA ve mecC genleri incelenmiştir. PCR sonuçları MecA %57,1 (16/28) oranında MecC geni ise %35,7 (10/28) olarak tespit edilmiştir. Köpek derisinden izole edilen Staphylococci spp izolatları MecA ve MecC genine sahip olarak gözlemlenmiştir. Buna ek olarak MecA geninin prevalansının %64,2 (149/232) bulunurken hiçbir izolatta MecC geni tanımlanmamıştır (Ibadin *et al.* 2017).

Yapılan başka bir çalışmada, stafilokoklar antimikrobiyal direnç ile ilişkilendirilmiştir. 91 *Staphylococcus aureus* örneği alınmıştır. Bunun sonucunda stafilokok prevalansı en yüksek yara (%28,8) örneklerinde bulunmuştur. Polimeraz zincir reaksiyonu ile, *Staphylococcus aureus*'taki MecA geninin yaralardan izole edilen yüzdesinin %38,0 olduğu ortaya konmuştur (McCormack *et al.* 2015). Ayrıca MecA gen dağılımı ile *Staphylococcus* izolatları arasında belirgin bir ilişki olmadığı da yapılan çalışmalarla açığa çıkmıştır (Xu *et al.* 2018).

İngiltere, Londra'da yapılan bir çalışmada, MRSA çoğunlukla antibiyotiklere karşı direnç genlerine sahip olarak belirlenmiştir. Alınan 572 numunenin en az bir antimikrobiyal maddeye direnç gösterdiği, yalnızca 34 izolatın tam duyarlı olduğu ve bunların MRSA'sında MecA geninin %11 oranında tespit edildiği ortaya çıkmıştır (Bastidas *et al.* 2019).

Staphylococcus aureus burun bölgesinde %20-30 oranında doğal flora olarak tespit edilmiştir. Deri ve mukozal bariyerler hasar görürse, *Staphylococcus aureus* artarak ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Nazal bölgede MRSA taşıyıcıları arttığında, taşıyıcı olmayan bireylere göre enfeksiyon riski artar, bu da hastanede uzun süre kalmaya ve MRSA taşıyıcılığının artmasına neden olur. Tıp öğrencilerinde MRSA yüzdesi %45,9,

MRSA’daki MecA oranı ise polimeraz zincir reaksiyonu ile %6,1 olarak tespit edilmiştir (Dhungel *et al.* 2021).

Nepal'de yapılan bir araştırmada, kalp hastalığı olan hastalarda *Staphylococcus aureus*'ta MecA'yı saptamak için nozokomiyal enfeksiyon vakalarından metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izole edilmiştir ve *Staphylococcus aureus*'ta MecA genlerinin prevalansı %27,1 olarak bulunmuştur. Tüm izolatlar Penisilin, Eritromisine ve Gentamisine %94,9, Sefoksitine %87,2 oranında direnç göstermiştir. Ancak MRSA'ya karşı direnç tespit edilmemiştir. Ayrıca *Staphylococcus aureus*'un %82,1'i MecA'ya sahiptir (Obaidat *et al.* 2018).

Ürdün’de küçükbaş hayvanlar üzerinde yapılan çalışmada; keçi, koyun ve sığır sütünden izole edilen MRSA'da MecA ve MecC genlerinin oluşum oranlarını araştırılmıştır. Hiçbir izolatta MecC geni bulunmazken (%0) MecA prevalansı %26 oranında bulunmuştur. MecA geninin yaygınlık oranı ise sırasıyla sığırda %31,8, koyunda %29,8 ve keçide %11,5 olarak tespit edilmiştir. MecA içeren tüm MRSA izolatları bir veya daha fazla antibiyotiğe direnç göstermiştir (Ahrabi *et al.* 2019).

İran Tebriz'de yapılan bir çalışmada, erkek ve kız öğrencilerden burun sürüntülerinden MRSA toplanmıştır. Çalışmada 125 örnekte PCR kullanılarak MecA prevalansının %15 olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada, 140 örnekte *Staphylococcus aureus* oranı %66,4, MSSA oranı %33,6, MecA geni %60 olarak tespit edilmiştir. MecA geninin varlığı, MRSA izolatlarının saptanmasının bir göstergesidir (Mahesh *et al.* 2022). Hindistan'da yapılan çalışmada MRSA'nın klinik vakalara neden olduğunu bulunmuştur. MRSA, yüksek oranda MecA'ya sahiptir (Chavadi *et al.* 2018). MRSA izolatları üzerinde yapılan çalışmada MecA geni oranının %99,7 olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık 6 MSSA izolatında MecA geni %99,8 oranında saptanmıştır (Mendes *et al.* 2016).

