

# MRSA DİRENÇ MEKANİZMALARI: DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE EPİDEMİYOLOJİSİ

Banu SANCAK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA  
banusancak@yahoo.com

## ÖZET

*Metisilin klinik kullanıma girmesinden iki yıl sonra, ilk kez 1961 yılında metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren farklı MRSA klonları tüm dünyada hızla yayılım göstermiştir. MRSA'ya bağlı gelişen enfeksiyonlar öncelikle hastanelerde görülmeye başlamıştır. Ancak son yıllarda toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonları da giderek önem kazanmıştır. Günümüzde gerek hastane kaynaklı (HK-MRSA) gerekse TK-MRSA enfeksiyonları tüm dünyada büyük bir sorun haline gelmiştir. Son yıllarda HK-MRSA ile TK-MRSA arasındaki ayırım ortadan kalkmaya başlamış ve özellikle ABD ve Tayvan gibi bazı ülkelerdeki hastanelerde TK-MRSA izolatları, HK-MRSA izolatlarının yerini almaya başlamıştır.*

**Anahtar sözcükler:** *epidemioloji, mecA, metisilin dirençli Staphylococcus aureus, SCCmec*

## SUMMARY

### Resistance Mechanisms of MRSA: Epidemiology in the World and Turkey

*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) was first described in 1961, two years after the introduction of methicillin into clinical practice. Since that time, a number of clones MRSA have spread widely worldwide. Methicillin-resistant S.aureus infections were first detected in hospitals. However in recent years MRSA infections have emerged in the community. Therefore, both healthcare associated (HA-MRSA) and community associated MRSA (CA-MRSA) infections became an important problem worldwide. During recent years, the distinction between HA-MRSA and CA-MRSA has started to disappear and CA-MRSA now began to replace HA-MRSA in healthcare facilities of some countries such as USA and Taiwan.*

**Keywords:** *epidemiology, mecA, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, SCCmec*

## TARİHÇE

*S.aureus*'larda antibiyotik direnci ilk kez, 1930'lu yıllarda klinik kullanıma giren sülfonamid grubu antibiyotiklerle başlamış ve günümüzde linezolid, daptomisin gibi yeni antibiyotiklere kadar uzanmıştır. 1941 yılında penisilin G'nin klinikte kullanıma girmesinden önce *S.aureus* izolatları ile meydana gelen enfeksiyonlarda görülen mortalite hızı % 80'leri bulmuştur<sup>(13)</sup>. Penisilin G kullanılmaya başlandıktan sonra *S.aureus*'a bağlı ölümcül enfeksiyonlar, dramatik olarak azalma göstermiştir. Ne yazık ki bu yüz güldürücü durum çok uzun sürmemiş, ilk kez 1942 yılında penisilinaz enzimi sentezleyen izolat saptanmıştır. Bunu takip eden

yıllarda sadece hastane kaynaklı değil toplum kaynaklı izolatlarda da penisilin direnci görülmeye başlanmıştır. 1950'li yıllarda günümüzde ST30-TK-MRSA-IV olarak adlandırılan penisilin dirençli faj tip 80-81 *S.aureus* klonu tüm dünyada gerek hastane kaynaklı gerekse toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açmıştır. Daha sonraki yıllarda penisilinaz üreten izolatların sayısı giderek artış göstermiş, günümüzde % 90-95'lere ulaşmıştır. Penisilinaz enziminin yol açtığı bu direnç sorunu, 1959 yılında beta-laktamaz enzime dayanıklı yarı sentetik bir penisilin olan metisilin ile ortadan kaldırılmıştır. Ancak, metisilin kullanımının başlamasından sadece iki yıl sonra, 1961 yılında İngiltere'de Colindale Hastanesinde ilk MRSA izolatı (COL izolatı)

tanımlanmıştır. Bunu takip eden yıllarda hastane kaynaklı MRSA izolatları tüm dünyada görülmeye başlanmıştır. 1990'lı yıllardan sonra ise toplum kaynaklı MRSA izolatları ortaya çıkmıştır<sup>(6,11,13,42)</sup>.

*Archaic* klonu 1970 ve 1980'li yıllarda İngiltere'de ve Avrupa'daki hastanelerde önemli salgınlara yol açarken ABD bu salgınların dışında kalmıştır. 1980'li yıllara gelindiğinde *Archaic* klonu ortadan kalkmış ve *Iberian* klonu ortaya çıkmıştır. Daha sonra yeni *SCCmec* kasetlerinin kazanılmasıyla ortaya çıkan ve çoklu ilaç direnci gösteren değişik MRSA klonları hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı infeksiyonlara yol açmıştır. Günümüze gelindiğinde ise TK-MRSA ve HK-MRSA arasındaki ayırım giderek ortadan kalkmaya başlamıştır<sup>(8,10,12)</sup>.

### METİSİLİN DİRENCİ

Metisilin duyarlı *S.aureus*'larda (MSSA), 5 tane penisilin bağlayan protein (PBP) bulunmaktadır. MRSA izolatlarında ise bunlara ek olarak PBP2a veya PBP2' olarak adlandırılan 78 kDa ağırlıkta olan farklı bir PBP sentezlenmektedir. PBP2a, beta-laktam yapısındaki antibiyotiklere karşı düşük afinite gösterir. Dolayısıyla beta-laktam grubu antibiyotiklerin varlığında, yüksek afiniteli PBP'lerin fonksiyonunu görerek peptidoglikan sentezini devam ettirir<sup>(36)</sup>.

PBP2a, 2.1 kb büyüklüğünde olan *mecA* geni tarafından kodlanır. *mecA* geninin ekspresyonu *mecR1* ve *mecI* genleri ile kontrol edilir. *mecR1* geni, sinyal dönüştürücü (signal transducer) bir protein olan MecR1'i, *mecI* geni de represör bir protein olan MecI'yi kodlamaktadır. Beta-laktam grubu antibiyotik ortamda yokken MecI, hem *mecA* hem de *mecR1* genlerinin transkripsiyonunu inhibe eder<sup>(12,23)</sup>.

