

Pedodonti kliniği hastalarının ağız boşluğunda *Staphylococcus aureus* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) varlığı

Presence of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the oral cavity of pedodontics clinics patients

Doç. Dr. Yeliz Güven
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti A.D., İstanbul
Orcid ID: 0000-0002-4637-6025

Doç. Dr. Nursen Topcuoğlu
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Temel Tıp Bilimleri A.D., İstanbul
Orcid ID: 0000-0002-5041-1129

Dok. Öğr. Dt. Nilüfer Üstün
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti A.D., İstanbul
Orcid ID: 0000-0001-5489-6883

Araş. Gör. Dr. Dicle Aksakal
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti A.D., İstanbul
Orcid ID: 0000-0001-5946-9901

Prof. Dr. Mehmet Ziya Doymaz
Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İstanbul
Orcid ID: 0000-0003-2066-0252

Prof. Dr. Oya Aktören
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti A.D., İstanbul
Orcid ID: 0000-0002-4005-5925

Prof. Dr. Güven Külekçi
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Temel Tıp Bilimleri A.D., İstanbul
Orcid ID: 0000-0002-7391-1310

Geliş tarihi: 16 Kasım 2018
Kabul tarihi: 2 Mayıs 2019
doi:

Geliş tarihi: 16 Kasım 2018
Kabul tarihi: 2 Mayıs 2019
doi: 10.5505/yeditepe.2019.33254

Yazışma adresi:
Doç. Dr. Yeliz Güven
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti Anabilim Dalı
Çapa- Fatih 34093 İstanbul
Tel: (216) 363 60 44
E-posta: yguven@istanbul.edu.tr

ÖZET

Amaç: *Staphylococcus aureus*, normal ağız mikrobiyotası üyesi olarak kabul görmemekle birlikte diş tedavisi gören hastaların metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) taşıyıcılığı, bakterinin diş kliniklerinin temas edilen yüzeylerine ve diş hekimliği çalışanlarına bulaşması ile sonuçlanabilmektedir. Sağlıklı çocukların ağız boşluğunda *S. aureus* taşıyıcılık oranları hakkında az sayıda bilgi bulunmaktadır. Bu çalışma, çocuk hastaların ağız boşluğunda *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılık oranlarının ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya pedodonti kliniğine ilk kez başvuran 4-15 yaşlarında (ortalama 9,75±2,46) toplam 1000 çocuk dahil edildi. Çocukların önceden geçirilmiş cilt enfeksiyonu, intravenöz ya da inhalasyon yoluyla ilaç kullanımı, ailede sağlık çalışanı varlığı, önceden geçirilen diş tedavileri, ağız içinde yer tutucu, aparey varlığı gibi risk faktörleri sorgulandıktan sonra rutin ağız ve diş muayene işlemi yapıldı. Dil sırtından alınan sürüntü örneklerinin mannitollü tuzlu agarda kültürleri yapılarak konvansiyonel bakteriyolojik yöntemlerle tanımlamaları yapıldı. MRSA izolatları spa ve mecA geni pozitifliği ile doğrulandı. Ayrıca Panton Valentin Lökosidin (PVL) geni varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları araştırıldı.

Bulgular: *S. aureus* izole edilen 140 (%14) örneğin 14'ü (%10) metisiline dirençli bulundu. Buna göre tüm çocuklarda MRSA ağız kolonizasyonu oranı %1,4 olarak belirlendi. MRSA izolatlarının hepsi vankomisin, gentamisin, linezolid, tigesiklin, daptomisin, fusidik asit ve teikoplanine duyarlı bulundu. Eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasin direnci sırasıyla, %71,43, %28,57, %21,43, %14,29 ve %7,14 olarak; indüklenebilir klindamisin direnci %28,57 ve çoklu ilaç direnci ise %7,14 olarak belirlendi. İzolatlarda PVL geni saptanmadı. *S. aureus* ya da MRSA varlığı ile risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak, çocukların ağız boşluğunun sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlara neden olma potansiyeline sahip MRSA için bir rezervuar görevi görebileceği; bu nedenle pedodonti kliniklerinde de diş hekimliğinin her uygulamasının doğal bir parçası olarak standart enfeksiyon kontrolünün kusursuz bir şekilde yerine getirilmesi gerekliliğine dikkat çekilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus*; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; ağız boşluğu; dental enfeksiyon kontrolü; çocuk diş hekimliği

SUMMARY

Aim: *Staphylococcus aureus*, although not commonly regarded as a member of the oral microbiota in health, methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) carriage of patients receiving dental treatment may result in transmission of bacteria to the dental clinical surfaces and dental health

care professionals. This study aimed to determine the incidence of S.aureus and MRSA carriage in oral cavity and the associated risk factors in pediatric patients.

