T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS*'LARIN BİYOFİLM VE DİRENÇ ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Songül KARTAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ LABORATUVAR ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Mustafa Onur ALADAĞ

Konya-2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS*'LARIN BİYOFİLM VE DİRENÇ ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Songül KARTAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ LABORATUVAR ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Mustafa Onur ALADAĞ

Konya-2019

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, stafilokoklara genel bir giriş yapıldıktan sonra stafilokokların türleri, neden olduğu enfeksiyonlar ve tanısı gibi konuları açıklanmıştır. Stafilokokların direnç özellikleri ve biyofilm oluşumu ele alındıktan sonra konu ile ilgili literatür çalışmasına yer verilmiştir. Materyal ve yöntem ortaya konduktan sonra elde edilen bulgular özetlenmiş ve daha sonra çalışma sonuç bölümüyle tamamlanmıştır.

Selçuk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda yaptığım "Kandan İzole Edilen Stafilokokların Biyofilm ve Direnç Özelliklerinin Araştırılması" başlıklı tez çalışmam esnasında görüşlerinden büyük ölçüde istifade ettiğim değerli danışman hocam Doç. Dr. Mustafa Onur ALADAĞ'a ve tezimin her aşamasında bilgi ve görüşlerini benden esirgemeyen Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'ndaki bütün hocalarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Tarihçe 2
1.2. Stafilokokların Genel Özellikleri 3
1.3. Stafilokokların Türleri 4
1.4. Stafilokokların Neden Olduğu Enfeksiyonlar 6
1.4.1. Toksinlere bağlı enfeksiyonlar 6
1.4.2. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları 7
1.4.3. Bakterilerin yayılmasıyla oluşan enfeksiyonlar 8
1.5. Stafilokokların Tanısı ve Tedavi Yöntemi 9
1.6. Antimikrobiyal Direnç Durumu 10
1.7. Biyofilm 10
1.7.1. Biyofilmin Oluşumu 11
1.7.2. Biyofilm Oluşumunu Tespit Etme Yöntemleri 12
1.7.3. Biyofilmin Önemi 13
2. GEREÇ VE YÖNTEM **15**
2.1. Gereç 15
2.2. Yöntem 15
2.2.1. Disk Difüzyon Testi 15
2.2.2. Kristal Viyole Boyama Yöntemi 17
3. BULGULAR **19**
3.1. Biyofilm Test Sonuçları 22
4. TARTIŞMA **24**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **30**
6. KAYNAKLAR **32**
7. EKLER **37**
Ek-1: Etik Kurul Kararı 37
8. ÖZGEÇMİŞ **38**

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus*'ların Biyofilm ve Direnç Özelliklerinin Araştırılması

Songül KARTAL

Tıbbi Laboratuvar Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi / Konya-2019

Doğada çok yaygın bir şekilde bulunan stafilokok türü bakteriler, gıda zehirlenmesi başta olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açarak insan sağlığını ciddi ölçüde tehdit edebilmektedir. Öte yandan bu tür bakterilerin biyofilm oluşturması ise, hastalıkların şiddetini artırmaktadır. Serbest dolaşan organizmaların uygun yüzeye tutunarak oluşturdukları bir tabaka özelliği taşıyan biyofilm tabakası, stafilokokların çeşitli antibiyotiklere direnç göstermesinde etkili olabilmektedir. Biyofilmin söz konusu bakteriler açısından artan önemine bağlı olarak ulusal ve uluslararası literatürde biyofilm üzerine yapılan çalışmaların giderek arttığı gözlenmektedir. Bu çalışmalarda genel olarak stafilokokların biyofilm ve direnç özellikleri araştırılmıştır.

Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen 55 stafilokokun biyofilm ve direnç özellikleri araştırılmıştır. İncelenen suşların % 10'u Ampisilin/Sulbaktam'e; % 22'si Tetrasiklin'e; % 16'sı Teikoplanin'e; % 15'i Trimetoprim'e; % 31'i Fusidik asit'e; % 60'ı Penisilin'e; % 16'sı Linozolit'e ve % 9'u Rifampin'e karşı direnç göstermiştir. Ayrıca ilgili suşlarda Eritromisin'e karşı direnç % 18; Siprofloksasin'e karşı direnç % 13' ve son olarak Meropenem'e karşı direnç % 11 olarak saptanmıştır. Böylece suşların en çok penisilin türü antibiyotiklere karşı direnç oluşturduğu belirlenmiştir. Üstelik 1, 18, 20, 35 ve 38 nolu suşların biyofilm açısından pozitif özellik gösterdikleri belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar neticesinde, söz konusu bakterilerin yol açtığı hastalıkların tedavi sürecinde biyofilm oluşturup oluşturmadıklarının tespit edilmesi ve buna uygun bir antibiyotik türü seçiminin yapılmasının son derece önemli olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla biyofilm oluşumunun çeşitli yöntemlerle araştırılmasının tedavi sürecinde son derece önemli olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik Direnç Özellikleri; Biyofilm; Stafilokoklar.

SUMMARY

T.C.
SELCUK UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Investigation of Biofilm and Resistance Properties of *Staphylococcus* Isolated from Blood Cultures

Songül KARTAL

Department of Medical Laboratory

Master's Thesıs / Konya-2019

Staphylococcus bacteria, which are very common in nature, can cause various diseases, especially food poisoning, and can seriously threaten human health. On the other hand, biofilm formation of such bacteria increases the severity of diseases. The biofilm layer, which is a layer formed by free-circulating organisms clinging to the appropriate surface, can be effective in resistance of staphylococci to various antibiotics. Due to the increasing importance of biofilms for these bacteria, it is observed that studies on biofilms are increasing in national and international literature. In these studies, biofilm and resistance properties of staphylococci were investigated.

In this study, biofilm and resistance properties of staphylococci isolated from various sources were investigated. 10% of the strains were resistant to Ampicillin/Sulbactam; 22% had tetracycline; 16% to Teicoplanin; 15% to Sulfametanol Trimethoprim; 31% of Fucidic acid; 60% to Penicillin; 16% showed resistance to Linosolite and 9% to Rifampin. In addition, the resistance to erythromycin was 18% ; Resistance to Ciprofloxacin was found to be 13% and finally to Meropenen was 11% . Thus, it was determined that strains were resistant to penicillin type antibiotics. Moreover, it was determined that strains of 1, 18, 20, 35 and 38 were positive for biofilm.

As a result of the results obtained, it was determined that it is very important to determine whether the diseases caused by the bacteria are biofilm during the treatment process and to choose an appropriate antibiotic type. Therefore, it has been found that investigating biofilm formation by various methods is extremely important in the treatment process.

Keywords: Antibiotic Resistance Properties; Biofilm; Staphylococcus.

ÇİZELGELER LİSTESİ

Sayfa No

Çizelge 1.1. Stafilokokların Türleri 5
Çizelge 2.1. Kullanılan Antibiyotik Diskleri 16
Çizelge 3.1. Antibiyotik Duyarlılık Testi Bulguları 19
Çizelge 3.2. Antibiyotiklere İlişkin Sınır Zon Çapları 21
Çizelge 3.3. Suşların Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Direnç Özelikleri 21
Çizelge 3.4. Biyofim Ölçüm Bulguları 22

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Biyofilmin oluşum aşamaları.....12
Şekil 2.1. 21 nolu suşa ait disk difüzyon testi sonucu 17
Şekil 3.1. Kristal viyole boyama yöntemi ile biyofilm oluşumu oranları.....23

SİMGELER VE KISALTMALAR

CİP	: Siprofloksasin
CLSI	: Clinical & Laboratory Standards Institute
E	: Eritromisin
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FA	: Fusidik Asit
LNZ	: Linozolit
MEM	: Meropenem
MHA	: Mueller Hinton Agar
MRSA	: Metisiline Dirençli S. aureus
P	: Penisilin
PSB	: Fosfat Buffer Saline
RA	: Rifompin
SAM:	: Ampisilin/Sulbactam
SXT	: Trimetoprim
TE:	: Tetrasiklin
TEC	: Teikoplanin
TSB	: Triptik Soy Broth
VA	: Vankomisin
VRSA	: Vankomisine Dirençli S. aureus

Simgeler

µl	: mikrolitre
cm	: santimetre
g	: gram
L	: litre
ml	: mililitre
mm	: milimetre
nm	: nanometre
^{o}C	: santigrat derece

1. GİRİŞ

İlkel toplumlardan günümüze kadar insanoğlunun yaşamını etkisi altına alan mikroorganizmalar, toplumların yaşam koşullarını ciddi ölçüde etkilemektedir. Dünyada insanlar en sık deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıyla karşı karşıya kalırken; bu enfeksiyonun en önemli etkenlerinden birinin *Staphylococcus aureus* olduğu düşünülmektedir. Yaşam kalitesini düşüren bu tür enfeksiyonlar, özellikle sosyo-ekonomik koşulların düşük olduğu bölgelerde daha sık görülmektedir. Bununla birlikte hastanelerde uzun süre tedavi gören, bağışıklık sistemi baskılanmış veya diyabet vb. bir hastalığa sahip olan insanlar söz konusu enfeksiyonlar açısından daha yüksek risk grubunda yer almaktadır. Diğer taraftan ortak yaşam alanları, enfeksiyonların sağlıklı insanlara bulaşma ihtimalini artıran bir başka unsurdur (Boz 2009).

Stafilokoklar, ilk kez 1878 yılında Robert Koch tarafından yürütülen çalışmalar sonucunda tanımlanmış olup; 1881 yıllında Alexander Ongston'un fareler üzerinde gerçekleştirdiği deneylerde stafilokokların hastalığa yol açtığı saptanmış ve penisilinin bulunmasına kadar stafilokoklar, ölümcül boyutlara ulaşan enfeksiyonlara yol açmıştır. Söz konusu enfeksiyonlara karşı geliştirilen antibiyotikler, ilk zamanlarda etkili bir tedavi yöntemi olsa bile; zamanla ilaçlara karşı direncin gelişmesi hastalık süresini, tedavi maliyetini ve ölüm oranını arttırmıştır. Nitekim yüksek metisilin direncinin görülmeye başlanmasıyla birlikte özellikle "*Staphylococcus aureus"*, tüm dünyada çok ciddi bir sorun haline dönüşmüştür (Haznedaroğlu 2006).

Damar içi kateterler, lokal ve sistemik infeksiyon riski taşımalarına rağmen modern tıpta giderek önemini artırarak, hastaların tedavi ve takip süreçlerinde en çok kullanılan kan kültürlerinden birisi haline gelmiştir. Kateter ile ilişkili bakteriyemilerin en sık nedeni stafilokoklar'dır (Dündar ve Dündar, 2008). Bakteriyemi, bakterilerin veya bakteri toksinlerinin kana bulaşmasıyla ortaya çıkan ateş, titreme ile birlikte seyreden ve pozitif kan kültürü ile belirlenen klinik bir tablodur (Yeşilağaç 2007). Bu tür enfeksiyonlarda, bakterilerin biyofilm oluşturabilme potansiyelleri kateter üzerindeki kolonizasyonlarını sağlayarak önemli bir hastalık nedeni olabilmektedir (Öcal ve ark 2017). Bakterinin kendisine ve çevresel etkenlere bağlı olarak oluşan biyofilm, bakterilerin patojenitelerini

artırmakta ve antimikrobiyallere karşı direnç geliştirmektedir. Plastik ve polimer gibi tıbbi amaçlı kullanılan materyaller üzerinde biyofilm oluşturarak tedavinin zorlaşmasına yol açan stafilokoklar, tedavi sürecinin zorlaşmasına ve uzamasına neden olmaktadır. Böylece bir yandan tedavi giderleri artarken diğer yandan söz konusu enfeksiyonlar bulaşıcılık özelliği göstererek sağlıklı insanları etkileyebilmektedir (Cargill ve Upton 2009).