MecR1, transmembran yerleşim gösteren bir proteindir. Ortamda bulunan beta-laktam yapısındaki antibiyotikleri hücre dışı yerleşim gösteren penisilin bağlayan domaini sayesinde algılar ve otomatik olarak parçalanır. Bunun sonucunda sitoplazmik yerleşim gösteren metalloproteaz domaini aktif hale dönüşür. Metalloproteaz, *mecA* geninin operatör bölgesine bağlı bulunan MecI'yi parçaladıktan sonra *mecA* geninin operatör bölgesine bağlanarak *mecA*'nın transkripsiyonuna yol açar. Hem

*mecR1* ve *mecI* geni, IS1272 veya IS431 insersiyon dizileri nedeniyle delesyona uğrayabilirler ki bu da *mecA* geni üzerindeki baskının ortadan kalkması ile sonuçlanır<sup>(12-14,23)</sup>.

*mecA* geni, bakteri kromozomunda **stafilokokal kaset kromozomu *mec* (*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*; *SCCmec*)** üzerinde yer alır. *S.aureus* izolatlarında *SCCmec* kaseti, her zaman *attBsc* (*bacterial chromosomal attachment site*) olarak adlandırılan kromozomal bölgeye entegre olur. *attBsc*, fonksiyonu bugün için tanımlanmamış olan *orfX* (*open reading frame X*)'in 3' ucunda yerleşim gösterir<sup>(44)</sup>.

*SCCmec* kasetinin büyüklükleri 20 kb'dan, 67 kb'a kadar değişkenlik gösterir. *mecA* ise yaklaşık olarak 2kb büyüklüğünde olup *SCCmec* elementinin küçük bir bölümünü oluşturur<sup>(45)</sup>.

**Kaset kromozom rekombinaz (*cassette chromosome recombinases*; *ccr*)** ve *mecA* gen komplekslerinde görülen yapısal değişikliklere göre bugün için tanımlanmış 11 farklı (Tip I-XI) *SCCmec* tipi bulunmaktadır (Tablo)<sup>(22)</sup>. Bunlar arasında sadece *SCCmec* tip II ve III, çoklu antibiyotik direncine yol açan plazmit (pUB110, pI258, pT181) ve transpozonları (Tn554, ΨTn554) içermektedir. pUB110 plazmidi, ant(4') genini taşır ve kanamisin, tobramisin ve bleomisine karşı direnci sağlar. pI258, penisiline ve cıva gibi ağır metallerle karşı dirençten sorumludur. pT181 ise tetrasiklin direncine yol açar. Tn554 transpozonu *ermA* genini taşır ve konstitütif ve induklenebilir makrolid, linkozamid ve streptogramin direncinden sorumludur. ΨTn554 ise kadmiyum direncini sağlar<sup>(6,12,13)</sup>.

Stafilokokal kaset kromozom *mec* (*SCCmec*), *mec* gen kompleksi, *ccr* gen kompleksi ve junkyard ya da joining regions olarak adlandırılan J bölgesi olmak üzere üç bölgeden meydana gelir. *S.aureus*'larda tanımlanan *SCCmec* elemanlarının büyük bir bölümü (*orfX*)J3-*mec*J2-*ccr*-J1 şeklinde kompozisyon gösterir. *SCCmec* tip VII ve tip IX bu durumun dışında kalır. *SCCmec* tip VII'de *ccr* gen kompleksi J3 ile J2 arasında, *SCCmec* tip IX'da ise *mec* gen kompleksi J2 ve J1 arasında yerleşim gösterir. *SCCmec* kasetleri *ccr* gen kompleksi ve *mec* gen kompleksi farklılıklarına göre tiplere, J bölgesindeki farklılıklara göre de alttiplere ayrılmaktadır<sup>(6,23,44)</sup>.

*SCCmec* kasetinde bulunan *ccr* genleri,

*S.aureus* genomuna SCCmec entegrasyonundan ve ayrılmasından sorumludur. *S.aureus* genomunda open reading frame'in 3' ucuna SCCmec kasetinin entegrasyonunu sağlar. *S.aureus* izolatlarında *ccrA*, *ccrB* ve *ccrC* olmak üzere 3 farklı *ccr* geni bulunmaktadır. DNA dizi analizleri % 50 benzerlik gösterir. *ccr* gen kompleksleri, tanımlandıkları tarih sırasına göre numaralandırılırlar. Bugüne kadar iki farklı grup tanımlanmıştır. Bunların birisi ardışık *ccrA* ve *ccrB* genlerini içerirken diğer grup *ccrC* genini içermektedir. *ccr* genlerinde görülen allel farklılıklarına göre tip1 (*ccrA1B1*), tip2 (*ccrA2B2*), tip3 (*ccrA3B3*), tip4 (*ccrA4B4*), tip7 (*ccrA1B6*), tip8 (*ccrA1B3*) ve tip5 (*ccrC*) olmak üzere 7 farklı allotip tanımlanmıştır<sup>(16,22,44)</sup>.

*mec* gen kompleksi ise *mecA* ve onun regülatuar genleri ile insersiyon dizilerinden meydana gelir. **Sınıf A** *mec* gen kompleksi (*mecI-mecR1-mecA-IS431*) prototipi oluşturur ve *mecA*, *mecR1*, *mecI* genleri ile *mecA* geninin aşağısında bulunan değişken bölge (hypervariable region [HVR]) ve IS431 adlı insersiyon dizisini içerir. Sınıf A *mec* gen kompleksi ve diğer *mec* gen kompleksleri arasındaki fark, IS1272 ve IS431 IS elemanlarının *mecA* regülatuar genlerinin bulunduğu bölgeye insersiyonları sonucunda *mecI*'nin tamamıyla delesyona uğraması ve *mecR1*'in ise kısmi delesyona uğraması sonucunda ortaya çıkar. **Sınıf B** *mec* gen kompleksi (IS1272- $\Delta$ *mecR1-mecA-IS431*), sınıf A *mec* gen kompleksinden farklı olarak *mecA* geninin yukarısına IS1272'nin insersiyonu sonucunda delesyona