Materials and Methods: One thousand children aged between 4-15 (mean age;9.75±2.46) and referred to the pediatric dentistry clinics as their first dental visits were included in the study. The children were evaluated by routine dental examination after they had been questioned for the risk factors. Swab samples collected from the tongue were cultured on mannitol salt agar and then identified by conventional bacteriological methods. MRSA isolates were confirmed detection of either spa or mecA genes. The presence of Panton Valantine Leukocidin (PVL) genes and antimicrobial susceptibility data were also analyzed.

Results: Fourteen out of 140 S.aureus isolated samples were found as resistant to methicillin. Overall colonization rate of MRSA in the oral cavity was detected as 1.4%. All of the MRSA isolates were sensitive to vankomycin, gentamicin, linezolid, tigecycline, daptomycin, tetracycline, fusidic acid and teikoplanin. Resistance to erythromycin, clindamycin, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole and ciprofloxacin were detected as 71.43%, 28.57%, 21.43%, 14.29% and 7.14%, respectively. Inducible clindamycin resistance was 28.57% while multidrug resistance was 7.14%. None of the strains were PVL positive. No significant differences were found between the presence of S.aureus or MRSA and associated risk factors (p>0.05).

Conclusion: In conclusion, the findings of this study have demonstrated that the oral cavity of children can serve as a reservoir for MRSA with the potential to cause healthcare-associated infections; so it has been emphasized that standard infection control protocols must be carried out perfectly as a natural part of every application of dentistry in pedodontics clinics.

Keywords: Staphylococcus aureus; methicillin-resistant Staphylococcus aureus; oral cavity; dental infection control; pedodontics

GİRİŞ

Son yıllarda sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon prevalansının arttığı ve bu durumun çoğul ilaç dirençli suşların ortaya çıkma sorununun bile önüne geçmekte olduğu gözlenmektedir. Diş hekimliği hizmeti de diğer sağlık hizmetlerinde olduğu gibi çapraz enfeksiyonu önleme sorumluluğu taşımaktadır.

Staphylococcus aureus normal deri ve burun mikrobiyotalarının yerleştiği olabilen ve kan dolaşımı enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni ve ampiyem, osteomyelit ve septik artrit, endokardit gibi çok sayıda ciddi enfeksiyonlara neden olabilen bir mikroorganizmadır. S. aureus 1950'le-

rden beri başlıca hastane enfeksiyonu etkenidir. 1960'li yıllarda penisilinaza dirençli bir beta-laktam antibiyotik olan metisiline dirençli suşları (MRSA) izole edilmeye başlanmıştır. Çoğul antibiyotik direnci gösteren MRSA, dünya ölçeğinde hastane enfeksiyonlarının büyük bir kısmından sorumlu olarak daha uzun süre hastanede yatış ve daha yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilidir; hastane kaynaklı ya da sağlık hizmetiyle ilişkili MRSA (HK-MRSA) olarak adlandırılır.¹ Toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) ilk kez 1980'lerde bildirilmiştir.² HK-MRSA ve TK-MRSA'lar genotipik ve fenotipik olarak farklıdır.

Günümüzde belirli popülasyonların çeşitli koşullardaki MRSA bulaşını engelleme ve önlem alma çabalarının dayandırıldığı epidemiyolojik veriler ne yazık ki diş hekimliği ortamı dahil edilmemektedir.³ Bunun sebebi olarak, son yıllarda MRSA'nın ağız boşluğundaki taşıyıcılık oranlarını inceleyen birkaç çalışma dışında,³⁻⁵ yapılan araştırmaların sayısının yetersiz kalması gösterilebilir. Ancak diş hekimliği hizmeti almış hastalar MRSA taşıyabilmekte ve bu patojenin diş kliniklerinin temas edilen yüzeylerinde ve diş hekimliği öğrencileri arasında varlığına ilişkin kanıtlar artmaktadır.⁶⁻⁸ Bu nedenle, MRSA prevalansının yaygınlığı, S. aureus'un tedavisi ile ilgili endişelere neden olmakta ve gittikçe artan oranda ciddi sağlık sorunları oluşturmaktadır.⁹