Ayrıca, çeşitli çalışmalarda bu suşların yaygınlık yüzdelerini etkileyen çeşitli teşhis prosedürleri kullanılmıştır. Ayrıca, Irak vilayetleri arasındaki sonuçlardaki tutarsızlık, farklı çalışma düzenleriyle ilgili olabilir. MRSA prevalansı hastaneden hastaneye ve ülkeden ülkeye değişir, ancak dünya çapında net bir artış vardır. İran’da %70,8 oranında

(Goudarzi *et al.* 2019), Tebriz ve Kerman'da oranları sırasıyla %40,8 ve %57,1 (Ahmadishoar *et al.* 2021), Kuveyt'te ise % 40,8 olarak bildirilmiştir (Mohanty *et al.* 2018, Machuca *et al.* 2022). Yapılan araştırmalara göre MRSA antibiyotik direnci nedeniyle daha riskli hale gelmiştir. Yüksek ve hızlı çoğalabilme özelliği nedeniyle MRSA daha çabuk yayılır ve ilaçlara karşı daha fazla direnç geliştirir (Smith ve Andam 2021).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Staphylococcus aureus, periodontal koşulların varlığı veya yokluğuna bakılmaksızın ağız ortamında bulunabileceğinden, periodontal hastalıkla ilişkili geçici floranın bir parçası olarak düşünülmelidir. Buna ek olarak, MRSA dil yüzeylerini ve subgingival bölgeleri tercih etmektedir. Ağız boşluğunda artan MRSA prevalansı, artan MRSA bulaşma potansiyeli göz önüne alındığında, göz ardı edilmemesi gereken önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Moleküler teknolojinin, *S. aureus*'u hem cins hem de tür seviyesinde %100 doğrulukla saptamada en hassas yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Bu bakterilerin izolatlarının çoğu MecA ve MecC genlerini içerir. Bu, *S. aureus*'un artan öldürücülüğünün, virülansının ve antibiyotik direncinin bir işaretidir. Buna bağlı olarak metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının ortaya çıkışı dünya çapında bir endişe kaynağıdır.

Elde edilen bu bilgiler doğrultusunda, özellikle MRSA taşıyıcılık çalışmaları yürüten araştırmacıların aynı anda oral ve nazal kolonizasyon taraması yapmaları, *Staphylococcus aureus*'un antibiyotik direnç genlerinin ve antibiyotik direncindeki artışın nedenlerinin belirlenmesi, hastanelerde önemli bir enfeksiyon kaynağı olması ve azaltılması gerekliliği nedeniyle, bu bakteriye sahip kişilerin tespit edilmesi için hastane ve sağlık merkezi personeli ile yatan hastaların düzenli olarak muayene edilmesi ve son olarak *Staphylococcus aureus*'u azaltmak için optimum sterilizatör ve dezenfektan kullanımının yaygınlaştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Afzal, M., Vijay, A. K., Stapleton, F. and Willcox, M. 2021. Antimicrobial susceptibility of Staphylococcus aureus from different ocular conditions. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 62(8): 403-403.

Ahmadishoar, S., Pour, N. K., Sadeghi, J., Nahaei, M. R. and Kheirkhah, B. 2021. Molecular epidemiology of clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus by multilocus sequence typing in northwestern (Tabriz) and southern (Kerman) of Iran: The emergence of MRSA ST4848-SCCmec III. Gene Reports, 24: 101212.

Ahrabi, S. Z., Rahbarnia, L., Dehnad, A., Naghili, B., Agdam, M. H. G. and Nazari, A. 2019. Incidence of oxacillin-susceptible mecA-positive Staphylococcus aureus (OS-MRSA) isolates and TSST-1 virulence factor among high school students in Tabriz, Northwest of Iran. Archives of Clinical Infectious Diseases, 14(4).

Aires De Sousa, M. and Lencastre, H. 2004. Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones. FEMS Immunology & Medical Microbiology, 40(2): 101-111.