uğramış *mecR1* genini bulundurmaktadır. **Sınıf C** *mec* gen kompleksi (IS431- $\Delta$ *mecR1-mecA-IS431*), ise *mecA* geninin yukarısına IS431'nin insersiyonu sonucunda delesyona uğramış *mecR1* genini içerir. Bugüne kadar C1 ve C2 olmak üzere 2 farklı sınıf C *mec* kompleksi tanımlanmıştır. Sınıf C1 *mec* gen kompleksinde *mecA* geninin yukarısına yerleşim gösteren IS431, *mecA* geninin aşağısında yer alan IS431 ile aynı yönde bulunur. Sınıf C2 *mec* gen kompleksinde ise *mecA* geninin yukarısında bulunan IS431, *mecA* geninin aşağısında yer alan IS431 ile ters yönde yerleşim gösterir. Sınıf D *mec* gen kompleksi sadece *S.caprae*'de bulunur. Son olarak 2010 yılında sığırdan izole edilen LGA251 adlı *S.aureus* izolatının DNA dizi analizi sonucunda *blaZ-mecA<sub>LGA251</sub>-mecR<sub>LGA251</sub>-mecI<sub>LGA251</sub>* yapısı gösteren **Sınıf E** *mec* gen kompleksi tanımlanmıştır<sup>(6,13,44)</sup>.

SCCmec elemanları *mec* ve *ccr* gen kompleksleri dışında junkyard ya da joining regions olarak adlandırılan J bölgelerini içerir. Bu bölgede antimikrobiyal direnç determinantları bulunabilmektedir. J1, sağ kromozomal bağlantısı ile *ccr* gen kompleksi arasında, J2, *ccr* gen kompleksi ile *mec* gen kompleksi arasında ve J3, *mec* gen kompleksi ile sol kromozomal bağlantısı arasında yer alır. J bölgelerinde yer alan farklılıklara göre SCCmec alttipleri tanımlanmaktadır<sup>(6,13)</sup>.

Günümüzde SCCmec kaynağı hâlâ bilinmemektedir. *S.aureus*'un *S.sciuri*'den bu elementi kazandığı düşünülmektedir. Hayvanlarda

**Tablo.** *S.aureus* izolatlarında tanımlanmış olan SCCmec tipleri<sup>(22)</sup>.

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

kommensal olarak bulunan *S.fleuretti*'den kazanıldığına dair görüşler de bulunmaktadır. *S.sciuri*'de *mecA* geni bulunur ancak gen ekspresyonu gerçekleşmediği için metisilin duyarlıdır. *S.fleuretti* metisilin dirençlidir ve MRSA N315 izolatu ile % 99.8 oranında nükleotit benzerlik göstermektedir. Bu son bulgular *mecA* kaynağının *S.sciuri*'den ziyade *S.fleuretti* olabileceğini düşündürmektedir<sup>(27,43,44)</sup>.

### Metisilin direnç fenotipini etkileyen diğer faktörler

Metisilin direncinin fenotipik olarak ortaya konması bakteriler arasında değişkenlik göstermektedir. MRSA suşlarının hepsi PBP2a oluşturmalarına rağmen, metisilin direnci değişik derecelerde ortaya çıkmaktadır ya da bir başka şekilde ifade etmek gerekirse, metisilin direnci, homojen ve heterojen olmak üzere iki farklı fenotip olarak görülmektedir<sup>(7,34)</sup>.

Homojen dirençte, hücrelerin hepsi yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilme özelliği göstererek yüksek düzeyde direnç ortaya koyarlar. Heterojen dirençte ise, o bakteri topluluğunda bulunan tüm hücreler *mecA* genini taşımalarına rağmen bu topluluğun sadece belirli bir kısmında metisilin direnci görülür. Heterojen direnç gösteren MRSA topluluğunda, hücrelerin çoğunluğu (% 99.9 veya daha fazlası) düşük metisilin konsantrasyonlarına (1-5 µg/ml) duyarlı iken, 10<sup>2</sup> ile 10<sup>8</sup>'de bir sıklıkta olmak üzere hücrelerin bir kısmı yüksek metisilin konsantrasyonlarına (≥50µg/ml) direnç göstermektedir<sup>(7,34)</sup>.

Heterojen direnç gösteren suşlar, NaCl veya sukrozlu besiyeri kullanılması, düşük sıcaklıkta inkübasyon gibi bazı özel kültür koşullarının sağlanması durumunda homojen direnç gösterir hale gelirler. Farklı ortam koşullarına göre direncin ortaya konulmasında meydana gelen bu değişiklik, geçicidir ve tamamen fenotipiktir. Bu durumdan da anlaşılacağı gibi, metisilin direncinin fenotipik olarak ortaya konulmasının regülasyonu oldukça karışıktır.

### i. Beta laktamaz plazmid

Beta-laktamaz enzimi, *blaZ* adlı gen tarafından kodlanır. *blaZ*, *blaR1* ve *blaI* olmak üzere

iki gen tarafından kontrol edilir. *blaI* geni, beta-laktamaz geninin transkripsiyonunu inhibe eden BlaI proteinini kodlar. *blaR1* geni ise transmembran yerleşim gösteren BlaR1 proteininin sentezinden sorumludur. BlaR1, beta-laktam yapısındaki bir antibiyotigin ortamda bulunması durumunda ona bağlanır ve hücre dışından hücre içine sinyal iletimini sağlayarak beta-laktamaz enziminin sentezinin başlamasına yol açar. Yani beta-laktamaz enzimiyle ortaya çıkan direnç indüklenebilir bir dirençtir. *blaZ-blaR1-blaI* sistemi *mecA-mecR1-mecI* sistemiyle benzerlik gösterir. Dolayısıyla, *blaR1* ve *blaI* genlerinin, aynı zamanda metisilin direncinin fenotipik olarak ortaya konmasında da rol aldığı düşünülmektedir. Beta-laktam yapısındaki antibiyotik ile indüksiyon yapıldığında, *blaR1-blaI* sisteminin uyarılması, *mecR1-mecI* sisteminden daha hızlı olmaktadır (Beta-laktamaz ekspresyonu 15 dakika, PBP2a yapımı 48 saat). Yani beta-laktam yapısındaki antibiyotik ortamda bulunduğu PBP2a'nın eksprese edilmesi çok yavaş olmaktadır<sup>(7,34,35,40)</sup>.