Bu çalışmada; kan kültürlerinden izole edilen stafilokokların biyofilm üretme özelliğinin saptanması, biyofilm oluşumunun önemli bir virulans faktörü olup olmadığının belirlenmesi ve direnç özelliklerinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Çalışma kapsamında, Kahramanmaraş ilinde faaliyet gösteren bir devlet hastanesindeki hastalardan izole edilen ve o hastaneye ait mikrobiyoloji laboratuvarında tanımlanan stafilokok bakteri suşları uygun koşullarda ve olabildiğince hızlı bir şekilde yüksekokulumuza ait mikrobiyoloji laboratuvarına transfer edilmiştir. Söz konusu bakterinin biyofilm oluşturma yeteneği, antibiyotik dirençliliğinin tespitine çalışılmıştır ve elde edilen sonuçlar benzer çalışmalar ile karşılaştırılarak ortak çalışma alanındaki paydaşlara katkı sağlanması amaçlanmıştır.

1.1. Tarihçe

Tıp dünyasını asırlardır meşgul eden, en önemli enfeksiyon etkenlerinden biri olan stafilokoklar ilk tanınan patojen bakterilerdendir. İlk defa Robert Koch stafilokokları 1878 yılında irinde görmüştür. Pasteur stafilokokları 1880 yılında sıvı besiyerinde üreten ilk kişidir. İskoçyalı Sir Alexander Fleming 1881 yılında bu mikrorganizmayı üzüm salkımı (staphyl=üzüm salkımı) şekline benzettiği için stafilokok adını vermiştir. 1884'te Rosenbach tarafından *Staphylococcus* cinsini aureus ve albus diye iki türe ayırmıştır. Son 25 yıla kadar bu ayrım devam etmiştir. Nazokomiyal enfeksiyonların etkeni olduğu bilinen ve değişik klinik tablolar oluşturabilen koagülaz negatif stafilokok türlerini (KNS) ilk olarak Baird-Parker tanımlamıştır.

Stafilokoklar 18. yüzyılın sonlarında ağır seyirli, tedavisi güç, ölümcül enfeksiyonlara neden olmaktaydı. ilk defa Alexander Fleming tarafından 1924 te *Penicillium notatum*'dan izole edilen penisilin 2. Dünya Savaşı sırasında Chain ve Florey tarafından tedavi sürecine başlanmıştır. Bu gelişme, antibiyotik dönemini

başlatmış olup; böylece stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir adım atılmıştır (Bastürk 2005).

Penisilinin kullanımının artmasıyla birlikte, penisilini parçalayan stafilokok suşlarının ortaya çıkması da gecikmemiştir. Penisiline olan direnç 1959'da % 9 oranında iken, 1966-67 yıllarında % 80'e varacak düzeyde artış göstermiştir (Güleroglu 2001). Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli aşamalardan biri, 1960 yılında metisilin ve daha sonra da diger penisilinaza dirençli penisilinlerin kullanım alanına girmesi olmuştur. Fakat metisilinin kullanılmaya başlanmasından yaklaşık iki yıl sonra, İngiltere'de, 1961'de, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları bildirilmeye başlanmıştır (Keskin ve ark 1999, Kutlu 2006). 1970'li yıllardan itibaren MRSA suşları yaygın olarak kullanılan bir çok antibiyotiğe dirençli hale gelmeye başlamıştır. 1997 yılından itibaren vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* (VRSA) suşlarıda bildirilmektedir. 1980'lerden günümüze kadar, tüm dünyada çoğul dirençli stafilokoklar ile oluşan nozokomiyal enfeksiyonların oranında artış izlenmektedir (Çalık 1998, Kutlu 2006).

1.2. Stafilokokların Genel Özellikleri

Hastane ve çevresel enfeksiyonların sorumlularından birisi olan stafilokoklar, insan ve hayvanlarda çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. *Micrococcaceae* familyasından olan stafilokoklar, doğada çok yaygın bir şekilde toprakta, suda, havada, bitkilerde ve bunların dışında insan ve hayvanların derileri üzerinde ve deri mukoz membranlarında bulunan mikroorganizmalardır (Gülbandılar 2009).

Hem insan hem de hayvan sağlığını önemli ölçüde tehdit edebilen stafilokoklar, kişiden kişiye bulaşabilmekte ve çok dayanıklı olduklarından dolayı yastık veya havlu gibi cansız nesneler üzerinde uzun zaman yaşayabilmektedirler. Bu tür mikroplar, aynı zamanda hastane ve çevresel enfeksiyonlara da yol açabilmektedir. Genellikle deride ve burun içinde bulunan söz konusu mikrop türü, stafilokok bakterilerden kaynaklanırken; söz konusu bakteriler çoğu zaman nispeten küçük deri enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. Ancak bakteriler vücuda nüfuz ettiğinde kan dolaşımına karışarak eklem, kemik, akciğer veya kalbi etkileyip ölümcül sonuçlara sebep olabilmektedir. Geçmişte daha çok kronik rahatsızlığı olan ya da bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerde ölümcül bir stafilokok enfeksiyon

türleri görülmüşken; günümüzde sağlıklı insanlarda bile yaşamı tehdit eden stafilokok enfeksiyonlarının rastlanma sıklığı giderek artmaktadır. Üstelik stafilokok enfeksiyonunun bazıları artık yaygın kullanılan antibiyotiklerle tedavi edilememektedir. Dolayısıyla bir yandan tedavi süresi ve giderleri atarken diğer yandan söz konusu enfeksiyonlar bulaşıcılık göstererek diğer insanların sağlığı tehdit edebilmektedir (Ruh 2015).

İnsan ve hayvan sağlığın tehdit eden stafilokokların genel ve morfolojik özellikleri şu şekilde belirtilebilir (Ruh 2015):

- Gram-pozitif yuvarlak hücreler, düzensiz gruplar halinde dizilim gösterirler ve şekil olarak üzüm salkımına benzetilirler.
- Tek hücreler, çiftler ya da kısa zincirler biçiminde görülebilmektedirler.
- Hareketsizdirler, spor oluşturmazlar ve katalaz üretirler.
- Direnç özellikleri açısından; % 10 NaCI içeren besiyerlerinde ve 18-40 ^{0}C derece sıcaklıkta üreyebilirler.
- Beyazdan sarıya doğru çeşitli pigmentler üretmektedirler.
- Karbonhidratı fermente ederler ve laktik asit üretmektedirler.
- Normal flora üyesi olan türleri bulunmaktadır.
- Stafilokokların pek çok türü bulunmasına rağmen, insanlarda hastalığa en çok yol açan türler; S. *aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. lugdunensis* ve *S. saprophyticus*'dur.
- Birçok bakteriyolojik besiyerinde özellikle 37 ^{o}C derece sıcaklıkta hızlı ve rahat bir şekilde üremektedirler.
- Düzgün kenarlı, yuvarlak, kabarıık ve parlayan koloniler üretebilme özelliğine sahiptirler. *S. aureus* türündeki enfeksiyonlar, daha çok griden altın sarısına değişen renkte koloniler üretmektedir.

1.3. Stafilokokların Türleri

Stafilokoklar ilk defa 1884 yılında Rosenbach tarafından irinli yaralardan izole edilmiştir. *Staphylococcus epidermidis* Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, katalaz pozitif, oksidaz negatif ve üzüm salkımı şeklinde kümeler tarzında 0.5-1.5 µm çapında koklardan oluşmakta ve deri ve üst solunum yolu florada bulunan fırsatçı patojen bir bakteridir. Çoğu hastane kaynaklı olmakla birlikte yarada, konjuktivada

ve protez kaynaklı enfeksiyonlarda rastlanılmaktadır. Stafilokokların pek çok türü bulunurken; insanlarda hastalığa en çok yol açan türler; *S. aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. lugdunensis ve S. saprophyticus'dur* (Ruh 2015).

DNA ilişkileri ve fenotipik özelliklerine göre stafilokoklar dört grupta incelenmektedir. Stafilokok türlerinden bazıları, Tablo-1'de yer almaktadır.

Çizelge 1.1. Stafilokokların Türleri

Grup	Tür	Açıklama
S. epidermidis	***S. epidermidis***	Deri ve üst solunum yolları mukozasında bulunan epidermidis, özellikle koagülaz negatif göstermesinden dolayı aureus'tan ayrılmaktadır.
	S. capitis	Yüz, kaş, kulak gibi insan derisinde bulunmaktadır. Yara ve idrar yollarından izole edilmektedir.
	S. warneri	İnsan derisinde de bulunabilmesine rağmen, genellikle hayvan derisinde rastlanır.
	S. haemolyticus	Negatif stafilokokların bir üyesi olan haemolyticus, insanların ciltlerinde görülür.
	S. hominus	Negatif bir mikroorganizma olmasının yanı sıra, insan derisinde bulunur.
	S. saccharolyticus	Karekteristik olarak birincil anaerobik kültürde büyüyen doğası ve izolasyon güçlüğü nedeniyle, klinik öneminin değerlendirilmesi çoğu zaman zor olan bir organizmadır.
S. saprophyticus	***S. saprophyticus***	İdrar yolları ve prostat enfeksiyonlarından izolen edilen saprophyticus, dirençli bir mikroorganizma olma özelliği taşımaktadır.
	S. cohnii	Koagülaz negatif türe sahip bir mikroorganizmadır. İdrar yolu enfeksiyonları ve cerrahi protezlerden izole edilmektedir.
	S. xylosus	Et ürünlerinde bulunan gram pozitif bakteridir.
S. simulans	***S. simulans***	Simulans, fibula ve sindoz kırığı olan erişkin bir erkekte tanımlanmıştır. Bu bakteri; kandan, deriden ya da derin yara doku örneklerinden elde edilmektedir.
	S. carnosus	Carnosus ile ilgili çalışmalar sonucunda, bu türün zararsız ve "gıda sınıfı" bir tür olduğuna ulaşılmıştır.
S. sciure	***S. sciure***	
	S. lentus	Birkaç hayvan türünün cildini kolonize eden bir türdür. Kanatlılar ve süt hayvanları da dahil olmak üzere gıda üreten hayvanlardan ve gıda ürünlerinden izole edilmiştir.
Diğerleri	***S. aureus***	Hemoliz pozitif özellik taşıyan aureus, doğada yaygın olarak bulunmaktadır.
	S. auricularis	İlk olarak insan kulağının dışından izole edilen bu tür, daha çok insan derisinde bulunmaktadır.
	S. itermedius	Genellikle köpeklerde rastlanırken; insan enfeksiyonları nadiren gerçekleşmektedir.
	S. hyicus	Stafilokok bakteri türünün pozitif üyesi olan Hyicus, domuzlarda bulunan deri enfeksiyonlarından izole edilmiştir.
	S. macrococcus S. caseolyticus	Süpermarkette hayvan etinden izole edilen Macrococcus caseolyticus, stafilokok türünün pozitif üyesidir.

Kaynak: Bravo ve Oethinger 2009, Shahandeh ve ark 2015, Dordet-Frisoni ve ark 2007, Males ve ark 1985, Löfblom ve ark 2017, Schwendener ve Perreten 2012, Wang ve ark 2013, Baba ve ark 2002.

1.4. Stafilokokların Neden Olduğu Enfeksiyonlar

Bilinen en eski bakterilerden birisi olan stafilokoklar ölümcül boyutlara ulaşan hastalıklara neden olabilmektedir. Bu bağlamda *S. epidermidis,* koagülaz negatif stafilokok (KNS) enfeksiyonlarına, *S. saprophyticus* kadınlarda üriner sistem enfeksiyonuna ve *S. haemolyticus* dirençli bir hastane enfeksiyonuna yol açması bakımından önem arz eden türler arasında yer almaktadır. Diğer tarafran *S. aureus,* insanlarda basit bir deri enfeksiyonuna yol açabileceği gibi, ölümcül sonuçlara yaratacak enfeksiyonların da nedeni olabilmektedir. Söz konusu türün neden olduğu enfeksiyonlar temelde üç sınıfta toplanmaktadır. Bunlar; toksinlere bağlı enfeksiyonlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve bakterilerin yayılması ile oluşan enfeksiyonlardır (Ulusoy 2018).

1.4.1. Toksinlere bağlı enfeksiyonlar

Toksinlere bağlı oluşan enfeksiyonlar, genellikle üç şekilde görülmektedir. Haşlanmış deri sendromu, toksit şok sendromu ve besin zehirlemesi en sık rastlanan durumlardır.