Akanbi, O. E., Njom, H. A., Fri, J., Otigbu, A. C. and Clarke, A. M. 2017. Antimicrobial susceptibility of Staphylococcus aureus isolated from recreational waters and beach sand in Eastern Cape Province of South Africa. International Journal of Environmental Research and Public Health, 14(9): 1001.

Al-Akwa, A. A. Y., Zabara, A. Q. M. Q., Al-Shamahy, H. A., Al-Labani, M. A., Al-Ghaffari, K. M., Al-Mortada, A. M. and Al-Sharani, A. A. 2020. Prevalence of Staphylococcus aureus in dental infections and the occurrence of MRSA in isolates. Universal Journal of Pharmaceutical Research, 5: 23-27.

Ali, A. O. and Najm, M. 2021. The prevalence of Staphylococcus aureus isolated from skin and soft tissue infections and its antibiotic susceptibility patterns. AlQalam Journal of Medical and Applied Sciences, 4(2): 163-169.

Ali-Vehmas, T., Vikerpuur, M., Pyörälä, S. and Atroshi, F. 2001. Characterization of hemolytic activity of Staphylococcus aureus strains isolated from bovine mastitic milk. Microbiological Research, 155(4): 339-344.

Andriani, A. I., Madyawati, S. P. and Sabdoningrum, E. K. 2021. Non-specific bacterial profiles in reproductive tract of dairy cattle during artificial insemination. World's Veterinary Journal, 11(1): 110-114.

Arenas, N. E., Abril, D., Valencia, P., Khandige, S., Soto, C. Y. and Moreno, V. 2016. Antibiotic susceptibility of Escherichia coli and Staphylococcus aureus strains isolated in raw cow milk from the Sumapaz region, Colombia. International Journal of Infectious Diseases, 53: 72-73.

Argudín, M. Á., Mendoza, M. C. and Rodicio, M. R. 2010. Food poisoning and Staphylococcus aureus enterotoxins. Toxins, 2(7): 1751-1773.

Askarian, M., Zeinalzadeh, A., Japoni, A., Alborzi, A. and Memish, Z. A. 2009. Prevalence of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and its antibiotic susceptibility pattern in healthcare workers at Namazi Hospital, Shiraz, Iran. International Journal of Infectious Diseases, 13(5): e241-e247.

Azmi, A. H., Adnan, S. N. A. and Ab Malik, N. 2020. The prevalence of Staphylococcus aureus in the oral cavity of healthy adults in Malaysia. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 45: 183-189.

Bastidas, C. A., Villacrés-Granda, I., Navarrete, D., Monsalve, M., Coral-Almeida, M. and Cifuentes, S. G. 2019. Antibiotic susceptibility profile and prevalence of mec A and lukS-PV/lukF-PV genes in Staphylococcus aureus isolated from nasal and pharyngeal sources of medical students in Ecuador. Infection and Drug Resistance, 2553-2560.

Berger-Bächi, B. and McCallum, N. 2006. State of the knowledge of bacterial resistance. Injury, 37(2): 20-25.

Bhateja, P., Mathur, T., Pandya, M., Fatma, T. and Rattan, A. 2005. Detection of vancomycin resistant Staphylococcus aureus: A comparative study of three different phenotypic screening methods. Indian Journal of Medical Microbiology, 23(1): 52-55.

Bobenchik, A. M., Deak, E., Hindler, J. A., Charlton, C. L. and Humphries, R. M. 2015. Performance of Vitek 2 for antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae with Vitek 2 (2009 FDA) and 2014 CLSI breakpoints. Journal of Clinical Microbiology, 53(3): 816-823.

Bobenchik, A. M., Deak, E., Hindler, J. A., Charlton, C. L. and Humphries, R. M. 2017. Performance of Vitek 2 for antimicrobial susceptibility testing of Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, and Stenotrophomonas maltophilia with Vitek 2 (2009 FDA) and CLSI M100S 26th edition breakpoints. Journal of Clinical Microbiology, 55(2): 450-456.

Brown, D. F., Edwards, D. I., Hawkey, P. M., Morrison, D., Ridgway, G. L., Towner, K. J. and Wren, M. W. 2005. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 56(6): 1000-1018.