Metisilin dirençli *S.aureus*'ların çoğunda *blaZ*-regülatuar sistemini taşıyan plazmidin bulunması ve *mecR1-mecI* sisteminin defektif olması nedeniyle *mecA* geninin esas olarak *blaZ*-regülatuar sistemiyle indüklendiği düşünülmektedir. Ancak beta-laktamaz genlerini taşıyan plazmit, alıcı hücreye verildiğinde PBP2a yapımı konstitütif halden indüklenebilir hale geçmekle birlikte, PBP2a konsantrasyonu ya da direncin indüklenebilir olma durumu ile direnç profili arasında bir ilişki kurulamamıştır. PBP2a yapımı konstitütif olabilir ama suş heterojen direnç gösterebilir. Bu da metisilin direncinin fenotipinin belirlenmesinde başka faktörlerin de yer aldığını göstermektedir<sup>(34,40)</sup>.

### ii. Fem faktörleri

Konstitütif ya da indüklenebilir olsun olmasın, PBP2a miktarı ile ortaya çıkan metisilin direnç fenotipi (homojen-heterojen) arasında bir ilişkinin gösterilememesi metisilin direncinin ortaya konulmasını etkileyen olası diğer faktörlerin arayışına girilmesine yol açmıştır. Transpozonlarla inaktivasyon yoluyla metisilin dirençli suşlardan duyarlı suşlar elde edilmesi, *mec* dışındaki genlerin tanımlanmasına yol

açmıştır. *mec* bölgesi dışında bulunan bu genler, "auxiliary" veya "factors essential for the expression of methicillin resistance" ya da kısaca "fem" genleri olarak tanımlanmıştır. *fem* faktörleri, *mec* A geninden farklı olarak hem duyarlı hem de dirençli suşlarda bulunmaktadır. Bugüne kadar *femX* (*fmlhB*), *femA*, *femB*, *femC*, *femD*, *femE* ve *femF* olmak üzere farklı *fem* genleri tanımlanmıştır. Günümüzde *femE* dışındaki genlerin fonksiyonları belirlenmiştir. *fem* faktörleri, hücre duvar sentezinin değişik basamaklarında rol alırlar. Örneğin *femA*, *femB* ve *femX* (*fmlhB*) çapraz bağlarda yer alan pentaglisin oluşumunda görev alırlar. Pentaglisin zincirine, FemX ilk glisini, FemA 2 ve 3. glisini, FemB de 4 ve 5. glisini ekler. Dolayısıyla *fem* mutantlarında hücre duvarının peptidoglikan yapısında değişiklikler meydana gelir<sup>(4,7,34,40)</sup>.

### iii. Otolitik aktivite

Homojen metisilin direnci gösteren izolatların heterojen direnç gösterenlere kıyasla daha düşük otolitik aktivite gösterdiği görülmüştür. Bugün için fonksiyonu tanımlanmamış, 38 kDa büyüklüğünde bir protein sentezleyen *llm* geninin inaktivasyonu sonucunda otolizde artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda *llm* mutant suşlarda metisilin direncinde azalma olduğu saptanmıştır<sup>(7,33,34,40)</sup>.

### iv. Çevresel koşullar

Tuz konsantrasyonu, pH, besiyerinin içeriği, ozmolarite ve ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörler de metisilin direncini etkilemektedir. Yüksek tuz konsantrasyonu ve düşük sıcaklık gibi bazı koşulların hücre otolizisindeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Örneğin ortama % 4 NaCl'ün eklenmesi, PBP2a miktarını arttırmamasına rağmen, direncin eksprese edilmesini arttırmaktadır. Yüksek tuz konsantrasyonunun ya da 30°C'de inkübasyonun, otolizini inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir<sup>(33,34,40)</sup>.

## EPİDEMİYOLOJİ

1961 yılında İngiltere'de izole edilen ilk MRSA suşu, *SCCmec* tip I içermektedir. Bu MRSA klonu bugün için *Archaic* klonu olarak bilinir ve 1960'larda tüm dünyaya yayılan klon-

dur. 1982 yılında *SCCmec* tip II taşıyan N315 suşu Japonya'da izole edilmiştir. Bu klon *New York-Japonya* klonu olarak adlandırılır ve tüm dünyada yaygın olarak bulunur. Bundan üç yıl sonra *SCCmec* tip III taşıyan 85/2082 adlı suş Yeni Zelanda'da tanımlanmıştır. 1990'lı yıllara gelindiğinde ise *SCCmec* tip IV taşıyan klonlar görülmeye başlanmıştır. *SCCmec* tip V ise ilk kez 2004 yılında Avustralya'da WIS olarak adlandırılan izolatta gösterilmiştir. Bunu takip eden yıllarda *SCCmec* tip VI, VII, VIII, IX, X ve XI tanımlanmıştır<sup>(5,12,13,22,26,29,47)</sup>.

İlk MRSA izolatu ile bunu takiben ortaya çıkan farklı klonlar için "tek koloni" ve "çoklu klon" teorileri ortaya atılmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çoklu klon teorisini desteklemektedir<sup>(12)</sup>.