- *Haşlanmış Deri Sendromu:* Toksinlerin yol açtığı şiddetli bir enfeksiyon türü olan ve *S. aureus* tarafından oluşan haşlanmış deri sendromu, özellikle yenidoğan ve çocuklarda görülmektedir. Derideki pullanma süresi 2-5 gün arasında değişen bu hastalığın kesin tanısı için deri biyopsisi gerekmektedir. Hastalıklı kişilerin, erken tanı konulması ve uygun antibiyotik tedavisi halinde 7-10 gün arasında iyileştiği görülmektedir (Emeksiz ve ark 2016).
- *Toksit Şok Sendromu:* Vücutta bulunan bakterilerin çoğalması sonucunda görülen toksit şok sendromu, daha çok tampon kullanan kadınlarda rastlanmaktadır. Çoklu organ yetmezliği gibi ciddi sorunlara yol açabilen bu enfeksiyonun temel belirtileri; ateş, halsizlik, titreme, kas ağrıları ve solunum güçlüğü şeklinde sıralanmaktadır. Diğer taraftan alkol kullanımı, söz konusu enfeksiyonun görülme olasılığını artıran unsur olarak değerlendirilmektedir (Yıldırım ve Türkoğlu 2018).
- *Besin Zehirlenmesi:* Özellikle zengin proteinli gıdaların tüketilmesiyle birlikte ortaya çıkan besin zehirlenmesi, en yaygın görülen enfeksiyonlardan birisidir. Özellikle burun bölgesine yerleşen enfeksiyon

bulantı, kusma ve ishal şeklinde gıdanın tüketilmesinin ardından 2-8 saat içerisinde kendi belli etmektedir. Doğru tedavi yönteminin uygulanmasıyla birlikte 24 saat içerisinde belirtilerin kaybolacağı ortaya konmaktadır (Çakıcı ve ark 2015).

1.4.2. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America-IDSA) tarafından deri ve yumuşak doku enfeksiyonları beş kategoride açıklanmaktadır. Bunlar; yüzeysel deri enfeksiyonları (impetigo, ektima, follikülit, furonkül, karbonkül ve selülit), nekrotizan (fasit bakterilerin neden olduğu) enfeksiyonlar, ısırık kaynaklı enfeksiyonlar, cerrrahi alan enfeksiyonları ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen enfeksiyonlardır (Karaoğlan 2011). Söz konusu enfeksiyonlardan bazıları şu şekilde açıklanabilmektedir (Yaylı 2011):

- *İmpetigo:* Özellikle çocuklarda ve yaz aylarında karşılaşılan bu enfeksiyon, yüz ve bacak gibi derinin açık bölgelerinde görülürken; aynı zamanda kolaylıkla diğer insanlara bulaşıcılık gösterebilmektedir. Oral yolla alınacak ilaçlar ile tedavi edilmektedir.
- *Ektima:* Kuruyan ciltte sert bir tabaka oluşturmakta olup; daha çok yaşlı ve çocuklarda rastlanılan bir durumdur. Söz konusu enfeksiyon, oral tedaviyle giderilebilmektedir.
- *Follikülit:* Saç ve sakal gibi kıllı bölgelerde oluşan follikülit, lokal antiseptiklerle tedavi edilmektedir.
- *Fronkül ve Karbonkül:* Özellikle burun ve koltuk altı gibi bölgelerde rastlanan fronkül, erken çocukluk döneminde daha sık ortaya çıkmaktadır. Toplu yaşam alaları ve düşük hijyen koşulları, bu enfeksiyonun görülmek olasılığı artırabilmektedir. Karbonkül ise, fronküllerin gruplaşmasıyla ortaya çıkan enfeksiyon türüdür.
- *Selülit:* Bu tür enfeksiyonlar, vücutta en çok bacakları etkilerken; tedavi edilmedikleri durumlarda daha şiddetli bir hal alabilmektedirler.
- *Isırık Kaynaklı Enfeksiyonlar:* Hayvan ısırığı kaynağı enfeksiyonlar, bazı durumlarda çocuklar için yatarak tedavi gerektirebilmektedir. Diğer taraftan özellikle kedi ısırığının köpek ısırığına göre enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir.

1.4.3. Bakterilerin yayılmasıyla oluşan enfeksiyonlar

Stafilokokların yayılmasına yol açan temel etken insanlardır. İnsan ya da hayvanlarda özellikle burun ya da deri bölgesine yerleşen stafilokoklar; elle temas, öksürme ve hapşırma gibi durumlar aracılığıyla gıda ürünlerine kolaylıkla yayılarak enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Bu bağlamda gıda sektöründe çalışan insanlar, önemli bir risk gurubu olarak kabul edilmektedir (Çakıcı ve ark 2015).

- *Bakteriyemi-sepsis:* Enfeksiyonlara bağlı oluşan ölümlerin en önemli nedenleri arasında değerlendirilen bakteriyemi-sepsis enfeksiyonlarında ölüm oranı yüzde 40'lara kadar ulaşmaktadır. Hastalığın tedavisinde uygun antibiyotik kullanımı önerilmekte olup; antibiyotik kullanımın gecikmesi ölüm oranını artıran unsur olarak değerlendirilmektedir (Doğanay 2002).
- *Endokardit:* Tanı ve tedavisi oldukça zor olan endokardit, büyük ölçüde kalp kapağını etkilemektedir. % 20-30 arasında ölümle sonuçlanan söz konusu enfeksiyon, klinik açıdan üç grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar; akut (hastalığın süresi altı hafta), subakut (hastalığın süresi altı hafta-üç ay) ve kronik (hastalığın süresi üç aydan fazla) olarak belirtilmektedir (Yavuz 2015).
- *Septik vaskülit:* Bir deri hastalığı olan vaskülit, organ ve sistemlerde hasara yol açabilmektedir. Hastaların genelinde ateş, kilo kaybı, kas ağrıları gibi şikayetler gözlemlenmektedir (Atakan 2006).
- *Menenjit:* Santral sinir sistemi enfeksiyonu olarak nitelendirilen menenjit, çocukluk çağı enfeksiyonlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Septik, aseptik, tekrarlayan ve kronik olmak üzere dört gruba ayrılan menenjit, bütün dünyada önemli bir sağlık sorunudur (Haspolat 2003, Köse 2014).
- *Ampiyem:* İlk kez 2400 yıl önce tanımlanan ve erişkin/çocuklarda görülen ampiyem enfeksyionunun tanısı, radyolojik tetkikler sonucunda konulmaktadır. Erken teşhis ve uygun antibiyotik kullanımı, hastalığın iyileşmesinde önem arz etmesine rağmen ampiyem, günümüzde önemli bir ölüm nedeni olmayı sürdürmektedir (Erdoğu ve Metin 2013).
- *Osteomiyelit:*1972 yılında tanımlanan ve kemik iltihabı durumu olan osteomiyelit, hastalarda ateş, iştahsızlık ve şişlik gibi tekrarlanan şikayetlere neden olmaktadır. Özellikle beyaz küre sayımı yüksekliğiyle

teşhis edilen bu enfeksiyon, antibiyotik kullanımıyla tedavi edilmektedir (Ertürk ve ark 2011).

- *Üriner sistem enfeksiyonları:* Sık karşılaşılan üriner sistem enfeksiyonlarına, daha çok 20-40 yaş arasındaki kadınlarda görülmektedir. Bu tür enfeksiyonlara; üriner sistem bozuklukları, katater uygulaması ve immün yetmezlikler gibi sorunlar neden olmaktadır. Tedavi sürecinde antibiyotik kullanımı önerilmekte olup; hastanın idrar kültürü izlenmektedir (Yenicesu ve Demirel 2012).

1.5. Stafilokokların Tanısı ve Tedavi Yöntemi

Stafilokokların tanısı konulurken enfeksiyonun türü dikkate alınarak sorunlu bölgeden (kan, omurilik sıvısı gibi) uygun örnekler alınmaktadır. İlgili örnekler, temiz bir lam üzerine yayılarak kurumaya bırakılmakta ve daha sonra gram boyama işlemine geçilmektedir. Bir sonraki aşamada, kültür testi için ekim işlemi yapılmaktadır. Bu aşamada eğer örnek kan ise, hemokültür besiyerleri kullanılmaktadır. Katalaz testi pozitifliği araştırıldıktan sonra şüpheli koloni, koagülaz testine tabi tutulmaktadır. Söz konusu testin sonucunun pozitif olması, stafilokokun türünün *S. aureus* olduğuna işaret ederken; negatif olması ise novobiocine duyarlılık durumunda *S. saprophyticus*; dirençlilik durumunda *S. epidermidis* olarak yorumlanmaktadır (Mikrobiyoloji 2017).

Stafilokoklar, antibiyotiklerin keşfine kadar tedavi güç olan ve yüksek oranla ölümle sonuçlanan enfeksiyonların önemli bir nedeni olmuştur. Enfeksiyonların tedavisinde antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte önemli bir ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, halen özellikle çoklu antibiyotik direncine bağlı tedavi yönteminin kısıtlılığı devam etmektedir. Stafilokoklar, antibiyotik ilaçlar kullanılarak tedavi edilmektedir. Uygun antibiyotik seçiminde antibiyogram testi hayati önem taşımaktadır. Bu bağlamda hastane kaynaklı olan ve çoklu direnç gösterebilen metisiline dirençli enfeksiyonların tedavisinde Vankomisin ve Rifampin önerilmektedir. Metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonu, ilk kez 1961 yılından elde edilmiştir (Kutlu 2006). Metisiline, dirençli penisilin grubu içerisinde yer alan ve klinik ortamda ilk kullanılan antibiyotiktir. Ancak bu antibiyotiğin kullanımı, interstisyel nefrite (böbrek hastalığı) yol açması nedeniyle günümüzde sadece laboratuvar ortamında stafikolokların beta laktam direncinin saptanmasıyla sınırlı

tutulmaktadır. 1956 yılında Endonezya ve Hindistan'da bulunan ve vankosimin olarak isimlendirilen antibiyotik, enfeksiyonların tedavisinde oldukça önem arz etmektedir (Kutlu 2006). Nitekim söz konusu enfeksiyonların çeşitli antibiyotiklere karşı direnç göstermesi, tedavi süresi ve maliyeti artırmaktadır.

1.6. Antimikrobiyal Direnç Durumu

Stafilokokların antibiyotiklere karşı hızlı bir şekilde çoklu direnç göstermeleri enfeksiyonların tedavisini güç hale getirmektedir. *S. aureus,* en çok direnç gösteren stafilokok türlerinden birisi olarak ön plana çıkmaktadır. 1961 yılında stafilokokların metisiline direnç göstermesinin açıklanmasının ardından, söz konusu hastalığın tedavisinde günümüzde daha çok glikopeptit antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır. Enfeksiyonların metisiline direnci belirlenirken, genellikle laboratuvar ortamında % 4 NaCl içeren Mueller Hinton Agar (MHA) ve NaCl içermeyen MHA'da yapılan oksasilin disk difüzyon yöntemleri kullanılmaktadır. Üstelik oksasilin-tuz agar tarama, oksasilin mikrodilüsyon, sefoksitin disk difüzyon ve sefoksitin mikrodilüsyon, PBP2a lateks aglütinasyon yöntemleri de tercih edilmektedir. 65 yaşından büyük olanlar, ameliyat geçirenler, hastane ortamında yatarak tedavi görenler ve uzun süre antibiyotik kullananlar önemli bir risk grubu olarak değerlendirilmektedir. Nitekim antibiyotiklere karşı artan direnç durumumdan dolayı, direnci belirlemek ve hastalığın tedavisinde yeni antibiyotikler geliştirmek hayati önem arz eden konuların başında gelmektedir (Çalışkan ve ark 2013, Kutlu 2006).