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı kliniğine ilk kez başvuran çocuk hastaların ağız boşluğunda S. aureus ve MRSA taşıyıcılık oranlarının belirlenmesi amacı ile gerçekleştirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Pedodonti AD İlk Muayene Kliniği'ne Haziran 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında ilk kez başvuran, yaşları 4 ile 15 arasında değişmekte olan (ortalama yaş: 9,75±2,46) toplam 1000 çocuk dahil edildi. Tedavisi kliniğimizde devam eden, son 15 gün içinde antibiyotik kullanmış ya da muayene sırasında koopere olmayan çocuklar çalışma dışında tutuldu. Araştırmanın etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2013/782 sayılı kararı ile alındı. Ailelerin çalışma hakkında bilgilendirilmeleri ve aydınlatılmış onam formunu okuyup imzalamalarından sonra, demografik verileri ve S.aureus kolonizasyonu ile ilişkili olabilecek risk faktörleri (deri enfeksiyonu varlığı, son 6 ayda antibiyotik kullanımı, IV ya da inhalasyon yoluyla ilaç kullanımı, ailede sağlık çalışanı bulunması, daha önceden başka bir hastanede tedavi görmüş olma, ağızda yer tutucu bulunması) sorgulanarak kaydedildi.

Hastalardan rutin ağız-diş muayene işlemi sonrasında dil sırtından alınan sürüntü örnekleri 15 dakika içerisinde laboratuvara ulaştırılarak 1 ml steril salin solüsyonu içeren tüplere aktararak vortekslendi. Örneklerden 0,1'er ml, Mannitol Salt Phenol-Red Agar'a (Merck KGaA, Darm-

stadt, Almanya) ekilerek 37°C'de 48 saat inkübe edildi. Mannitol fermantasyonu pozitif koloniler sayılarak CFU/mL hesaplanmasının ardından S. aureus tanımlaması için DNaz Test Agar (Difco Laboratories, Detroit, MI) kullanılarak DNaz testi yapıldı.

İzolatların in-vitro antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre saptandı.¹⁰ İndüklenebilir klindamisin direnci çift disk difüzyon testiyle, metisilin direnci ise oksasilin ve sefoksitin diskleriyle araştırıldı. Kontrol olarak S. aureus ATCC 25923 suşu kullanıldı. Beta-laktam sınıfı antibiyotikler dışında üç veya daha fazla antibiyotiğe karşı direnç, çoklu ilaç direnci olarak tanımlandı.¹¹ MRSA pozitif izolatların spa geni, mecA geni ve Panton Valentin Lökosidin (PVL) geni varlığının saptanması için Stegger ve arkadaşlarının çalışmalarında anlatılan multipleks PCR metodu kullanıldı.¹²

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM, USA) programı; çalışma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart sapma, frekans), niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 1000 çocuğun ortalama yaşları 9,75±2,46'dır. Çocukların 21'i (%21,1) 4-7 yaş, 397'si (%39,7) 8-10 yaş ve 392'si (%39,2) 11-15 yaş gruplarındadır.

Çocukların 140'ının dil sürüntü örneğinden S. aureus izole edilmiş, izolatların 14'ünün (%10) metisiline dirençli olduğu belirlenmiştir. Buna göre tüm çocuklarda MRSA ağız kolonizasyonu oranı %1,4'tür. MRSA izolatları spa ve mecA geni pozitifliği ile doğrulanmıştır. PVL pozitif izolat bulunmamıştır.

MRSA izolatlarının hepsi vankomisin, gentamisin, linezolid, tigesiklin, daptomisin, fusidik asit ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Beşer izolat (%35,71) eritromisine dirençli ve orta dirençli bulunmuştur. Dört izolat (%28,57) klindamisine dirençli bulunmuş, aynı izolatlarda indüklenebilir klindamisin direnci belirlenmiştir. Tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasin direnci sırasıyla üç (%21,43), iki (%14,29) ve bir (%7,14) izolatta bulunmuştur. Bir izolatta (%7) çoklu ilaç direnci (eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazol) saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. MRSA izolatlarının antibiyotiklere olan duyarlılıkları.