Günümüzde MRSA tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, prevelansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. 2008 EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) verilerine göre Avrupa'da MRSA oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Avusturya, Lüksemburg ve Slovenya'da MRSA direnci % 10'un altında saptanmıştır. Belçika, Çekoslovakya, Fransa, Almanya, Macaristan, Polonya ve İsviçre'de direnç % 10 ile % 25 arasında saptanırken Hırvatistan, Bulgaristan, İngiltere, İrlanda, İspanya, İtalya, Kıbrıs, Romanya, Türkiye ve Yunanistan'da % 25 ve üzerinde direnç tespit edilmiştir. Malta ve Portekiz'de ise bu oran % 50'lere ulaşmıştır. Hollanda, Danimarka ve İsveç olmak üzere Kuzey Avrupa ülkelerinde MRSA prevelansı % 2'in altındadır. Son yıllarda Fransa, İngiltere, Avusturya, İrlanda ve Yunanistan gibi bazı Avrupa ülkelerinde hastane kaynaklı MRSA prevelansında düşüş saptanırken diğer Avrupa ülkelerinde görülen direnç oranları hemen hemen aynı kalmıştır. Çin ve Afrika ülkelerinde % 25-50 oranlarında direnç saptanmaktadır. Amerika'da ve bazı Asya ülkelerinde ise bu oran % 50'lere ulaşmıştır. Özellikle Sri Lanka (% 86.5), Güney Kore (% 77.6), Vietnam (% 74.1), Tayvan (% 65), Tayland (% 57) ve Hong Kong (% 56.8) olmak üzere Doğu Asya'da yüksek oranlarda metisilin direnci görülmektedir. Ülkemizin de dahil olduğu Akdeniz ülkelerinde görülen antibiyotik direncinin ortaya konuldu-

ğu ARMed çalışmasından elde edilen verilere göre *S.aureus* kan izolatlarındaki metisilin direnç oranı 2003-2005 yılları arasında sırasıyla % 43, % 40 ve % 35 olarak tespit edilmiştir. SENTRY çalışmasında da Türkiye’de görülen MRSA oranının % 30.9 olduğu saptanmıştır<sup>(3,20,21,24,25,37,41)</sup>.

Günümüzde MRSA epidemiyolojisinin araştırılmasında birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan multilokus dizi tiplendirmesi (**Multilocus sequence typing; MLST**) *S.aureus*’un klonal yayılımını gösteren en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemde, yedi house-keeping genin (*arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi*, *yqiL*) DNA dizi analizi yapılır. Yedi house-keeping genden beşinde benzerlik saptanırsa izolatlar aynı klonal komplekste (CC) yer alır. MLST analizi sonucunda incelenen bu yedi gende nokta mutasyonları sonucunda görülen farklılıklara göre sekans tipleri (ST) tanımlanmaktadır. İdentik allel profiline ve *SCCmec* kasetine sahip olan izolatlar aynı MRSA klonu olarak kabul edilmektedir. Aynı genetik soyda yer alan izolatlar ST tipi, direnç fenotipi ve *SCCmec* tipine göre sınıflandırılmaktadır (*ST-MRSA/MSSA-SCCmec*)<sup>(6,12)</sup>.

Klonal kompleks 8’in bir üyesi olan ST8-MSSA, *Archaic* klonu olarak bilinen ilk MRSA izolatının (ST250-MRSA-I) atası olarak belirlenmiştir. Sadece *yqiL* geninde meydana gelen bir nokta mutasyonu ST8’i ST250’den ayırır. Tüm dünyada önemli infeksiyonlara yol açmış olan ST8’de yer alan MSSA izolatları zaman içinde *SCCmec* tip I, II ve IV kasetlerini kazanarak metisilin dirençli hale gelmiştir. ST250 ile ilişkili olan bir diğer klon ise 1980’li yıllarda ortaya çıkan *Iberian* (ST247-MRSA-I) klonudur. ST250 ile ST247 arasında tek fark *gmk* geninde olan nokta mutasyonudur. Brezilya-Macaristan klonu (ST 239-MRSA-III) da CC8 klonal kompleksinde yer alır<sup>(12,13,32)</sup>.

Yapılan çalışmalarda majör MRSA klonları, CC5, CC8, CC22, CC30 ve CC45 ile ilişkili bulunmuştur. Güney Avrupa, ABD ve Güney Amerika’dan olmak üzere 3000 izolatın analizi sonucunda izolatların yaklaşık % 70’i *Iberian* (CC8 [ST247-MRSA-IA]), Brezilya (CC8 [ST 239-MRSA-III]), *Macaristan* (CC8 [ST239-MRSA-III]), *New York-Japonya* (CC5 [ST5-MRSA-II]) ve *pediatrik* (CC5 [ST5-MRSA-IV]) klonları

olmak üzere 5 majör pandemik klona ait olduğu görülmüştür. Tüm dünyada en sık saptanan klonlar CC5 ve CC8’dir. Bu klonlar birçok ST içerirler. Dünyanın farklı bölgelerinde ve farklı ülkelerde birbirinden farklı ST’ler görülmektedir. CC30-ST36 ABD’de ve İngiltere’de yaygın olarak saptanmaktadır. CC45 ise ABD ve Avrupa ülkelerinde, CC8, CC5 ve CC22 Asya’da en sık görülen MRSA klonlarıdır. Latin Amerika’da CC5 (ST5), CC8 (ST239) ve CC30 MRSA klonları bulunmaktadır<sup>(6,12,15,16,19,29)</sup>. Türkiye’den yapılan çalışmalarda ise ülkemizde ST239 klonunun hakim olduğu görülmüştür<sup>(2,17,46)</sup>.

Zaman içinde ülkelerde ve hastanelerde görülen klonlar değişim göstermiştir. Örneğin Macaristan’da görülen ST239-MRSA-III yerini ST5-MRSA-II ve ST228 MRSA-I almıştır. Yine Japonya’da 1990’lı yılların başında görülen ST5-MRSA-II klonu yerine ST-30-MRSA-IV klonu görülmeye başlanmıştır<sup>(12)</sup>.