Brown, D. F., Edwards, D. I., Hawkey, P. M., Morrison, D., Ridgway, G. L., Towner, K. J. and Wren, M. W. 2005. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 56(6): 1000-1018.

Brown, P. D. and Ngeno, C. 2007. Antimicrobial resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus from hospital and community sources in southern Jamaica. International Journal of Infectious Diseases, 11(3): 220-225.

Chambers, H. F. and DeLeo, F. R. 2009. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. Nature Reviews Microbiology, 7(9): 629-641.

Chavadi, M., Narasanna, R., Chavan, A. and Oli, A. K. 2018. Prevalence of methicillin resistant and virulence determinants in clinical isolates of. The Open Infectious Diseases Journal, 10(1).

Cheesbrough, M. 2005. District laboratory practice in tropical countries. Cambridge University Press, 5(1): 9-17.

Cheung, G. Y., Bae, J. S. and Otto, M. 2021. Pathogenicity and virulence of Staphylococcus aureus. Virulence, 12(1): 547-569.

Clauditz, A., Resch, A., Wieland, K. P., Peschel, A. and Götz, F. 2006. Staphyloxanthin plays a role in the fitness of Staphylococcus aureus and its ability to cope with oxidative stress. Infection and Immunity, 74(8): 4950-4953.

Collee, J. G., Mackie, T. J. and McCartney, J. E. 1996. Mackie & McCartney practical medical microbiology. Harcourt Health Sciences, 2: 1-11.

Das, M., Sabuj, A. A. M., Haque, Z. F., Barua, N., Pondit, A., Mahmud, M. M. and Saha, S. 2019. Characterization of Staphylococcus aureus isolated from human dental infection. African Journal of Microbiology Research, 13(14): 273-278.

Dhungel, S., Rijal, K. R., Yadav, B., Dhungel, B., Adhikari, N., Shrestha, U. T. and Ghimire, P. 2021. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Prevalence, antimicrobial susceptibility pattern, and detection of mec A gene among cardiac patients from a Tertiary Care Heart Center in Kathmandu, Nepal. Infectious Diseases: Research and Treatment, 14: 117-186.

Donkor, E. S. and Kotey, F. C. 2020. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in the oral cavity: Implications for antibiotic prophylaxis and surveillance. Infectious Diseases: Research and Treatment, 13: 11-17.

Dulczak, S. and Kirk, J. 2005. Overview of the evaluation, diagnosis, and management of urinary tract infections in infants and children. Urologic Nursing, 25(3): 185-91.

El-Huneidi, W., Bdour, S. and Mahasneh, A. 2006. Detection of enterotoxin genes seg, seh, sei, and sej and of a novel aroA genotype in Jordanian clinical isolates of Staphylococcus aureus. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 56(2): 127-132.

Faden, A. 2019. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) screening of hospital dental clinic surfaces. Saudi Journal of Biological Sciences, 26(7): 1795-1798.

Ferrara, A. M. 2007. Treatment of hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. International Journal of Antimicrobial Agents, 30(1): 19-24.

Foster, T. 1996. Staphylococcus, medical microbiology. National Library of Medicine, 130-138.

Foster, T. J. 2002. Staphylococcus aureus. Molecular Medical Microbiology, 839-888.

Frank, D. N., Feazel, L. M., Bessesen, M. T., Price, C. S., Janoff, E. N. and Pace, N. R. 2010. The human nasal microbiota and Staphylococcus aureus carriage. PloS One, 5(5): e10598.

Gahamanyi, N., Bitariho, B. and Muhire, V. 2017. Prevalence of Staphylococcus aureus among clinical isolates and their responses to selected antibiotics at Centre

Hospitalier Universitaire de Kigali (CHUK). Journal of Microbiology & Experimentation, 5(4):158.

Gorwitz, R. J., Jernigan, D. B. and Jernigan, J. A. 2006. Strategies for clinical management of MRSA in the community; summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, 6(2): 19-21.

Goudarzi, M., Eslami, G., Rezaee, R., Heidary, M., Khoshnood, S. and Nia, R. S. 2019. Clonal dissemination of Staphylococcus aureus isolates causing nosocomial infections, Tehran, Iran. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 22(3): 238.

Gould, I. M. 2006. Costs of hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and its control. International Journal of Antimicrobial Agents, 28(5): 379-384.

Greenwood, D. and Barer, M. R. 2012. Microbiology and medicine. Medical Microbiology, 2.