Antibiyotik	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Orta Düzeyde Duyarlı n (%)
Vankomisin	14 (100)	-	-
Gentamisin	14 (100)	-	-
Linezolid	14 (100)	-	-
Tigesiklin	14 (100)	-	-
Daptomisin	14 (100)	-	-
Fusidik asit	14 (100)	-	-
Teikoplanin	14 (100)	-	-
Eritromisin	4 (28,57)	5 (35,715)	5 (35,715)
Klindamisin	10 (71,43)	4 (28,57)	-
Tetrasiklin	11 (78,57)	3 (21,43)	-
Trimetoprim-sülfametoksazol	12 (85,71)	2 (14,29)	-
Siprofloksasin	13 (92,86)	1 (7,14)	-
Sefoksitin	-	14 (100)	-
Benzil Penisilin	-	14 (100)	-
Oksasilin	-	14 (100)	-

Çalışmada S. aureus ve MRSA ağız kolonizasyonu ile risk faktörleri olabileceği düşünülen deri enfeksiyonu varlığı, son 6 ayda antibiyotik kullanımı, IV ya da inhalasyon yoluyla ilaç kullanımı, sağlık çalışanı olma, daha önceden diş tedavisi görmüş olma ve ağızda yer tutucu olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2. Pedodonti hastalarında S. aureus ve MRSA kolonizasyonu için olası risk faktörlerinin dağılımı

	S.aureus		p	MRSA		p	
	Var	Yok		Var	Yok		
	n=140 (%)	n=860 (%)		n=14 (%)	n=986 (%)		
Yaş aralığı							
	4-7 yaş	23 (%10,9)	60 (%15,31)	1 (%0,47)	210 (%99,5)		
	8-10 yaş	57 (%14,36)	340 (%85,64)	0,32	9 (%2,27)	388 (%97,7)	0,144
	11-15 yaş	60 (%15,31)	332 (%84,69)		4 (%1,02)	388 (%98,7)	
Cinsiyet							
	Kız	77 (%14,84)	442 (%85,16)	0,429	9 (%1,73)	510 (%98,27)	0,35
	Erkek	63 (%13,1)	418 (%86,9)		5 (%1,04)	476 (%98,96)	
Deri enfeksiyonu varlığı							
	Var	7 (%18,42)	31 (%81,58)	0,423	1 (%2,63)	37 (%97,37)	0,421
Son 6 ayda antibiyotik kullanımı							
	Var	62 (%12,92)	418 (%87,08)	0,343	7 (%1,46)	473 (%98,54)	0,88
IV ya da inhalasyon yoluyla ilaç kullanımı							
	Var	4 (%18,18)	18 (%81,82)	0,534	0 (%0)	22 (%100)	1
Sağlık çalışanı olma							
	Var	4 (%15,38)	22 (%84,62)	0,776	0 (%0)	26 (%100)	1
Daha önceden tedavi görmüş olma							
	Var	18 (%14,75)	104 (%85,25)	0,798	2 (%1,64)	120 (%98,36)	0,685
Ağızda yer tutucu olması							
	Var	2 (%28,57)	5 (%71,43)	0,255	1 (%14,29)	6 (%85,71)	0,094

Ki-kare ve Fisher exact testi

TARTIŞMA

Ağız boşluğunda S. aureus kolonizasyonu hakkında bilgi az ve çelişkilidir. Ağız, yarısından çoğu ancak moleküler tekniklerle saptanabilen 700'den fazla bilinen bakteri ve karmaşık bir mikrobiyota içerir. S. aureus, normal ağız mikrobiyotası içinde değil, Pseudomonas aeruginosa, influenza virusu gibi eksojen patojen ya da Klebsiella türleri, E. coli gibi non-oral fırsatçı bakteriler arasında sayılmaktadır.¹³

Sağlıklı çocukların ağız boşluğunda S. aureus taşıyıcılık oranları hakkında az sayıda bilgi bulunmaktadır. Tükürük ya da ağız sürüntü örneklerinden S. aureus izolasyon sıklığı, 1-2 günlük bebeklerin ağızda %45 ve 8 aya kadar %100,¹⁴ ortalama yaşı 11 olan 25 çocukta %64,¹⁵ 7-8 yaşlarında 539 çocukta ağız çalkalama örneğinde %37 (MRSA %2)¹⁶ olarak saptanmıştır. 1978-2003 yılları arasında gerçekleştirilen periyodik incelemelerde ortalama yaşı