1990’lı yıllarda başlamak üzere hastane kaynaklı MRSA (**Hospital acquired MRSA; HK-MRSA**) infeksiyonlarının yanı sıra **toplum kaynaklı MRSA (Community acquired MRSA; TK-MRSA)** infeksiyonları görülmeye başlanmıştır. TK-MRSA, ilk kez 1982 yılında Savoralatz ve ark. tarafından IV ilaç kullanıcılarında tanımlanmıştır. Daha sonra 1993 yılında Udo ve ark. tarafından Batı Avustralya yerlilerinde tanımlanmıştır. Ancak TK-MRSA’lara dikkatlerin çekilmesi 1997-1999 yılları arasında Minesota ve Kuzey Dakota’da olmak üzere ABD’de dört sağlıklı çocukta TK-MRSA izole edilmesi ile gerçekleşmiştir. Bu çocuklarda septik artrit, bakteriyemi, septik şok ve nekrotizan pnömoni gibi ciddi infeksiyonlar görülmüş ve bu infeksiyonlar ne yazık ki ölümlü sonuçlanmıştır<sup>(1,11,39)</sup>. Bunu takip eden yıllarda TK-MRSA infeksiyonlarının görülme sıklığında ülkeler arasında farklılıklar ortaya çıkmıştır. Son yıllarda ABD’de TK-MRSA infeksiyonlarında ciddi artışlar meydana gelmiştir. Avrupa’da ise halen düşük oranlarda TK-MRSA görülmekle birlikte Danimarka ve İsveç gibi ülkelerde tüm MRSA’lar içindeki TK-MRSA oranı artış göstererek % 29-56 gibi yüksek rakamlara ulaşmıştır. Prevelans erişkinlere oranla çocuklarda daha yüksektir. Örneğin Tayvan’da çocukluk çağı infeksiyonlarında TK-MRSA oranı 1999-2000 yılında % 9.8 oranında saptanırken

2004-2005 yılında % 56 olarak tespit edilmiştir<sup>(9,11,25,38)</sup>.

Toplum kaynaklı MRSA izolatlarının moleküler mikrobiyolojisi HK-MRSA'lardan oldukça farklılık gösterir. HK-MRSA izolatlarında, genellikle tip I, II veya III *SCCmec* genetik elemanı bulunmaktadır. TK-MRSA izolatlarında ise yüksek oranda tip IV ve tip V *SCCmec* genetik elemanı bulunmaktadır. Düşük oranlarda (<% 5) olmak üzere tip I, tip II ve tip III *SCCmec* taşıyan TK-MRSA izolatları da saptanmıştır. HK-MRSA izolatlarında da nadir de olsa tip IV *SCCmec* görülebilir. Örneğin ST5 *pediatrik* klonunda ve İngiltere'de en sık görülen klon olan ST22 (EMRSA-15)'de tip IV *SCCmec* bulunmaktadır. Dolayısıyla tip IV *SCCmec* saptanması TK-MRSA için bir gösterge değildir<sup>(10,13,30)</sup>.

Toplum kaynaklı MRSA izolatlarında bulunan ve bakterinin virulansında rol oynayan bir toksini kodlayan bir diğer önemli gen *Panton-Valentine leukocidin* (PVL) genidir. PVL, önemli bir virülans faktörü olup invaziv deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile nekrotizan pnömoni ile ilişkili bulunmuştur. TK-MRSA izolatlarının tümünde PVL geni bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda TK-MRSA izolatlarının %40-90'ında PVL geni saptanmıştır<sup>(10,12,13,37)</sup>.

Toplum kaynaklı MRSA klonları HK-MRSA'lardan farklılık gösterir. Örneğin ABD'de yapılan çalışmalarda, TK-MRSA infeksiyonlarının genellikle USA300 [ST8-IV, PVL(+)] ve USA400 [ST1-IV, PVL(+)] olmak üzere 2 pulstotip ile meydana geldiği, HK-MRSA infeksiyonlarının ise başlıca USA100 [ST5-II] ve USA200 [ST36-IV] pulstotipleriyle oluştuğu saptanmıştır. Dolayısıyla TK-MRSA'ların HK-MRSA'lardan bağımsız olarak TK-MSSA'lardan geliştiği düşünülmektedir. Genetik farklılıkların yanı sıra TK-MRSA'lar, HK-MRSA'lardan oluşturdukları infeksiyonlar açısından da farklılık gösterir. TK-MRSA'lar genellikle cilt ve yumuşak doku infeksiyonları (apse, follikülit vb) ile pnömoniyeye yol açarken, HK-MRSA'lar solunum yolu infeksiyonları, kan akımı infeksiyonları ve cerrahi yara infeksiyonları gibi klinik tablolara yol açarlar<sup>(10,30,31)</sup>.

Bunun yanı sıra TK-MRSA epidemiyolojisi oldukça heterojen bir yapıya sahiptir. Bazı bölgelerde tek klon hakimiyeti görülürken (Ör:

ABD'de USA300), Avustralya'da olduğu gibi (>100 klon) bazı bölgelerde birden fazla klon görülmektedir. ABD'de TK-MRSA izolatlarının >% 85'i USA300 pulstotipidir. Batı Avrupa'da ise ST80 (Avrupa klonu) klonu baskındır. Doğu Asya'da ise baskın olan klon ST59-V (Tayvan klonu)'dir. Bunun yanı sıra ST30-IV (*Southwest Pacific klonu*) de sık olarak görülmektedir. ST30-IV klonu Güney Amerika kıtasında ve Avustralya'da da baskın olan klondur. TK-MRSA izolatları tip IV ya da tip V *SCCmec* kaseti taşımaktadır. Tip V, genellikle Asya ya da Avustralya'dan izole edilen suşlarda saptanırken, ABD ve Avrupa'dan izole edilen suşlarda nadiren görülmektedir<sup>(9,10,12,27,41)</sup>.