Greenwood, D. and Irving, W. L. 2012. Antimicrobial agents. Churchill Livingstone, 54-68.

Grundmann, H., Aanensen, D. M., Van Den Wijngaard, C. C., Spratt, B. G., Harmsen, D., Friedrich, A. W. and European Staphylococcal Reference Laboratory Working Group. 2010. Geographic distribution of Staphylococcus aureus causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. PLoS Medicine, 7(1): e1000215.

Grundmann, H., Aires De-Sousa, M., Boyce, J. and Tiemersma, E. 2006. Emergence and resurgence of meticillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. The Lancet, 368(9538): 874-885.

Hema, N., Raj, N. S., Chaithanya, E. D., Chincholi, R., Iswariya, M. and Hema, K. N. 2017. Prevalence of nasal carriers of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among dental students: An in vivo study. Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP, 21(3): 356.

Humphreys, H., Fitzpatick, F. and Harvey, B. J. 2015. Gender differences in rates of carriage and bloodstream infection caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: are they real, do they matter and why?. Clinical Infectious Diseases, 61(11): 1708-1714.

Ibadin, E. E., Enabulele, I. O. and Muinah, F. 2017. Prevalence of mecA gene among staphylococci from clinical samples of a tertiary hospital in Benin City, Nigeria. African Health Sciences, 17(4): 1000-1010.

Jasson, V., Sampers, I., Botteldoorn, N., López-Gálvez, F., Baert, L., Denayer, S. and Uyttendaele, M. 2009. Characterization of Escherichia coli from raw poultry in Belgium and impact on the detection of Campylobacter jejuni using Bolton broth. International Journal of Food Microbiology, 135(3): 248-253.

Jevons, M. P. 1961. "Celbenin"-resistant staphylococci. British Medical Journal, 1(5219): 124.

Jongerius, I., von Köckritz-Blickwede, M., Horsburgh, M. J., Ruyken, M., Nizet, V. and Rooijakkers, S. H. 2012. Staphylococcus aureus virulence is enhanced by secreted factors that block innate immune defenses. Journal of Innate Immunity, 4(3): 301-311.

Kanjilal, S., Sater, M. R. A., Thayer, M., Lagoudas, G. K., Kim, S., Blainey, P. C. and Grad, Y. H. 2018. Trends in antibiotic susceptibility in Staphylococcus aureus in Boston, Massachusetts, from 2000 to 2014. Journal of Clinical Microbiology, 56(1): e01160-17.

Kawada-Matsuo, M., Le, M. N. T. and Komatsuzawa, H. 2021. Antibacterial peptides resistance in Staphylococcus aureus: Various mechanisms and the association with pathogenicity. Genes, 12(10): 1527.

Kayser, F. H., Bienz, K. A., Eckert, J. and Zinkernagel, R. M. 2005. Medical microbiology. National Library of Medicine, 229-233.

Kearney, A., Kinnevey, P., Shore, A., Earls, M., Poovelikunnel, T. T., Brennan, G. and Coleman, D. C. 2020. The oral cavity revealed as a significant reservoir of Staphylococcus aureus in an acute hospital by extensive patient, healthcare worker and environmental sampling. Journal of Hospital Infection, 105(3): 389-396.

Kengne, M., Fotsing, O., Ndomgue, T. and Nwobegahay, J. M. 2019. Antibiotic susceptibility patterns of Staphylococcus aureus strains isolated at the Yaounde Central Hospital, Cameroon: a retro prospective study. Pan African Medical Journal, 32(1).

Khairalla, A. S., Wasfi, R. and Ashour, H. M. 2017. Carriage frequency, phenotypic, and genotypic characteristics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated

from dental health-care personnel, patients, and environment. Scientific Reports, 7(1): 7390.

Kika, B., Abazaj, E., Petri, O. and Koraqi, A. 2020. Prevalence of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant S. aureus in adult hospitalized patients in "Mother Theresa" Hospital Center in Albania. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 8(1): 360-365.

Kirby, W. M. 1944. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. Science, 99(2579): 452-453.

Kitara, L. D., Anywar, A. D., Acullu, D., Odongo-Aginya, E., Aloyo, J. and Fendu, M. 2011. Antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus in suppurative lesions in Lacor Hospital, Uganda. African Health Sciences, 11: 34-39.