1.7. Biyofilm

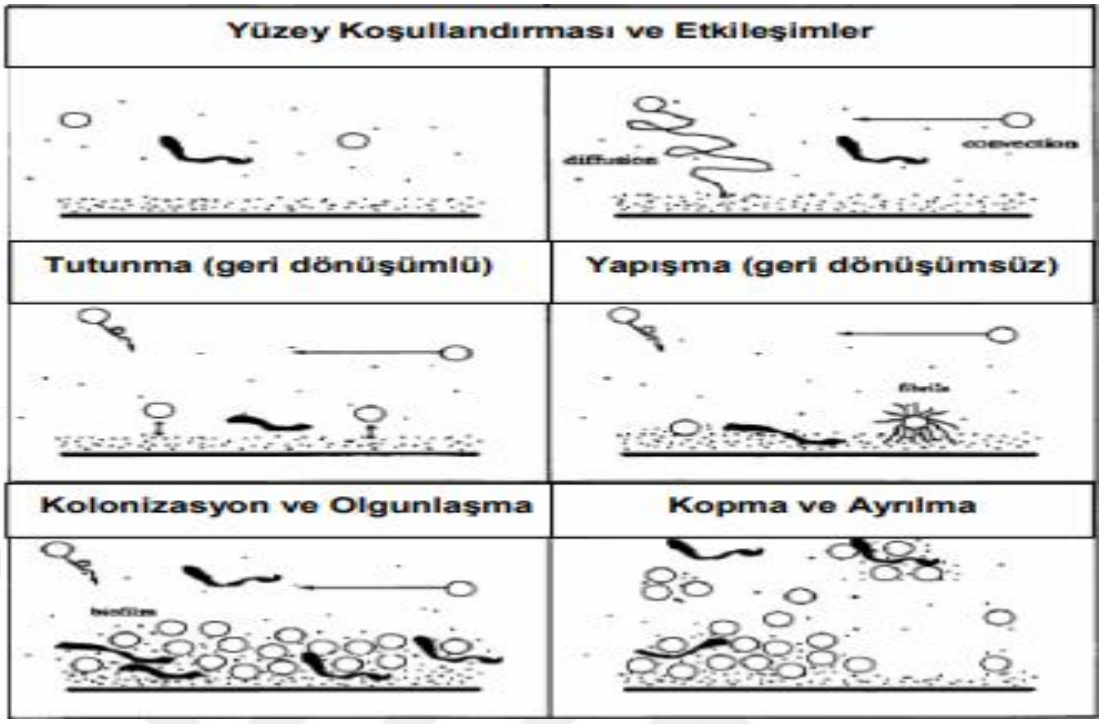
Biyofilmin içerisinde bulanan bakteriler, normal koşullara göre antibiyotiklere karşı çok daha fazla direnç göstermesinden dolayı enfeksiyonların etkisinin ciddi boyutlara ulaştırmaktadır. Söz konusu direncin oluşmasında en önemli etken, biyofilmin içinde bulunan oksijen yoğunluğudur (Yüksekdağ ve Baltacı 2013). Funguslar, protozoonlar, viruslar ve algler bakteriler dışında biyofilm oluşturan organizmalardır. Katater enfeksiyonları, eklem protez enfeksiyonları, kontak lens enfeksiyonları ve böbrek taşları biyofilmle ilişkili hastalıklar olarak gösterilmektedir.

1.7.1. Biyofilmin Oluşumu

Canlı veya cansız bir yüzeyde koloniler halinde kümelenerek yaşayan organizmaların oluşturduğu tabaka biyofilm olarak tanımlanmakta olup; biyofilm, kronik enfeksiyonların önemli bir nedeni olarak değerlendirilmektedir. Bu tabaka, içindeki bakterileri çevresel etkenlerden korumaya yaramaktadır. Biyofilmin % 97'sini su, % 2–5'ini mikroorganizma, % 1–2'sini polisakkarid, % 1-2'sini protein, % 1-2'sini DNA ve iyonlar temsil etmektedir. Stafilokokların biyofilm oluşumu temelde şu aşamalardan oluşmaktadır (Yüksekdağ ve Baltacı 2013, İştar 2018).

- 1 aşama, *yüzey koşullandırmasıdır*. Bu aşamada bakterilerin uygun yüzeylere tutunmasıdır. Bu tutunma işlemi, mikrobiyal yapıştırıcı özelliği bulunan yüzey proteinleri aracılığıyla gerçekleşmektedir.
- 2. aşama, *tutunmadır*. Mikroorganizmaların tersinir olarak sürecidir.
- 3. aşama, *yapışmadır*. Quorum sensing mekanizması aracılığıyla tutunma aşamasına geçilmektedir. Tutunan bakterilerin ekzopolisakkaritleri ile sentezleşmesi yapışma sürecini hızlandırmakta ve böylece hücreler arası köprülerin kurulmasına yardımcı olmaktadır.
- 4. aşama, *kolonizasyon ve olgunlaşmadır*. Bu evrede, yapışan bakteriler giderek çoğalmakta ve mikrokoloniler oluşmaktadır. Bakterilerin diğer bakterilerle etkileşimi sonucunda çok tabakalı biyofilmin oluşmasıdır. Bu bağlamda icaADBC, çok tabakalı biyofilmin oluşmasında sorumlu olduğu düşünülen bir gen kümesidir.
- 5. aşama, *kopma ve ayrılmadır*. Bu aşamada ise, bakteriler biyofilm tabakasından koparak çevreye dağılmaktadır. Besin ve oksijen eksikliği, kopma ve ayrılma sürecini hızlandıran temel etkenlerden birisi olarak değerlendirilmektedir.

Şekil 1.1.'de, biyofilm oluşumunun aşamalarına yer verilmektedir.



Şekil 1.1. Biyofilmin oluşum aşamaları (İştar 2018).

Mikroorganizmalar % 60 ile % 80 oranında biyofilm oluşturmakta ve çeşitli enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Sağlıklı bir bireyin diş fırçalama ve tıraş olma gibi faaliyetler nedeniyle günde ortalama otuz kez bakteriye maruz kaldığı belirtilirken; normal koşullarda söz konusu bakteriler, kişinin savunma sistemin tarafından kolaylıkla vücuttan atılmaktadır. Ancak bakterilerin yapay kalp kapağı veya ortopedik protez gibi yapışacak bir yüzey bulması halinde biyofilm üremeye ve yayılmaya başlamaktadır (Willke 2016).

1.7.2. Biyofilm Oluşumunu Tespit Etme Yöntemleri

Biyofilm tanısı konulurken genellikle dört yol izlenmektedir. Bu aşamalar; kültürün negatif olması, mikroskobik incelemelerde pozitif kültürün negatif görülmesi, koloni sayısının az olması durumu ve antibiyotik direncinin bulunmasıdır. Çıkarılan kateterde biyofilm oluşumunun tespit edilmesinde kullanılan yöntemler boyama yöntemleri (kateter ucu gram boyama ve kateter ucu akridin orange boyama) ve katater yöntemleri (kateter kültür ve kan kültürleri) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Söz konusu yöntemler, şu şekilde özetlenebilmektedir (Agalar ve ark 2004, BD 2017, Kuba 2012).

- *Gram Boyama:* Kateterden alınan kan steril bir çubuk yardımıyla temizlendikten sonra boyalara batırılarak boyama işlemi gerçekleştirilir. Daha sonra ışık mikroskobu yardımıyla kateter segmentleri incelenir.
- *Akridin Orange Boyama:* Florokromatik bir boya olan Akridin turuncusu, 15 UV ışığı altında RNA ve tek şeritli DNA turuncusunu boyamaktadır. Söz konusu boyama tekniği kullanılarak akridin turuncusuyla boyalı smearlar, siyah veya uçuk yeşil-sarı arka plan üzerine parlak turuncu saçan floresan mikroskopla hızlı bir şekilde taranmaktadır.
- *Kan Kültürleri:* Bu yöntemde, kan kültürleri kantitatif bakteriyolojik tetkikler yardımıyla incelenmekte ve böylece üremeler tespit edilmeye çalışılmaktadır. Yapılan incelemeler sonucunda kateterden alınan kandaki üreme sayısının, periferik kandakinin en az 10 katı çıkması halinde sonuç, enfeksiyon açısından pozitif olarak yorumlanır.
- *Semikantitatif Yöntem (Maki Yöntemi):* Kateterin çekilmesinin ardından ilgili kateterin 5-6 cm'lik kısmı kesildikten sonra ekim işlemi yapılmaktadır. Ekim işlemin ardından kateter, gece boyunca 36^0C'de bekletilir ve daha sonra 1000'in altındaki koloni sayısı bulaşıcılık özelliğine işaret etmektedir.
- *Lazer Taramalı Konfokal Mikroskobisi:* Bakterilerin biyofilm oluşturdukları yüzeye lazer ışınlar tutularak üç boyutlu inceleme yapılmaktadır.
- *Taramalı Elektron Mikroskobisi:* Bu yöntemde biyofilmlerin morfolojisi araştırılmaktadır.

1.7.3. Biyofilmin Önemi

İnsan sağlığı açısından büyük bir risk unsuru oluşturan biyofilm, özellikle gıda işletmelerinde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Boru, dolap gibi yüzeylerde oluşan biyofilm, bakterileri korumakta ve bakterilerin şekil değişimine yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda biyofilmin tamamen yok edilmeyeceği belirtilirken, Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) ve Good Manufacturing Practices (GMP) uygulamalarının biyofilm riskini azaltma konusunda önemi ortaya konmaktadır (Koluman ve Özdemir 2013).

1930 yılından itibaren biyofilm üzerine yapılan çalışmaların sayısı hızla artış göstermiştir. Biyofilm oluşumunun kontrolü ve engellenmesinde, söz konusu oluşum

gerçekleşmeden önce gerekli tedbirlerin alınması büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda gıda işletmelerinde, mikroorganizmaların tutunabileceği unsurlar yok edilmeli ve aynı zamanda belirli hijyen koşullarının uygulanmasına özen gösterilmelidir (Diatek 2018).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Necip Fazıl Devlet Hastanesi'nde tedavi gören 55 hastanın kan kültürlerinden izole edilen izolatlar, 1:20 oranında gliserol içeren triptik soy broth besiyerinde 20^{o}C'de muhafaze edilerek Selçuk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Araştırma Laboratuvarına getirilmiştir. İzolatların, çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının tespitinde disk difüzyon testinde yararlanılmış olup; daha sonra biyofilm özelliğinin saptanması ise, kristal viyole boyama yöntemi yapılmıştır.

2.2. Yöntem

Bakterilerin türlerinin belirlenmesi aşamasında ilk önce üreme gerçekleşen plaklardaki kolonilerin görünümlerine bakılmıştır. Kolonilerden hazırlanan Gram boyalı preperatların ışık mikroskobu ile incelenmesiyle birlikte gram pozitif ve üzüm salkımı görünümünde olanlar Stafilokok olarak kabul edilmiş olup; katalaz testi ve koagülaz testi yapıldıktan sonra suşlara tür tanımlanması ve antibiyogram işlemleri uygulanmıştır. Katalaz testinde, koloniye % 3'lük hidrojen peroksit damlatılmış, hava kabarcığının oluşması durumunda katalaz testi pozitif kabul edilmiştir. Koagülaz testinde ise, gram pozitif boyanan ve katalaz testi pozitif olan izolatlara uygulanmış olup; bu test, KNS'lerin *S. aureus*'dan ayrımını sağlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir (Mikrobiyoloji 2019).

2.2.1. Disk Difüzyon Testi

Kirby Bauer tarafından geliştirilen disk difüzyon yöntemi, *Staphylococcus spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının tespit etmek için uygulanmıştır (Kirby ve ark 1956). Bu yöntemde takip edilen aşamalar aşağıdaki belirtilmiştir (Demirpek 2019):

- Triptik Soy Broth (TSB) sıvı besiyerleri kullanılarak stafilokok suşlarının kültürleri hazırlanmıştır.
- TSB besiyerinin hazırlanması aşamasında, 30 gr dehidre TSB besiyeri ve 1 litre distile su ile homojenize edilerek cam tüplere taksim edilen besiyerleri, 121^{o}C'de 15 dakika otoklavda steril edilmiş olup; hazırlanan tüpler kullanılıncaya kadar +4^{o}C'de buzdolabında bekletilmiştir.