Son yıllarda TK-MRSA izolatları özellikle ABD ve Tayvan'da olmak üzere hastanelere girmeye başlamıştır. Örneğin ABD'de USA300 izolatları artık hastane kaynaklı infeksiyonlara yol açmaya başlamıştır. San Francisco'dan yapılan bir çalışmada TK-MRSA izolatlarının % 78.5'i USA300, % 12.1'i CC5 olarak saptanırken, HK-MRSA izolatlarının % 43.4'ü USA300, % 40.8'i CC5 olarak belirlenmiştir. ABD'de 11 şehirde hastanelerin acil servislerinde yapılan bir çalışmada MRSA izolatlarının % 98'inin TK-MRSA olduğu saptanmıştır. Yine Atlanta'da bir hastanede MRSA bakteriyemilerinin % 28'sinden USA300 izolatlarının sorumlu olduğu tespit edilmiştir<sup>(31,39)</sup>. Bunun yanı sıra TK-MRSA izolatları, Hollanda, Danimarka, Norveç gibi HK-MRSA prevalansı düşük olan ülkelerde son yıllarda görülmeye başlayan MRSA prevalansındaki artışın sebeplerinden biri olarak görülmektedir<sup>(12,30,41)</sup>. Örneğin Faria ve ark.<sup>(18)'</sup>ın 2005 yılında Danimarka'da yaptıkları bir çalışmada MRSA klinik izolatlarının büyük bir bölümünün TK-MRSA izolatları olduğu saptanmıştır.

Yakın zamanda önem kazanan bir diğer konu **çiftlik hayvanlarıyla ilişkili MRSA (Livestock MRSA; LA-MRSA)** izolatlarıdır. Çiftlik hayvanları ile ilişkili MRSA izolatları özellikle domuzlarda ve sığırlarda saptanmıştır. CC398 klonunda yer alan bu izolatlar tip V *SCCmec* taşırlar. Bu izolatlarda PVL bulunmaz. CC398 klonunda yer alan LA-MRSA izolatları ilk kez 2003 yılında insanlarda da saptanmıştır. MRSA CC398 izolatları en sık Avrupa ülkelerinde görülmektedir. Avrupa'da görülen MRSA

izolatları içinde MRSA CC398 oranı bölgesel farklılıklar gösterir. Hollanda, Belçika ve Danimarka olmak üzere bazı ülkelerde daha sık izole edilmektedir. Örneğin Hollanda'da MRSA izolatlarının % 20'sini ST398 oluşturmaktadır. Özellikle domuz çiftlikleri başta olmak üzere hayvan çiftliklerinde çalışan bireylerde daha sık rastlanmaktadır. MRSA pozitif olarak belirlenen domuz çiftliklerinde çalışan bireylerde % 23-38 oranında kolonizasyon saptanmıştır. Aynı zamanda CC398 pozitifliğinin yüksek olduğu bölgelerde başta sağlık merkezlerinde olmak üzere MRSA epidemiyolojisi de etkilenmektedir. Örneğin Almanya'da domuz çiftliklerinin yoğun olduğu bir bölgede yer alan bir hastanede bu durum MRSA insidansında üç kat artışa yol açmıştır. Dolayısıyla MRSA CC398'in hastanelere taşınması, bu suşların nozokomiyal yayılımıyla sonuçlanabilir<sup>(9,25,26,30,41)</sup>.

Sonuç olarak son yıllarda tüm dünyada MRSA görülme oranları giderek artmaktadır. CC5, CC8, CC22, CC30 ve CC45 gibi hastane kaynaklı MRSA klonlarının yanı sıra ST8 (USA300), ST30, ST59 ve ST80 olmak üzere toplumda görülen klonlar da hastanelerde giderek artan oranlarda görülmektedir. Bunun yanı sıra özellikle ST398 olmak üzere çiftlik hayvanlarıyla ilişkili LA-MRSA izolatları başta Avrupa ülkeleri olmak üzere sorun oluşturmaya başlamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Aires de Sousa M, de Lencastre H. Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones, *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40(2):101-11.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00370-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00370-5)
2. Alp E, Klaassen CH, Doganay M et al. MRSA genotypes in Turkey: persistence over 10 years of a single clone of ST239, *J Infect* 2009;58(6):433-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.04.006>  
PMid:19446883
3. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*, *Clin Infect Dis* 2007;45 (Suppl 3) :S165-70.  
<http://dx.doi.org/10.1086/519474>  
PMid:17712742
4. Berger-Bächli B, Rohrer S. Factors influencing methicillin resistance in staphylococci, *Arch Microbiol* 2002;178(3):165-71.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00203-002-0436-0>
5. Berglund C, Ito T, Ikeda M, Ma XX, Söderquist B, Hiramatsu K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated in Sweden, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(10):3512-6.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00087-08>  
PMid:18676883 PMCID:2565894
6. Campanile F, Bongiorno D, Borbone S, Stefani S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* evolution – The multiple facets of an old pathogen, *Eur Infect Dis* 2010;4(1):70-6.
7. Chambers HF. Methicillin resistance in *Staphylococci*: Molecular and biochemical basis and clinical implications, *Clin Microbiol Rev* 1997;10(4):781-91.  
PMid:9336672 PMCID:172944
8. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era, *Nat Rev Microbiol* 2009;7(9):629-41.  
<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2200>  
PMid:19680247 PMCID:2871281
9. Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA - its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy, *Clin Infect Dis* 2011;52(1):99-114.  
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq067>  
PMid:21148528
10. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic, *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3):616-87.  
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00081-09>  
PMid:20610826 PMCID:2901661
11. DeLeo FR, Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era, *J Clin Invest* 2009;119(9):2464-74.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI38226>  
PMid:19729844 PMCID:2735934
12. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*, *Infect Genet Evol* 2008;8(6):747-63.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2008.07.007>  
PMid:18718557
13. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus*