Kondo, S., Phokhaphan, P., Tongsima, S., Ngamphiw, C., Phornsiricharoenphant, W., Ruangchai, W. and Palittapongarnpim, P. 2022. Molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus genotype ST764-SCC mec type II in Thailand. Scientific Reports, 12(1): 2085.

Lakhundi, S. and Zhang, K. 2018. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution, and epidemiology. Clinical Microbiology Reviews, 31(4): e00020-18.

Lee, A. S., De Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A. and Harbarth, S. 2018. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Nature Reviews Disease Primers, 4(1): 1-23.

Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J. and Chambers, H. F. 2011. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clinical Infectious Diseases, 52(3): e18-e55.

Loberto, J. C. S., Martins, C. A., Santos, S. S., Cortelli, J. R. and Jorge, A. O. C. 2004. Staphylococcus spp. in the oral cavity and periodontal pockets of chronic periodontitis patients. Brazilian Journal of Microbiology, 35: 64-68.

Lowy, F. D. 2006. Staphylococcus aureus and streptococcus infections. New England Journal of Medicine, 339: 520-32.

Lowy, F. D. 2011. How staphylococcus adapts to its host. New England Journal of Medicine, 364(21): 1987-1990.

Machuca, J., Conejo, M. C., Pascual, Á. and Rodríguez-Martínez, J. M. 2022. Potential clinical significance of statins on methicillin resistance reversion in Staphylococcus aureus. Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica, 40(4), 214-215.

Mahesh, S., Kalyan, R., Gupta, P., Veram, S., Venkatesh, V. and Tripathi, P. 2022. MecA and ermA gene discrepancy from their phenotypic profile in Staphylococcus aureus isolates. Journal of Microbiology and Infectious Diseases, 12(1): 6-11.

Martínez-Ruíz, F. J., Carrillo-Espíndola, T. Y., Bustos-Martínez, J., Hamdan-Partida, A., Sánchez-Pérez, L. and Acosta-Gío, A. E. 2014. Higher prevalence of meticillin-resistant Staphylococcus aureus among dental students. Journal of Hospital Infection, 86(3): 216-218.

Matynia, B., Młodzinska, E. and Hryniewicz, W. 2005. Antimicrobial susceptibility patterns of Staphylococcus aureus in Poland obtained by the National Quality Assurance Programme. Clinical Microbiology and Infection, 11(5): 379-385.

McCormack, M. G., Smith, A. J., Akram, A. N., Jackson, M., Robertson, D. and Edwards, G. 2015. Staphylococcus aureus and the oral cavity: an overlooked source of carriage and infection?. American Journal of Infection Control, 43(1): 35-37.

McDonald, P., Mitchell, E., Johnson, H., Rossney, A., Humphreys, H., Glynn, G. and McDonnell, R. 2003. Epidemiology of MRSA: the North/South study of MRSA in Ireland 1999. Journal of Hospital Infection, 54(2): 130-134.

Melnick, J. L. and Adelberg, E. A. 2007. Review of medical microbiology. Enterobacteriaceae. McGraw-Hill, 186-196.

Mendes, R. E., Watters, A. A., Rhomberg, P. R., Farrell, D. J. and Jones, R. N. 2016. Performance of BD Max StaphSR for screening of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates among a contemporary and diverse collection from 146 institutions located in nine US Census regions: prevalence of mecA dropout mutants. Journal of Clinical Microbiology, 54(1): 204-207.

Miller, M. B., Weber, D. J., Goodrich, J. S., Popowitch, E. B., Poe, M. D., Nyugen, V. and Kotch, J. 2011. Prevalence and risk factor analysis for methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal colonization in children attending child care centers. Journal of Clinical Microbiology, 49(3): 1041-1047.

Mohanty, A., Mohapatra, K. and Pal, B. 2018. Isolation and identification of staphylococcus aureus from skin and soft tissue infection in sepsis cases, Odisha. Journal of Pure and Applied Microbiology, 12: 419-424.

Monecke, S., Coombs, G., Shore, A. C., Coleman, D. C., Akpaka, P., Borg, M. and Ehricht, R. 2011. A field guide to pandemic, epidemic and sporadic clones of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. PloS One, 6(4): e17936.