4-6 olan 741 Japon çocuğun dil örneklerinde S. aureus varlığı 1987-88'de %33 (MRSA %2), 1992-93'de %43 (MRSA %13), 1997-98'de %39 (MRSA %3) ve 2002-03'de %41 (MRSA %4) olarak bildirilmiştir.^{17,18} bu sonuca göre MRSA'nın çocuklarda endojen ağız mikrobiyota üyesi olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür.¹⁸ Çalışmamızda 1000 çocuğun dil sürüntü örneklerinde S.aureus sıklığı %14 ve MRSA sıklığı %1,4 olarak bulunmuştur.

Hastane kökenli S.aureus izolatlarında MRSA oranının toplum kökenli sağlıklı bireylere oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Orta Asya ve Doğu Avrupa Antibiyotik Direnci Sürveyansı (CAESAR) 2017 verilerine göre, Türkiye'de kan ve beyin omurilik sıvısı örneklerinden izole edilen S.aureus örneklerinde MRSA oranı % 23'tür.¹⁹ Avrupa Birliği ile ilgili en son 2014'te yayınlanan sürveyans raporunda ise bu oran %17,4 olarak bildirilmiştir.²⁰

Çalışmamızda, mecA geni pozitif bulunan tüm örnekler için, TK-MRSA izolatlarında, bakterinin virülansında rol oynayan bir toksini kodlayan PVL geni bulunmamıştır. İnvaziv deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve nekrotizan pnömoni ile ilişkili önemli bir virülans faktörü olan PVL'nin bizim hastalarımızda bulunmamasının, alınan örneklerin herhangi bir enfeksiyon bölgesinden alınmaması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmalarda PVL varlığının sadece toplum kökenli değil hastane kökenli S.aureus izolatlarında da bulunabileceği belirlenmiştir.²¹

Çoklu ilaç direnci gösteren bir patojen olması nedeniyle MRSA'nın önemi büyüktür. Tüm beta-laktam grubu antibiyotiklerin yanı sıra linkozamidler, makrolidler ve aminoglikozidlere karşı da direnc gösterir.²² Çalışmamızda çoklu ilaç direnci bir izolatta gözlenmiş, eritromisine duyarlı sadece dört (%29) izolat bulunurken, klindamisin dirençli dört (%28,57) izolat aynı zamanda indüklenebilir direnc gösterirken, hiçbir izolatta gentamisin direnci gözlenmemiştir.

Bu antibiyotikler dışında, kökenlerine göre araştırıldığında, HK-MRSA izolatlarında tetrasiklin direnci de görülürken; TK-MRSA izolatları sıklıkla klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin, gentamisin, florokinolonlar ve kloramfenikole karşı duyarlıdır.²² Çalışmamızda üç (%21,43) izolatta tetrasiklin, iki (%14,29) izolatta trimetoprim-sulfametoksazol ve bir (%7,14) izolatta siprofloksasin direnci gözlenmiştir.

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde klinikte kullanımda olan vankomisin ve teikoplanin olmak üzere iki glikopeptid grubu antibiyotikler ve 2000'li yıllardan sonra kullanıma giren linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi antibiyotiklere karşı direnc dünyada ve ülkemizde nadir olarak bildirilmiştir.²³⁻²⁸ Çalışmamızda bu antibiyotiklere karşı direnc gözlenmemiştir.