- Stok kültürler, TSB sıvı besiyerine ekilerek ardından sonrasında 37^{o}C'de 1 gece inkübe edilmiş ve böylece mikroorganizma üretilmiştir.
- Disk difüzyon testinde kullanılmak üzere 9 cm çapındaki steril petri kutuları içinde Mueller Hinton Agar besiyeri plakları hazırlanmıştır. Bu besiyerin hazırlanmasında 34 gr dehidre Mueller Hinton Agar ve 1 litre distile su kullanılmıştır. Steril hale getirilen besiyerler petri kutlarına ortalama 20 ml olacak şekilde dökülmüştür. Bu aşamada, besiyer kalınlığının 4 mm'yi geçmemesine özen gösterilmiştir. Katı hale gelen besiyerler kullanılıncaya kadar 4^{o}C sıcaklık koşullarında buzdolabında muhafaza edilmiştir.
- Besiyer içinde bulunan kültürlerin hücre yoğunluğu, disk difüzyon testi için steril % 0,9 serum fizyolojik ile 0,5 Mc Farland skalasına ayarlanmıştır. Ekim için hazırlanmış sıvı besiyerindeki bakteri suşu kültürü, steril eküvyon çubuğu vasıtasıyla mueller hinton agarlı besiyeri plaklarına yayılmıştır. Yüzeyin kuruması 10-15 dakika oda sıcaklığında yüzeyin kuruması için beklendikten sonra diskler arasındaki mesafe 30 mm olacak biçimde ayarlanmış, daha sonra Çizelge 2.1.'de belirtilen antibiyotik diskler plakalara yerleştirilmiştir.

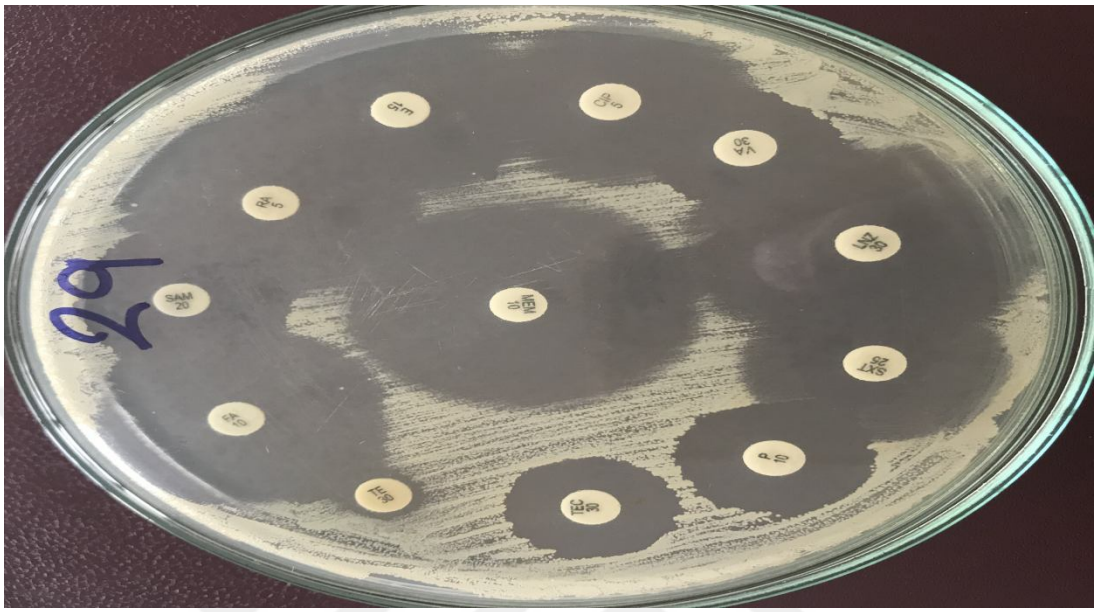
Çizelge 2.1. Kullanılan Antibiyotik Diskleri

	Antibiyotik Diskleri	Kısaltması	Disk İçeriği (µg)
1	Ampisilin/Sulbaktam	SAM	20
2	Tetrasiklin	TE	30
3	Teikoplanin	TEC	30
4	Sulfametanol Trimeteprim	SXT	25
5	Fusidik asit	FA	10
6	Penisilin	P	10
7	Linozolit	LNZ	30
8	Vankomisin	VA	30
9	Rifampin	RA	5
10	Eritromisin	E	15
11	Siprofloksasin	CIP	5
12	Meropenem	MEM	10

Petri kutuları 37ºC'de 1 gece inkübe edildikten sonra aydınlık bir ortamda inhibasyon zon çapı incelenmiştir. Zon çaplarının yorumlanmasında Clinical &

Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri baz alınarak değerlendirilmiştir.

29 nolu suşa ait disk difüzyon testi Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. 21 nolu suşa ait disk difüzyon testi sonucu

2.2.2. Kristal Viyole Boyama Yöntemi

Kristal Viyole Boyama Yöntemi'nde iki farklı TSB besiyeri hazırlanmıştır.

- 30 gr TSB ve 1 lt distile su ile hazırlanan 1 numaralı besiyer içerisindeki suşlar, 37˚C'de 1 gece inkübe edilmiştir.
- 2 numaralı besiyer ise; 1,5 g TSB, 1,25 g glükoz ve 50 ml distile su ile hazırlanmıştır.

96 kuyucuklu plağın A1 numaralı kısmına 200 ml; diğerlerine 195 ml besiyer eklenmiştir. İnkübasyon işlemi sonrasında 1 numaralı besiyerdeki kültürler, 1:40 oranında seyreltilerek süspansiyon hazırlanmıştır. Diğer kuyucuklarda ise, 5 ml süspansiyon dahil edilmiştir. Belirtilen ilavelerden sonra mikrotitrasyon plağı 37˚C'de 48 saat inkübe edilmiş, bu işlemin ardından ise kuyucuklar 20 ml steril fosfat buffer saline ile su yıkanmıştır. Kurumuş kuyucuklara % 1 kristal viyole solüsyonu ilave edilmiş ve 15 dakika boyunca beklenmiştir. Daha sonra distile su ile yıkanan kuyucuklar kurumaya bırakılmıştır.

Bu aşamadan sonra 200 ml % 95 etil alkol ilave edilen kuyucuklar, % 95'lik etanol ile serbest hale getirilmiş ve kristal viyole miktarı spektrofometrede 570 nm'lik dalga boyu kullanılarak ölçülmüştür (Peeters ve ark 2008). Söz konusu işlem, her bir suş için üç kez yinelenmiştir.

OD değeri (ODc) biyofilm negatif kontrol suşu ile elde edilen OD değerleri ile hesaplanan standart sapma değerinin OD ortalamasına eklenmesiyle hesaplanmıştır. Kuyucuklardan A1 değeri çıkarılır, en küçük değer bulunur, standart sapma değeri hesaplanır.

En küçük değer +(3×standart sapma)

Ortalama OD değeri>ODc olan izolatlar biyofilm üretici olarak nitelendirilmiştir. Aksi durum ise biyofilm oluşumunun olmadığı şeklinde raporlanmıştır.

3. BULGULAR

Çalısma kapsamına incelenen 55 adet KNS pozitif suşlarının çeşitli antibiyotiklere (SAM Ampisilin/Sulbaktam; TE: Tetrasiklin; TEC: Teikoplanin; SXT: Sulfametanol Trineteprim; FA: Fucidik asit; P: Penisilin, LNZ: Linozolit; VA: Vankomisin; RA: Rifampin; E: Eritromisin; CİP: Cipro; MEM: Meropenen) karşı duyarlılıkları incelenmiştir.

Kan kültürlerinden izole dilen 55 adet suşun Çizelge 2.1.'de belirtilen 12 farklı antibiyotiklere karşı oluşturdukları zon çapları hesaplanmış olup; ilgili değerler Çizelge 3.1.'de ortaya konmuştur.

Çizelge 3.1. Antibiyotik Duyarlılık Testi Bulguları

Suşlar	SAM	TE	TEC	SXT	FA	P	LNZ	VA	RA	E	CİP	MEM
1	30	32	20	32	38	46	35	20	30	18	26	32
2	24	30	19	32	34	44	36	18	32	31	30	32
3	24	11	16	34	29	19	19	16	34	32	36	30
4	24	22	15	13	30	40	33	18	33	30	32	35
5	40	25	14	21	22	40	40	25	22	20	20	40
6	20	25	11	30	8	20	36	19	40	33	24	26
9	26	25	19	38	35	20	35	17	36	34	39	33
10	30	27	18	31	32	28	30	18	33	26	26	36
11	25	28	20	35	34	19	40	15	32	28	32	20
13	39	24	16	31	27	32	17	25	32	34	33	32
14	25	26	19	30	30	19	18	21	34	33	32	22
15	23	12	18	30	30	18	19	17	30	36	30	33
16	25	25	18	28	31	21	35	19	28	30	15	16
17	25	24	11	27	30	21	33	22	40	19	28	34
18	21	10	18	25	15	19	39	24	33	26	33	28
19	26	26	22	28	42	21	34	18	30	19	26	32
20	26	14	18	24	32	22	34	19	32	14	30	34
21	24	9	18	31	30	20	36	16	34	30	36	36
22	30	22	20	30	36	24	42	20	20	32	32	44
24	17	25	18	15	19	15	18	19	19	32	18	11
25	21	9	10	18	21	7-8	19	17	22	21	25	32
29	24	9	18	26	35	20	32	19	33	30	28	36
32	37	26	18	29	36	43	41	20	33	32	40	35
33	25	27	19	27	35	20	41	21	35	31	29	38

Çizelge 3.1. (Devam)

34	22	28	17	26	30	17	31	18	30	22	28	37
35	22	9	12	28	33	10	35	19	32	30	29	33
36	25	11	19	30	33	21	40	19	32	33	28	40
38	26	30	21	33	36	19	40	24	40	34	32	24
39	31	27	18	31	32	19	40	21	36	34	32	35
40	19	22	18	25	10	14	36	19	38	26	32	25
41	27	26	17	22	30	18	32	18	32	28	18	35
42	19	24	17	24	11	14	30	16	32	15	30	28
43	19	31	22	4	20	10	11	25	12	16	12	16
44	23	24	19	32	16	18	38	22	38	36	32	32
45	23	26	21	20	12	32	26	20	20	34	30	31
47	20	26	12	25	13	17	32	17	30	30	30	28
48	25	24	17	26	27	16	32	20	32	13	26	31
49	22	26	18	30	30	20	30	20	38	11	16	32
50	14	20	17	13	20	19	22	15	21	13	18	21
51	13	29	11	15	21	18	30	11	35	19	23	14
52	25	27	11	15	13	21	17	13	21	15	15	19
53	12	14	11	15	23	25	19	18	39	17	18	22
54	14	19	13	14	22	36	15	12	31	15	14	13
55	22	27	11	15	22	15	25	11	33	14	18	9

Kan kültürlerinden izole dilen 55 adet suşun çeşitli antibiyotiklere karşı direnç ya da duyarlılık durumları yorumlanırken EUCAST ve CLSI sınır değerlerinden yararlanılmaktadır. Çalışmada kullanılan 12 farklı antibiyotiğe ilişkin sınır değerlere Çizelge 3.2.'de yer verilmektedir.

Çizelge 3.2. Antibiyotiklere İlişkin Sınır Zon Çapları

Antibiyotik Adı	Sınır Değer	Kriter
SAM	≥18	EUCAST
TE	≥22	EUCAST
TEC	≥14	CLSI
SXT	≥17	EUCAST
FA	≥24	EUCAST
P	≥26	EUCAST
LNZ	≥21	EUCAST
VA	≤2 (MIC Değeri)	CLSI
RA	≥26	EUCAST
E	≥21	EUCAST
CİP	≥21	EUCAST
MEM	≥23	CLSI

Kaynak: EUCAST, 2018; CLSI, 2012.

Çizelge 3.2.'de yer alan değerler, çalışma kapsamında kullanılan antibiyotiklere ilişkin sınır zon çaplarını belirtmektedir. Buna göre suşların oluşturmuş oldukları zon çaplarının ilgili sınır değerden yüksek olması duyarlı, düşük olması ise dirençli olarak yorumlanmalıdır. Bu kapsamda suşların hangi antibiyotiklere karşı direnç oluşturdukları Çizelge 3.3. yardımıyla açıklanmaktadır.