Munita, J. M. and Arias, C. A. 2016. Mechanisms of antibiotic resistance. Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens, 481-511.

Naureen, I., Saleem, A., Shaheen, K., Sadiq, M. A., Ahmed, M., Parveen, S. and Anwer, M. A. 2022. Pattern of drug resistance in isolates of Staphylococcus aureus from hospitalized patients. East African Scholars Multidisciplinary Bulletin, 5(2): 24-29.

Nikmanesh, Y., Foolady Azarnaminy, A., Avishan, P., Taheri, M., Sabeghi, P., Najibzadeh, E. and Khaledi, A. 2022. A Middle East systematic review and meta-analysis of prevalence and antibiotic susceptibility pattern in MRSA Staphylococcus aureus isolated from patients with cystic fibrosis. Journal of Health, Population and Nutrition, 41(1): 26.

Normanno, G., La Salandra, G., Dambrosio, A., Quaglia, N. C., Corrente, M., Parisi, A. and Celano, G. V. 2007. Occurrence, characterization and antimicrobial resistance of enterotoxigenic Staphylococcus aureus isolated from meat and dairy products. International Journal of Food Microbiology, 115(3): 290-296.

Nur, Y. A., VandenBergh, M. F., Yusuf, M. A., van Belkum, A. and Verbrugh, H. A. 1997. Nasal carriage of multiresistant Staphylococcus aureus among health care workers and pediatric patients in two hospitals in Mogadishu, Somalia. International Journal of Infectious Diseases, 1(4): 186-191.

O'Connor, A. M., McManus, B. A., Kinnevey, P. M., Brennan, G. I., Fleming, T. E., Cashin, P. J. and Coleman, D. C. 2018. Significant enrichment and diversity of the staphylococcal arginine catabolic mobile element ACME in Staphylococcus epidermidis isolates from subgingival peri-implantitis sites and periodontal pockets. Frontiers in Microbiology, 9: 1558.

Obaidat, M. M., Bani Salman, A. E. and Roess, A. A. 2018. High prevalence and antimicrobial resistance of mecA Staphylococcus aureus in dairy cattle, sheep, and

goat bulk tank milk in Jordan. Tropical Animal Health and Production, 50: 405-412.

Palomares, C., Torres, M. J., Torres, A., Aznar, J. and Palomares, J. C. 2003. Rapid detection and identification of Staphylococcus aureus from blood culture specimens using real-time fluorescence PCR. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 45(3): 183-189.

Pantosti, A., Sanchini, A. and Monaco, M. 2007. Mechanisms of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. Future Medicine, 2(3): 323-34.

Paule, S. M., Hacek, D. M., Kufner, B., Truchon, K., Thomson Jr, R. B., Kaul, K. L. and Peterson, L. R. 2007. Performance of the BD GeneOhm methicillin-resistant Staphylococcus aureus test before and during high-volume clinical use. Journal of Clinical Microbiology, 45(9): 2993-2998.

Pengov, A. and Ceru, S. 2003. Antimicrobial drug susceptibility of Staphylococcus aureus strains isolated from bovine and ovine mammary glands. Journal of Dairy Science, 86(10): 3157-3163.

Petti, S. and Polimeni, A. 2011. Risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission in the dental healthcare setting: a narrative review. Infection Control & Hospital Epidemiology, 32(11): 1109-1115.

Pinto, B., Chenoll, E. and Aznar, R. 2005. Identification and typing of food-borne Staphylococcus aureus by PCR-based techniques. Systematic and Applied Microbiology, 28(4): 340-352.

Prescott, L. M., Harley, J. P. and Klein, D. A. 2002. Microbiology. McGraw–Hill, 41: 964-976.

Rammelkamp, C. H. and Maxon, T. 1942. Resistance of Staphylococcus aureus to the Action of Penicillin. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 51(3): 386-389.

Ranjkesh, A., Salari, Z., Nejat, M., Behboudi, E., Ramezani, A., Zandi, M. and Owrang, M. 2020. Identification of Panton-Valentine leukocidin virulence gene in methicillin—resistant Staphylococcus aureus isolated from clinical specimens of burn patients in Zare hospitals of Sari, Iran. Journal of Acute Disease, 9(3): 121.

Reich-Schupke, S., Warneke, K., Altmeyer, P. and Stücker, M. 2010. Eradication of MRSA in chronic wounds of outpatients with leg ulcers is accelerated by antiseptic

washes–results of a pilot study. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 213(2): 88-92.

Roemhild, R., Linkevicius, M. and Andersson, D. I. 2020. Molecular mechanisms of collateral sensitivity to the antibiotic nitrofurantoin. PLoS Biology, 18(1): e3000612.

Sambrook, J., Fritsch, E. F. and Maniatis, T. 1989. Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1659 page, New York.

Sangvik, M., Olsen, R. S., Olsen, K., Simonsen, G. S., Furberg, A. S. and Sollid, J. U. E. 2011. Age-and gender-associated Staphylococcus aureus spa types found among nasal carriers in a general population: the Tromsø Staph and Skin Study. Journal of Clinical Microbiology, 49(12): 4213-4218.

Silva, V., Monteiro, A., Porto, M., Sampaio, A., Maltez, L., Pereira, J. E. and Poeta, P. 202). Molecular diversity of methicillin-resistant and-susceptible Staphylococcus aureus detected in animals: A focus on aquatic animals. Diversity, 13(9): 417.

Simeoni, D., Rizzotti, L., Cocconcelli, P., Gazzola, S., Dellaglio, F. and Torriani, S. 2008. Antibiotic resistance genes and identification of staphylococci collected from the production chain of swine meat commodities. Food Microbiology, 25(1): 196-201.

Singh, V. K., Schmidt, J. L., Jayaswal, R. K. and Wilkinson, B. J. 2003. Impact of sigB mutation on Staphylococcus aureus oxacillin and vancomycin resistance varies with parental background and method of assessment. International Journal of Antimicrobial Agents, 21(3): 256-261.

Smith, J. T. and Andam, C. P. 2021. Extensive horizontal gene transfer within and between species of coagulase-negative Staphylococcus. Genome Biology and Evolution, 13(9): 206.

Soge, O. O., Meschke, J. S., No, D. B. and Roberts, M. C. 2009. Characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus spp. isolated from US West Coast public marine beaches. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 64(6): 1148-1155.

Sollid, J. U. E., Furberg, A. S., Hanssen, A. M. and Johannessen, M. 2014. Staphylococcus aureus: determinants of human carriage. Infection, Genetics and Evolution, 21: 531-541.

Tiwari, D. H., Sapkota, D., Das, A. K. and Sen, M. R. 2009. Assessment of different tests to detect methicillin resistant Staphylococcus aureus. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 40(4): 801-6.

Vieira, A. R., Hiller, N. L., Powell, E., Kim, L. H. J., Spirk, T., Modesto, A. and Kreft, R. 2019. Profiling microorganisms in whole saliva of children with and without dental caries. Clinical and Experimental Dental Research, 5(4): 438-446.

Vonberg, R. P., Stamm-Balderjahn, S., Hansen, S., Zuschneid, I., Rüden, H., Behnke, M. and Gastmeier, P. 2006. How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreaks? A systematic evaluation. Infection Control & Hospital Epidemiology, 27(10): 1123-1127.

Weernink, A., Severin, W. P. J., Tjernberg, I. and Dijkshoorn, L. 1995. Pillows, an unexpected source of Acinetobacter. Journal of Hospital Infection, 29(3): 189-199.

Wertheim, H. F., Melles, D. C., Vos, M. C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H. A. and Nouwen, J. L. 2005. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. The Lancet Infectious Diseases, 5(12): 751-762.

Whitby, M., McLaws, M. L. and Berry, G. 2001. Risk of death from methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: a meta-analysis. Medical Journal of Australia, 175: 264–267.

Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M., Seifert, H., Wenzel, R. P. and Edmond, M. B. 2004. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clinical Infectious Diseases, 39(3): 309-317.

Xu, Z., Shah, H. N., Misra, R., Chen, J., Zhang, W., Liu, Y. and Mkrtchyan, H. V. 2018. The prevalence, antibiotic resistance and mecA characterization of coagulase negative staphylococci recovered from non-healthcare settings in London, UK. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 7: 1-10.

Zeller, J. L., Burke, A. E. and Glass, R. M. 2007. MRSA infections. Jama, 298(15): 1826-1826.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Ahmad Abdul Ridha Saied AL-HAIDERY

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020-Halen
Lisans	Bağdat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2005-2009