- aureus, *Clin Microbiol Infect* 2007;13(3):222-35.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x>  
 PMid:17391376
14. Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*-an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections, *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(2):103-24.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00001432-200304000-00007>  
 PMid:12734443
  15. Enright MC. The evolution of a resistant pathogen-the case of MRSA, *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3(5):474-9.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4892\(03\)00109-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4892(03)00109-7)
  16. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(11): 7687-92.  
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.122108599>  
 PMid:12032344 PMCid:124322
  17. Ergon MC, Biçmen M, Gülay Z. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesindeki dominant metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşunun moleküler yöntemlerle tiplendirilmesi, *ANKEM Derg* 2010;24(2):65-70.
  18. Faria NA, Oliveira DC, Westh H et al. Epidemiology of emerging methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Denmark: a nationwide study in a country with low prevalence of MRSA infection, *J Clin Microbiol* 2005;43(4):1836-42.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.4.1836-1842.2005>  
 PMid:15815005 PMCid:1081382
  19. Feil EJ, Cooper JE, Grundmann H et al. How clonal is *Staphylococcus aureus*?, *J Bacteriol* 2003;185(11):3307-16.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JB.185.11.3307-3316.2003>  
 PMid:12754228 PMCid:155367
  20. Gülay Z. Gram pozitif bakteri infeksiyonları: Direnç ve epidemiyoloji, *ANKEM Derg* 2008;22(Ek 2):276-86.
  21. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance, *J Antimicrob Chemother* 2008;62 (Suppl 1):i1-9.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn241>  
 PMid:18684701
  22. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome (SCC) Elements (IWG-SCC). <http://www.sccmec.org>.
  23. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(12):4961-7.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00579-09>  
 PMid:19721075 PMCid:2786320
  24. Jones RN. Key considerations in the treatment of complicated staphylococcal infections, *Clin Microbiol Infect* 2008;14 (Suppl 2):3-9.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.01923.x>  
 PMid:18226084
  25. Köck R, Becker K, Cookson B et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe, *Euro Surveill* 2010;15(41):19688.  
 PMid:20961515
  26. Li S, Skov RL, Han X et al. Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains, *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):3046-50.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01475-10>  
 PMid:21422209 PMCid:3101438
  27. Moellering RC Jr. MRSA: the first half century, *J Antimicrob Chemother* 2012;67(1):4-11.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr437>  
 PMid:22010206
  28. Oliveira DC, Milheiriço C, de Lencastre H. Redefining a structural variant of staphylococcal cassette chromosome mec, SCCmec type VI, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(10):3457-9.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00629-06>  
 PMid:17005831 PMCid:1610060
  29. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Lancet Infect Dis* 2002;2(3):180-9.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00227-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00227-X)
  30. Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, *Lancet Infect Dis* 2010;10(4):227-39.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70053-0)
  31. Rehm SJ, Tice A. *Staphylococcus aureus*: methicillin-susceptible *S.aureus* to methicillin-resistant *S.aureus* and vancomycin-resistant *S.aureus*, *Clin Infect Dis* 2010;51(Suppl 2):S176-82.  
<http://dx.doi.org/10.1086/653518>  
 PMid:20731575
  32. Robinson DA, Enright MC. Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Microbiol Infect*

- 2004;10(2):92-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00768.x>  
 PMid:14759234
33. Rohrer S, Maki H, Berger-Bächi B. What makes resistance to methicillin heterogeneous?, *J Med Microbiol* 2003;52(Pt 8):605-7.  
<http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.05176-0>  
 PMid:12867551
34. Sancak B. Staphylococcus aureus'da metisilin direnç mekanizmaları, *Mikrobiyol Bul* 2000;34(3-4):381-9.
35. Sancak B. Staphylococcus aureus'da metisilin ve vankomisin direnci, *Hacettepe Tıp Derg* 2007; 38: 127-34.
36. Sancak B. Staphylococcus aureus ve antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):565-76.  
 PMid:21935792
37. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance, *Clin Infect Dis* 2007;45 (Suppl 3):S171-6.  
<http://dx.doi.org/10.1086/519473>  
 PMid:17712743
38. Skov R, Christiansen K, Dancer SJ et al. Update on the prevention and control of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA), *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(3): 193-200.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.029>  
 PMid:22226649
39. Skov RL, Jensen KS. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a cause of hospital-acquired infections, *J Hosp Infect* 2009;73(4):364-70.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.07.004>  
 PMid:19786313
40. Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation, *Sci Prog* 2002;85(Pt 1):57-72.  
<http://dx.doi.org/10.3184/003685002783238870>  
 PMid:11969119 PMCid:2065735
41. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods, *Int J Antimicrob Agents* 2012.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.030>
42. Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: related infections and antibiotic resistance, *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl 4):S19-22.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.009>  
 PMid:20843722
43. Tsubakishita S, Kuwahara-Arai K, Sasaki T, Hiramatsu K. Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10): 4352-9.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00356-10>  
 PMid:20679504 PMCid:2944575
44. Turlej A, Hryniewicz W, Empel J. Staphylococcal cassette chromosome mec (Sccmec) classification and typing methods: an overview, *Pol J Microbiol* 2011;60(2):95-103.  
 PMid:21905625
45. Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge, *J Infect* 2009;59(Suppl 1):S4-16.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(09\)60003-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(09)60003-7)
46. Yildiz O, Kirdar S, Gulcu B et al. Molecular epidemiology of 399 methicillin resistant Staphylococcus aureus isolated from 12 hospitals in Turkey, American Society for Microbiology 109th General Meeting, p125, Pennsylvania Convention Center, May 17-21 (2009).
47. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Conly JM. Novel staphylococcal cassette chromosome mec type, tentatively designated type VIII, harboring class A mec and type 4 ccr gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(2):531-40.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01118-08>  
 PMid:19064897 PMCid:2630601



*Eş Zamanlı Oturum: Panel 2 sunuları*

**PEDİATRİK AŞILAMADA SON DURUM**

Yöneten: **Nuran SALMAN**

- Yeni meningokok aşıları  
**Ener Çağrı DİNLEYİCİ**
- Boğmaca aşılama stratejilerinde yenilikler  
**Nuran SALMAN**
- Rotavirus aşısı etkileri  
**Zafer KURUGÖL**