Çizelge 3.3. Suşların Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Direnç Özelikleri

Antibiyotik	Dirençli Suş(lar)
SAM	24, 50, 51, 53 ve 54 nolu suş
TE	3, 15, 18, 20, 21, 25, 29, 35, 36, 50, 53 ve 54 nolu suşlar
TEC	6, 17, 25, 35, 47, 51, 53, 54 ve 55 nolu suşlar
SXT	4, 43, 50, 51, 52, 53, 54 ve 55 nolu suşlar
FA	5, 6, 18, 24, 25, 40, 42, 43, 44, 45, 47, 50, 51, 52, 53, 54 ve 55 nolu suşlar
P	3, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 29, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 ve 55 nolu suşlar
LNZ	3, 13, 14, 15, 24, 25, 52, 53 ve 55 nolu suşlar
VA	EUCAST ve CLSI değerlerinde zon çapı ile ilgili bir sınır belirtilmemiş sadece MIK değeri ortaya konmuştur. Bu yüzden söz konusu antibiyotiğin direnç özelliği yorumlanamamıştır.
RA	5, 25, 43, 50 ve 52 nolu suşlar
E	1, 5, 17, 20, 50, 51, 52, 53, 54 ve 55 nolu suşlar
CİP	16, 43, 50, 52, 53, 54 ve 55 nolu suşlar
MEM	24, 51, 52, 53, 54 ve 55 nolu suşlar

Çizelge 3.3. doğrultusunda elde edilen sonuçlar antibiyotik türlerine göre şu şekilde yorumlanabilir:

- Ampisilin/Sulbaktam; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 10 direnç durumu tespit edilmiştir.
- Tetrasiklin; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 22 oranında direnç özelliği tespit edilmiştir.
- Teikoplanin direnci *Staphylococcus spp.* suşlarında % 16'dır.
- Sulfametanol Trimetoprim direnci *Staphylococcus spp.* suşlarında % 15 olarak gerçekleşmiştir.
- Fusidik asit; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 31 direnç durumu saptanmıştır.
- Penisilin; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 60 gibi yüksek bir oranda direnç görülmüştür.
- Linozolit direnci *Staphylococcus spp.* suşlarında % 16'dır.
- Rifampin türü antibiyotiğe suşların % 9'u direnç göstermiştir.
- Eritromisin; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 18 direnç durumu saptanmıştır.
- Siprofloksasin türü antibiyotiğe karşı direnç yüzdesi % 13'dür.
- Meropenem direnci *Staphylococcus spp.* suşlarında % 11 olarak gerçekleşmiştir.

3.1. Biyofilm Test Sonuçları

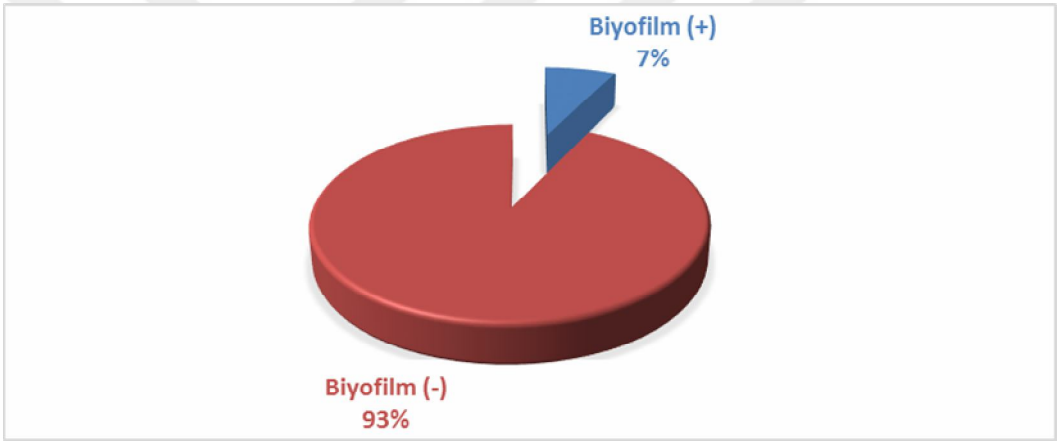
Kan örneklerinden izole ettiğimiz 55 adet *Staphylococcus spp.* suşlarının biyofilm yapıp yapmadığı kristale viyole boyama yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Yapılan spektrofotometrik ölçüm sonucu çizelge 3.4'te verilmiştir.

Çizelge 3.4. Biyofim Ölçüm Bulguları

Örnek Numarası	Optik Değeri	Örnek Numarası	Optik Değeri	Örnek Numarası	Optik Değeri
1	0,775	**20**	0,812	**39**	0,602
2	0,385	**21**	0,36	**40**	0,426
3	0,204	**22**	0,139	**41**	0,524
4	0,264	**23**	0,533	**42**	0,339
5	0,305	**24**	0,28	**43**	0,257
6	0,221	**25**	0,325	**44**	0,601
7	0,436	**26**	0,138	**45**	0,418
8	0,167	**27**	0,355	**46**	0,358
9	0,478	**28**	0,434	**47**	0,600
10	0,456	**29**	0,255	**48**	0,312
11	0,494	**30**	0,568	**49**	0,531
12	0,413	**31**	0,392	**50**	0,132
13	0,547	**32**	0,555	**51**	0,224
14	0,23	**33**	0,382	**52**	0,27
15	0,319	**34**	0,406	**53**	0,218
16	0,296	**35**	0,723	**54**	0,156
17	0,367	**36**	0,424	**55**	0,118
18	0,63	**37**	0,486		
19	0,19	**38**	0,773		

Yapılan ölçümler sonucunda negatif kontrol olarak kullanılan A sütununun ortalama değeri 0,117; biyofilm ölçümü yapılan kuyucuklara ait en küçük değer ise 0,118 olarak hesaplanmıştır. Biyofilm ölçümü yapılan 55 adet sonuçtan negatif kontrol değeri çıkarılmıştır. Elde edilen ölçümlerin standart sapması 0,171 olarak bulunmuştur. En küçük değer +(3Xstandart sapma)=ODc formülü ile cut off değeri bulunarak biyofilm pozitif ve negatif suşlar tespit edilmiştir. ODc'den küçük değerler negatif büyükler ise pozitif olarak kabul edilmiştir. (Temel ve Bayrı, Christensen ve ark 1985)

ODc=0,118+(3x0,171)=0,631 değeri cut off değeri olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu değere göre 1,20,35 ve 38 nolu 4 adet suş (% 7,27) (Şekil 3.1) biyofilm pozitif olarak belirlenmiştir. (Çizelge 3.4)



Şekil 3.1. Kristal viyole boyama yöntemi ile biyofilm oluşumu oranları

4. TARTIŞMA

Deri ve burna yerleşen Stafilokoklar, özellikle hastane ortamlarında her yerde bulunabilen bakteriler arasında yer almaktadır. Doğada yaygın olarak karşılaşılan bu tür bakteriler, ciddi hastalıklara yol açabilmektedir. Öte yandan söz konusu bakterilerin biyofilm oluşturması ise, hem hastalığın süresini hem de ekonomik maliyetini artırmaktadır. Bu bağlamda bakterilerin tanımlanması, biyofilm oluşumunun tespiti ve antibiyotik direnci saptanması stafilokokların neden olduğu hastalıkların tedavisinde önem arz etmektedir. Stafilokokların neden olduğu hastalıkların tedavisinde uygun antibiyotik tedavisinin yapılmaması bakterilerin birden çok ilaca direnç geliştirmesine neden olarak hastalığın şiddetlenmesine yol açmaktadır (Şen ve Özdemir 2016). Nitekim kan kültürlerinden izole edilen türler ile enfeksiyonlar arasındaki ilişki ise, klinik ortamlarda tespit edilebilmektedir. Böylece konu ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilecek bulgular yeni ilaçların üretilmesine ve tedavi süresinin kısaltılmasına zemin hazırlayabilecektir.

Biyofilm içine yerleşen bakteriler çok yüksek oranda antibiyotiklere karşı direnç göstermektedirler. Böyle bir durumda enfeksiyonun tedavi edilebilmesi biyofilmin oluştuğu doku veya yabancı cismin vücuttan çıkartılmalı ve daha sonra antibiyotik tedavisine geçilmelidir. Avrupa ülkelerinde (İngiltere, Fransa, Danimarka, Almanya, Norveç ve İsveç) antibiyotik duyarlılık test standartları ile ilgili 6 kuruluş faaliyet göstermişken; bu kuruluşların 1996 yılında birleşmesiyle Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi kurulmuştur. Söz konusu komite içerisinde Türkiye'de dahil 33 Avrupa ülkesinden temsilci yer almaktadır.

Biyofilmlerin antibiyotiklere karşı direnç durumları ve biyofilm özellikleri ulusal ve uluslararası literatürde çalışmamızda olduğu gibi disk difüzyon testi ve kristal viyole boyama yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

Vasudevan ve ark (2003), biyofilm oluşumunu ve *S. aureus* örneklerinden hareketle icaA ve icaD genlerinin varlığını incelemişlerdir. Çalışmalarında congo red agar (CRA) yöntemini ve mikrotitre plak (MP) yöntemini kullanmışlardır. CRA yönteminde 35 *S. aureus* suşunun 32'sinde; MP yöntemi ile 24'ünde pozitiflik bulmuşlardır. Olivera ve ark (2004), *S. aureus* türünün biyofilm oluşturma özelliğini araştırmışlardır. MP, CRA standart tüp (ST) ve fluorescent in situ hybridization

(FISH) yöntemlerinin kullanıldığı çalışmada, MP ile % 18,75 oranında pozitif sonuç bulunmuşken; CRA ve FISH yöntemlerinde ise bu oranının % 37,5'e çıktığı ortaya konmuştur.

Cafiso ve ark (2004), *S. epidermidis*'in biyofilm oluşturma özelliği üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlar, icaRADBC geninin çalışma kapsamında ele alınan izolatların % 45'inde bulunduğu ve söz konusu izolatların, antibiyotiklere karşı daha dirençli olduklarını göstermektedir.

Arciola ve ark (2005), çalışma kapsamında inceledikleri 80 suşu ortopedik implantlardan izole etmişlerdir. PCR yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen analizlerin sonuçları, icaA ve icaD genlerinin biyofilm üretmede sorumlu olduklarına işaret etmektedir.

Yiğit ve ark (2008), disk difüzyon yöntemi kullanılarak kan kültürlerinden izole edilen toplam 50 KNS suşunun metisilin direncini belirlemeye çalışmışlardır. Elde edilen bulgular, suşların 20 (% 40)'sinde metisiline direnç saptandığı ortaya koymaktadır.

Öksüz ve Gürler (2009), klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık özelliklerini araştırmışlardır. Çalışma kapsamında metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) suşları arasında iki suş teikoplanine dirençli, bir suş da orta duyarlı olarak saptanmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* MRSA suşları arasında bir suş, MRKNS suşları arasında ise iki suş tigesikline karşı direnç özelliği göstermiştir. Telitromisin direnci MRSA suşlarında % 33, MRKNS suşlarında ise % 37 olarak belirlenmiştir. MRSA suşları arasında dokuz (% 18), MRKNS suşları arasında ise 18 (% 30) suşun klindamisin direncine sahip olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte bütün suşlar linezolid, kinupristin/dalfopristin ve daptomisine arşı duyarlı olarak raporlanmıştır.

Dinç ve ark (2011), kandan izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus (MRSA)* suşlarının vankomisin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin türü antibiyotiklere karşı duyarlılık durumları test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, bir MRSA suşu CLSI kriterleri baz alındığında vankomisine orta derecede duyarlı, EUCAST kriterlerine göre ise dirençli olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte bütün suşlar, linezolid ve daptomisine duyarlılık; dört suş ise tigesikline karşı dirençli

saptanmıştır. Chaieb ve ark (2011), yapmış oldukları çalışmada *S. epidermidis* türünde icaA ve icaD genlerinin varlığını ve CRA testi kullanılarak biyofilm üretimini araştırmışlardır. Elde edilen bulgular, ica operonu için pozitif 23 suşun 15'inin biyofilm açısıdan pozitif sonuç verdiğine işaret etmektedir. Diğer taraftan 8 örnek biyofilm üretme özelliği bakımından negatif sonuç vermiştir.