SONUÇLAR

Sonuç olarak, çocukların ağız boşluğunda S. aureus ve metisiline dirençli S. aureus prevalansını araştıran kısıtlı sayıda araştırılardan biri olma özelliğini taşıyan bu çalışmada elde edilen veriler, ağız boşluğunun ciddi hastane enfeksiyonlarına yol açabilen MRSA için rezervuar oluşturabileceğini; tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermekte olan MRSA direncine pedodonti kliniklerinde de dikkat edilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Diş hekimliği uygulamalarında MRSA'nın ve diğer çoğul dirençli mikroorganizmaların bulaşmasını önlemek için standart enfeksiyon kontrol önlemleri özellikle eldiven ve önlük kullanımı yeterlidir. Bu nedenle diş hekimliğinde hastaların MRSA durumlarını rutin olarak anamnez, test ya da sürveyans kültürleriyle belirlemeye gerek yoktur. Standart enfeksiyon kontrolü, diş hekimliğinin her uygulamasının doğal bir parçası olarak kusursuz bir şekilde yerine getirilmelidir. Diş hekimliğinde sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar üzerine araştırmalar artmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Barrett FF, McGehee RF, Jr., Finland M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations. N Engl J Med 1968; 279: 441-448.
2. Weber JT. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 2005; 41 Suppl 4: S269-272.
3. Koukos G, et. al. Prevalence of Staphylococcus aureus and methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in the oral cavity. Arch Oral Biol 2015; 60: 1410-1415.
4. McCormack MG, et. al. Staphylococcus aureus and the oral cavity: an overlooked source of carriage and infection? Am J Infect Control 2015; 43: 35-37.
5. Petti S, et. al. Low methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage rate among Italian dental students. Am J Infect Control 2015; 43: e89-91.
6. Apolonio-Alonso AN, Acosta-Gio AE, Bustos-Martinez J, Sanchez-Perez L, Hamdan-Partida A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus among dental patients. Am J Infect Control 2011; 39: 254-255.
7. Kurita H, Kurashina K, Honda T. Nosocomial transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus via the surfaces of the dental operator. Br Dent J 2006; 201: 297-300.
8. Roberts MC, Soge OO, Horst JA, Ly KA, Milgrom P. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus from dental school clinic surfaces and students. Am J Infect Control 2011; 39: 628-632.
9. Diekema DJ, et. al. Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western

Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 Suppl 2: S114-132.

10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.

11. Marchese A, Gualco L, Maioli E, Debbia E. Molecular analysis and susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains circulating in the community in the Ligurian area, a northern region of Italy: emergence of USA300 and EMRSA-15 clones. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 424-428.

12. Stegger M, et. al. Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring either *mecA* or the new *mecA* homologue *mecA*(LGA251). *Clin Microbiol Infect* 2012;18:395-400.

13. Marsh PD, Martin MV. *Oral Microbiology*. 5th ed. Churchill Livingstone: Elsevier Health Sciences; 2009.

14. McCarthy C, Snyder ML, Parker RB. The indigenous oral flora of man. I. The newborn to the 1-year-old infant. *Arch Oral Biol* 1965; 10: 61-70.

15. Jackson MS. *Staphylococci in the oral flora of healthy children and those receiving treatment for malignant disease*. *Microb Ecol Health Dis* 2000; 12: 60-64.

16. Millar MR, et. al. Carriage of antibiotic-resistant bacteria by healthy children. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 605-610.

17. Miyake Y, et. al. Incidence and characterization of *Staphylococcus aureus* from the tongues of children. *J Dent Res* 1991; 70: 1045-1047.

18. Suzuki J, Yoshimura G, Kadomoto N, Kuramoto M, Kozai K. Long-term periodical isolation of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Japanese children's oral cavities. *Pediatric Dental Journal* 2007; 17: 127-130.

19. CAESAR. Annual report 2017. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.(http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/354434/WHO_CAESAR_AnnualReport_2017.pdf?ua=1, accessed 12 July 2017).

20. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance (EARS-Net). In: ECDC Annual epidemiological report for 2014. Stockholm: ECDC; 2018.

21. Duman Y, Tekeroglu MS, Otlu B. Toplum ve hastane kökenli *Staphylococcus aureus* klinik izolatlarında Panton-Valentine lökositidin varlığının ve klonal ilişkisinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 389-400.

22. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45: 565-576.

23. Hiramatsu K, et. al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-136.

24. Jones RN, et. al. Resistance surveillance program re-

port for selected European nations (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 78: 429-436.

25. Oksuz L, Gurler N. Susceptibility of clinical methicillin-resistant *Staphylococci* isolates to new antibiotics. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7: 825-31.

26. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 403-412.

27. Tekin A, et. al. In vitro susceptibility to methicillin, vancomycin and linezolid of staphylococci isolated from bloodstream infections in eastern Turkey. *Braz J Microbiol* 2014; 45: 829-833.

28. Zhanel GG, et. al. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4684-4693.