Khorshed ve Özbal (2012), kan kültürlerinde izole edilen koagülaz negatif stafilokokların türlerini belirledikten sonra ilgili suşların antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını araştırmışlardır. Laboratuvar çalışmaları sonucunda, *S.hominis, S.haemolyticus, S.xylosus, S.warneri, S.lentus ve S.chromogenes* türlerinin % 46.1-% 76.9'u ampisillin-sulbaktam, sefazolin ve metisiline; *S.warneri, S.saprophyticus* ve *S.simulans* türlerinin % 100'ü gentamisine; *S.xylosus* ile *S.saprophyticus*'un % 100'ü novobiosine, bütün türlerin % 33.3-% 66.7'si sefazoline, % 33.3-% 100'ü eritromisine, % 20.0-% 72.6'sı trimetoprimsülfametoksazola karşı dirençli bulunmuştur. Buna karşın *S.simulans* ampisillin-sulbaktam, sefazolin ve metisiline, *S.chromogenes* gentamisine, *S.xylosus* dışında izole edilen bütün türler ise teikoplanin ve vankomisine, *S.xylosus* ile *S.saprophyticus* dışındaki türler de novobiosine karşı duyarlı olarak tespit edilmiştir.

Özdemir (2014), yara yerinden izole edilen 50 *S.aureus* bakterisinin biyofilm özelliklerini araştırmıştır. Kongo kırmızılı agar besiyerine ekilen suşların 34'ünün biyofilm oluşumu pozitif olarak saptanmıştır. Bu bağlamda söz konusu örneklerin 17'sinde zayıf biyofilm oluşumu, 21'inde orta derece biyofilm oluşumu ve 12'sinde ise güçlü biyofilm oluşumu olduğu ortaya konmuştur. Ataol (2011); 56 dana kıyma, 56 tavuk but, 56 beyaz peynir örneği, süt fabrikasından temin edilen 56 çiğ süt örneği ve pastanelerden elde edilen 56 dondurma örneği olmak üzere toplam 280 gıda örneğini incelemiştir. Çalışma sonucunda stafilokok suşlarının; % 16,3'ünün koagülaz pozitif, % 83,7'sinin ise koagülaz negatif olduğu bulunmuştur. Üstelik suşların çeşitli antibiyotiklere karşı direnç özelliklerine de bakılmış olup; suşların % 32,1'inin ampisilin'e dirençli olduğu ortaya konmuştur. Diğer yandan söz konusu suşların, % 29,2'si tetrasiklin'e, % 21,1'i eritromisin'e, % 19,1'i metisilin'e, % 7,7'si amikasin'e, % 7,7'si kloromfenikol'e, % 6,7'si gentamisin'e ve % 4,8'i klindamisin'e dirençlilik bulunmuş olmasına rağmen; incelenen suşlar vankomisin'e karşı direnç göstermemiştir.

Tekin ve ark (2016), çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok türlerinin vankomisine direnç özelliğini araştırmışlardır. CLSI kriterleri referans alındığında ilgili suşlar direnç özelliği göstermemiştir. Ancak EUCAST kriterlerine göre ise, 6 suşun 3'ü ve 7 Metisilin Dirençli Koagulaz Negatif Stafilokok suşunun 1'i vankomisin'e karşı dirençli bulunmuştur.

Şen ve ark (2017) çalışmalarında, çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok türü suşların metisiline karşı direnç özelliklerini incelemişlerdir. çalışma kapsamında ayakta tedavi edilen hastalardan izole edilen *S. aureus* ve *KNS suşlarında* metisilin direnci sırasıyla % 4,5 ve % 32,1 olarak bulunmuştur. Ayrıca genel servislerdeki hastalardan alınan örneklerde direnç yüzdesi sırasıyla % 14,5 ve % 47,4 tespit edilmiştir. Son olarak yoğun bakımlardaki hastalarda ise söz konusu oran % 27,7 ve % 51,8 olarak gerçekleşmiştir.

Ekenoğlu (2017)'in örneklemini, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı hastane merkez laboratuvarına gönderilen kateter örneklerinden izole edilen 62 *Staphylococcus* suşu oluşturmaktadır. Söz konusu suşların biyofilm oluşturma özelliklerinin incelendiği çalışmada, aynı zamanda antibiyotiklerin biyofilmler üzerine etkisi ve metisilin direncinden sorumlu mecA geni araştırılmıştır. Elde edilen bulgular sonucunda, 62 stafilokok suşunun 34'ü (% 54,8) biyofilm açıdan pozitif sonuç vermiştir. Bu sonuçların % 23,5'i zayıf (+), % 32,4'ü orta (++) ve % 44,1'i güçlü (+++) biyofilm özelliği taşımaktadır. Diğer taraftan suşların % 90,3'ünün ise, mecA geni taşıdığı belirtilmiştir.

Eskici (2018), süt ürünlerinden izole edilen 44 *S. aureus* suşunun biyofilm oluşturma özellikleri incelemişlerdir. Kongo kırmızısı agar tekniğinin kullanıldığı çalışmada, izolatlarının % 52'sini biyofilm oluşturduğu görülmüştür. Öte yandan izolatların % 98'inin icaA geni taşıdığı belirtilmiştir. Bu bağlamda icaA ve icaD genlerinin, söz konusu suşların biyofilm üretimiyle doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

İştar (2018) çalışmasında; yara, kan ve kateter örneklerinden izole edilen S. aureus suşlarını dikkate almıştır. Toplam 200 suşu incelemiş ve suşların biyofilm oluşumunun tespitinde modifiye Christensen, MTT, BioTimer ve Congo Red Agar yöntemleri kullanmıştır. Üstelik PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyon) yöntemi

aracılığıyla biyofilm oluşumundan sorumlu ica operon varlığı ortaya koymaya çalışmıştır. Elde edilen sonuçlar, metisilin dirençli suşlar duyarlı suşlara göre daha kısa sürede ve daha yüksek oranda biyofilm oluşturduğunu göstermektedir. Diğer taraftan kan ve yara izolatları arasında biyofilm oluşumu açısından istatistiksel bir farkın bulunmaması çalışma kapsamında ulaşılan bir diğer sonuçtur.

Bilman ve Çiçek (2019), kan kültürlerinden izole edilmiş metisiline dirençli *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının seftarolin, linezolid ve vankomisin antibiyotik türlerine karşı duyarlılık özelliklerini incelemişlerdir. İncelenen bütün suşlar, vankomisin ve linezolid'e karşı duyarlı bulunmuştur. Seftarolin MRSA suşlarının ise % 90'ı duyarlı olarak raporlanmıştır.

Bu çalışmada, stafilokokların çeşitli antibiyotiklere karşı direnç özellikleri araştırılmış olup; incelenen suşların % 10'u ampisilin/sulbaktam'a; % 22'si tetrasiklin'e; % 16'sı teikoplanin'e direnç göstermiştir. Ayrıca ilgili suşlarda eritromisin'e karşı direnç % 18 olarak saptanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda söz konusu antibiyotiklere karşı direnç durumu şu şekilde özetlenebilir:

- Khorshed ve Özbal (2012) çalışmalarında, suşların % 46,1 ile % 76,9 arasında ampisillin-sulbaktam'a direnç gösterdiğini belirtmiştir. Diğer taraftan suşların en az % 33,3'ü eritromisine dirençlidir.

- Öksüz ve Gürler (2009), incelmiş oldukları suşlardan ikisinin teikoplanine direnç gösterdiğini raporlamışlardır.

- Dinç ve ark (2011), bir suşun EUCAST kriterine göre vankomisine dirençli olduğunu saptamışlardır.

- Tekin ve ark (2016), gerçekleştirdikleri çalışmada % 50 oranında vankomisin'e karşı dirençlilik tespit etmişlerdir.

- Özdemir (2014) çalışmasında, incelmiş olduğu 50 suşun % 32,1'inin ampisilin'e dirençli olduğu belirtmiştir. Bunun yanı sıra suşların % 29,2'si tetrasiklin'e ve % 21,1'inin ise eritromisin'e karşı dirençli olduğu ortaya konmuştur.

Uluslararası ve ulusal literatürde yer alan çalışmalar incelediğimizde bu çalışma kapsamında kullanılan çeşitli antibiyotiklerin dirençlilik oranlarının diğer çalışmalarla genel hatlarıyla benzerlik taşıdığı söylenebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, stafilokokların biyofilm oluşturma özellikleri ve antibiyotiklere karşı direnç durumları araştırılmıştır. Kahramanmaraş Necip Fazıl Devlet Hastanesi'nde tedavi gören 55 hastanın kan kültürlerinden izole edilen stafilokok türü bakteriler, etik kurulu onayı alındıktan sonra Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Meslek Yüksekokulu laboratuvarında incelenmiştir. Tanımlanan suşların antibiyotik direnç durumlarının tespitinde Mueller-Hinton agar besiyerleri kullanılmış ve 35 C'de 18-24 saatlik inkübasyon işleminin ardından ilgili besiyerlerin zon çapları ölçülmüştür. Buna göre, ele edilen değerlerin yorumlanmasında CLSI ve EUCAST kriterleri referans alınmış olup; çalışma kapsamında ulaşılan sonuçlar şu şekilde belirtilebilir:

- Ampisilin/Sulbaktam; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 10 direnç durumu tespit edilmiştir.
- Tetrasiklin; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 22 oranında direnç özelliği tespit edilmiştir.
- Teikoplanin direnci *Staphylococcus spp.* suşlarında % 16'dır.
- Sulfametanol Trineteprim direnci *Staphylococcus spp.* suşlarında % 15 olarak gerçekleşmiştir.
- Fusidik asit; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 31 direnç durumu saptanmıştır.
- Penisilin; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 60 gibi yüksek bir oranda direnç görülmüştür.
- Linozolit direnci *Staphylococcus spp.* suşlarında % 16'dır.
- Rifampin türü antibiyotiğe suşların % 9'u direnç göstermiştir.
- Eritromisin; *Staphylococcus spp.* suşlarında % 18 direnç durumu saptanmıştır. Siprofloksasin; suşların yüzde % 13'ü direnç göstermiştir.
- Meropenem direnci *Staphylococcus spp.* suşlarında % 11 olarak gerçekleşmiştir.

Diğer taraftan çalışma kapsamında incelenen suşların, biyofilm oluşturup oluşturmadıkları araştırılmıştır. Gerçekleştirilen araştırmalar neticesinde 1, 18, 20, 35 ve 38 nolu suçların biyofilm açısından pozitif özellik gösterdikleri, yani biyofilm oluşturdukları raporlanmıştır.

Sonuç olarak, kan kültürlerinden izole edilen suşların antibiyotiklere karşı direnç oranlarının dikkate alınmasının gerekli olduğu anlaşılmıştır. Diğer yandan enfeksiyonların biyofilm oluşturma özelliklerinin de saptanması gerekmektedir. Buna göre kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarına dayanılarak tedavi süreci belirlenmelidir. Ayrıca en etkin sonuç verecek antibiyotik seçimi yapılırken biyofilm oluşumu da dikkate alınmalıdır.

6. KAYNAKLAR

Ağalar C, Gürdal H, Gürbüz P, (2004). İntravasküler kateter enfeksiyonlarına tanısal yaklaşım. DPÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 6, 97-112.

Arciola CR, An YH, Campoccia D, Donati ME, Montanaro L, 2005. Etiology of implant orthopedic infections: a survey on 1027 clinical isolates. Int J Artif Organs, 28, 1091-1100.

Atakan M, 2006. Kütanöz lökositoklastik vaskülitli hastalarda hiperkoagülasyon faktörlerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Ataol Ö, 2011. Gıda örneklerinden izole edilen staphylococcus'larda biyofilm oluşumu ve antibiyotik dirençliliğinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı.

Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, Nagai Y, Iwama N, Asano K, Naimi T, Kuroda H, Cui L, Yamamoto K, Hiramatsu K, 2002.Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. Lancet, 359, 1819–1827.

Baştürk S, 2005. Eschericia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii suşlarında çeşitli kinolon grubu antibiyotiklerin duyarlılıklarının araştırılması. Doktora Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

BD, 2017. BD BBL acridine orange stain. Erişim tarihi 03 Mart 2019. Erişim adresi, http://legacy.bd.com/resource.aspx?IDX=30657

Bilman FB, Çiçek B, 2019. Kan kültürlerinden izole edilmiş metisiline dirençli staphylococcus Aureus ve koagülaz negatif stafilokok suşlarının seftarolin, linezolid ve vankomisin in vitro duyarlılığının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg, 49 (1), 35-40.

Boz ES, 2014. Toplum kaynaklı ve nozokomiyal deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen staphylococcus aureus'ların mlsb direnci ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Bravo, LTC, Oethinger, MDO, 2009. 46 Staphylococcus saccharolyticus: a rare but ımportant cause of anaerobic endocarditis microbiology. American Journal of Clinical Pathology, 131 (2), 295–296.

Cafiso V, Bertuccio T, Santagati M, Campanile F, Amicosante G, Perilli MG, 2004. Presence of the ica operon in clinical isolates of Staphylococcus epidermidis and its role in biofilm production. Clin Microbiol Infect, 10 (12), 1081-88.

Cargill JS, Upton M., 2009. Low concentrations of vancomycin stimulate biofilm formation in some clinical isolates of staphylococcus epidermidis. J. Clin. Pathol, 62, 1112–1116.

Chaieb K, Kouidhi B, Jrah H, Mahdouani K, Bakhrouf A, 2011. Antibacterial activity of thymoquinone, an active principle of Nigella sativa and its potency to prevent bacteria biofilm formation. Comp Altern Med, 11.

Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, 1985. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. JClin Microbiol, 22, 996–1006.

Çakıcı N, Demirel Zorba NN, Akçalı A, 2015. Gıda endüstrisi çalışanları ve stafilokokal gıda zehirlenmeleri. Turk Hij Den Biyol Derg, 72 (4), 337-50.

Çalık Z, 1998. Koagülaz olumlu ve olumsuz stafilokok suşlarında metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum

Çalışkan E, Öztürk CE, Şahin İ, 2013. Staphylococcus aureus suşlarında sodyum klorürlü mueller hinton agar kullanımının metisilin direncini saptamadaki etkinliği. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 3 (1), 10-12.

Demirpek U, 2019. Antimikrobiyal duyarlılık testleri. Erişim tarihi 06 Şubat 2019. Erişim adresi, https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/128201112107-49.pdf.

Diatek, 2018. Biyofilm nedir? Erişim tarihi 04 Nisan 2019. Erişim adresi, http://www.diatek.com.tr/Makale-Yontem/Mikrobiyolojik-Analiz/Biyofilm-Nedir_3317.htm

Dinç F, Dinç FT, Akca B, Sınırtaş AM, Özakın C, 2011. Kandan izole edilen metisiline dirençli staphylococcus aureus (mrsa) suşlarının clsı ve eucast kriterlerine göre vankomisin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin in vitro duyarlılık sonuçları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 41 (3), 120-26.

Doğanay M, 2002. Sepsisde: Klinik, tanı ve tedavi. Yoğun Bakım Dergisi, 2 (Ek 1), 44-49.

Dordet-Frisoni E, Dorchies G, De Araujo C, Talon R, Leroy S, 2007. Genomic diversity in staphylococcus xylosus. Appl Environ Microbiol, 73 (22), 199-209.

Dündar V, Dündar DÖ, 2008. Stafilokok enfeksiyonları. İçinde: Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, 4.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2065-2077.

Ekenoğlu Y, 2017. Kateter örneklerinden izole edilen staphylococcus suşlarında biyofilm oluşumunun, antibiyotiklerin biyofilmler üzerine etkisinin ve meca geninin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Emeksiz T, Kendirli T, Perk O, Azapağası E, Asarcıklı F, Erat T, Çiftçi E, Yavuz G, 2016. Ağır seyirli stafilokoksik haşlanmış deri sendromlu bir olgu. J Pediatr Emerg Intensive Care Med, 3, 32-35.

Erdoğdu V, Metin M, 2013. Parapnömonik plevral efüzyon ve ampiyem. Solunum 15 (2), 69-76.

Ertürk C, Altay MA, Aşkar H, 2011. Osteomiyelitin farklı klinik şekilleri. TOTBİD Dergisi, 10(3), 225-32.

Gülbandılar A, 2009. Kütahya yöresinde burun mukozasındaki staphylococcus aureus taşıyıcılığının ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 18, 1-6.

Güleroğlu S, 2001. Metisiline dirençli stafilokoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Haspolat Ş, 2003. Santral sinir sistemi enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri J Pediatr-Special Topics, 1 (2): 154-160.

Haznedaroğlu T, 2006. Metisilin dirençli s. aureus (mrsa), korunma ve kontrol. GATA İnfeksiyon Kontrol Komitesi. Erişim Tarihi: 20 Haziran 2019. Erişim adresi, http://www.gata.edu.tr/infkom/MRSA.pdf.

İştar EH, 2018. çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş metisiline duyarlı staphylococcus aureus (mssa) ve metisiline dirençli staphylococcus aureus (mrsa) suşlarının biyofilm oluşturma özelliklerinin konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle araştırılması. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Karaoğlan İ, 2011. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının sınıflandırılması ve etyolojisi. Erişim tarihi 04 Şubat 2019. Erişim adresi, http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2012-03/html/2012-10-3-109-119.htm

Khorshed A, Özbal Y, 2012. Kan kültürlerinde izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Sağlık Bilimler Dergisi, 21 (3), 153-63.

Kirby, WMM, Yoshihara GM, Sundsted KS, Warren JH, 1956. Clinical usefulness of a single disc method for antibiotic sensitivity testing. Antibiotics Annu, 892.

Koluman A, Özemir H, 2013. Biyofilm ve gıda hijyeni açısından önemi, Erişim adresi 05 Nisan 2019. Erişim adresi,http://www.dunyagida.com.tr/haber/biyofilm-ve-gida-hijyeni-yonunden onemi/4335

Köse Ş, 2014. Merkezi sinir sistemi infeksiyonları. Erişim tarihi 02 Şubat 2019. Erişim adresi, https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2014/04/Merkezi-Sinir-Sistemi-% C4% B0nfeksiyonlar% C4% B1.pdf

Kuba M, 2012. İçme suyu pompalarında escherıchıa colı'nin oluşturduğu biyofilm yapısının incelenmesi ve oluşmasının önlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, İzmir

Kutlu SB, 2006. Çeşitli klinik materyallerden izole edilen staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci ve e -test ile vankomisin mıc değerlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Löfblom J, Rosenstein R, Nguyen M, Stahl S, Götz F, 2017. Staphylococcus carnosus: from starter culture to protein engineering platform. Appl Microbiol Biotechnol, 101 (23), 8293–8307.

Males BM, Bartholomew WR, Amsterdam D, 1985. Staphylococcus simulans septicemia in a patient with chronic osteomyelitis and pyarthrosis. J Clin Microbiol. 1985, 21 (2), 255–257.

Mikrobiyoloji, 2017. Koagulase testi. Erişim tarihi 11 Nisan 2019. Erişim adresi, http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeKardes.aspx?F6E10F8892433CFFA79D6F5E6C1B43FF3DB31F6A1D609AA7.

Mikrobiyoloji, 2019. Koagulase testi. Erişim tarihi 05 Şubat 2019. Erişim adresi, http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeKardes.aspx?F6E10F8892433CFFA79D6F5E6C1B43FF3DB31F6A1D609AA7.

Öcal DN, Dolapçı İ, Gençtürk Z, Tekeli A, 2017. Vankomisin ve daptomisinin koagülaz-negatif stafilokok izolatlarının oluşturduğu biyofilm üzerine in vitro etkisi. Mikrobiyol Bul, 51 (3), 220-235.

Öksüz L, Gürler N, 2009. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları. ANKEM Derg, 23 (2), 71-77.

Özdemir T, 2014. Yara yerinden izole edilen staphylococcus aureus suşlarının biyofilm oluşumunun konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Peeters E, Nelis HJ, Coenye T, 2008. Comparison on multiple methods for quantification of microbial biofilms grown in microtiter plates. J Microbiol Methods, 72, 157-165.

Ruh E, 2015. Stafilokoklar. Erişim tarihi 05 Mart 2019. Erişim adresi, http://docs.neu.edu.tr/staff/emrah.ruh/Stafilokoklar% 20D% C3% B6nem% 20III% 202015_4.pdf.

Schwendener S, Perreten V, 2012. New MLS B-resistance gene erm (43) in staphylococcus lentus. Agents Chemother, 56, 4746–4752.

Shahendeh Z, Shafi H, Sadighian F, 2015. Association of staphylococcus cohnii subspecies urealyticum infection with recurrence of renal staghorn stone. Caspian J Intern Med, 6 (1), 40–42.

Şen E, Özdemir H, 2016. Staphylococcus aureus'un antibiyotik dirençliliği ve halk sağlığı açısından önemi. Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi, 14 (1), 20-35.

Şen P, Demirdal T, Özdemir R, Nemli SA, Baran N, Er H, Güngör S, 2017. Stafilokoklarda antimikrobiyal direnç: 6 yıllık değerlendirme. Medeniyet Medical Journal, 32 (4), 205-211.

Tekin SZ, Aksaray S, Bozkurt F, Albayrak G, Taşçıoğlu J, 2016. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok türlerinde vankomisin direncinin araştırılması. Family Practice & Palliative Care, 1 (2), 43-47.

Temel A, Bayrı E, 2018. Bakteriyel biyofilmler: Saptama yöntemleri ve antibiyotik direncindeki rolü. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 48 (1), 1-13.

Vasudevan P, Nair MKM, Annamali T, Venkitanarayanan KS, 2003. Phenotypic and genotypic characterization of bovine mastitis isolates of Staphylococcus aureus for biofilm formation. Vet Microbiol, 92, 179-85.

Wang N, Neilan AM, Klompas M, 2013. Staphylococcus intermedius infections: case report and literature review. Infectious Disease Reports, 5, 6-11.

Wang LX, Hu ZD, Hu YM, Tian B, Li J, Wang FX, Yang H, Xu HR, Li YC, Li J, 2013. Molecular analysis and frequency of Staphylococcus aureus virulence genes isolated from bloodstream infections in a teaching hospital in Tianjin, China. Genet Mol Res. 11-12 (1), 646-654.

Willke A, 2016. Biyofilm ve biyofilme yaklaşım. Erişim tarihi 19 Mayıs 2019. Erişim adresi, https://docplayer.biz.tr/24738665-Biyofilm-ve-biyofilme-yaklasim-prof-dr-ayse-willke-udais-2016-istanbul.html.

Yavuz SŞ, 2015. İnfektif endokardit: Güncel bilgiler. Klimik Dergisi, 28 (2): 46-67.

Yaylı S, 2011. Sık görülen bakteriyel deri infeksiyonları. Türk derm, 45 (2), 104-108.

Yenicesu C, Demirel Y, 2012. Kadınlarda komplike üriner sistem enfeksiyonları. Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics, 3 (5), 16-21.

Yeşilağaç H, 2007. 3 ay-3 yaş arası ateşli çocuklarda gizli bakteriyemi ve ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana

Yıldırım F, Türkoğlu M, 2018. Ölümcül toplum kökenli enfeksiyonlar: toksik şok sendromu, post splenektomi enfeksiyonu, meningokoksemi. Türkiye Klinikleri J Intensive Care-Special Topics, 4 (1), 90-96.

Yiğit N, Aktaş AE, Doğruman F, Ayyıldız A, 2008. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tiplendirilmesi ve metisilin direnci. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 65 (2), 61-66.

Yüksekdağ AN, Baltacı N, 2013. Staphylococcus aureus türlerinde biyofilm ve biyofilm oluşumundan sorumlu genler. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 43, 77-83.

7. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2018/05 **Toplantı Tarihi : 07.03.2018**

Karar Sayısı 2018/89 S.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü öğretim üyesi Doç.Dr.Mustafa Onur ALADAĞ'ın "Kan Kültürlerinden İzole Edilen Staphylococcus'ların Biyofilm ve Direnç Özelliklerinin Araştırılması" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 20.02.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr.Mustafa Onur ALADAĞ'ın "Kan Kültürlerinden İzole Edilen Staphylococcus'ların Biyofilm ve Direnç Özelliklerinin Araştırılması" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
07/03/2018
S.Selcen ÇELİK
Sekreterya

8. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	Songül KARTAL
Doğum Tarihi	1988
E-mail	songulkartal46@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

2006	Atatürk Lisesi
2008-2012	Çukurova Üniversitesi, Adana Sağlık Yüksekokulu, Lisans, Ebelik Bölümü
2014-2019	Selçuk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yüksek Lisans, Tıbbi Laboratuvar Bilimleri

İŞ TECRÜBESİ

2012-2013	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
2014-	T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü