



Kedi ve Köpeklerden İzole Edilen *Staphylococcus* Türlerinde Çoklu İlaç Dirençliliğinin Araştırılması

Hüban GÖÇMEN^{1a}, Hazel TAMAKAN^{1b}, Halit ŞÜKÜR^{1c}, Ömer Memduh ESENDAL^{1d}

1. Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.
ORCID: 0000-0002-2245-5781^a, 0000-0001-5405-8943^b, 0000-0001-7151-930X^c, 0000-0002-2700-2634^d

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
20.03.2020	24.06.2020	27.10.2020

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:
Göçmen H, Tamakan H, Şükür H, Esendal ÖM: Kedi ve Köpeklerden İzole Edilen *Staphylococcus* Türlerinde Çoklu İlaç Dirençliliğinin Araştırılması. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., 15(2): 156-166, 2020. DOI: 10.17094/ataunivbd.706993

Öz: Kedi ve köpeklerden sıklıkla izole edilen *Staphylococcus* türlerinin metisilin ve çoklu ilaç dirençliliği (MDR) artışı çalışmamızın temelini oluşturdu. Bu amaçla, Yakın Doğu Üniversitesi Hayvan Hastanesi'ne getirilen 100 adet köpek ve 42 adet kediye ait toplamda 142 adet klinik örnek (yara, kulak, göz, burun, deri svapları gibi) çalışıldı. İncelenen örneklerden izole edilen *Staphylococcus* spp. izolatlarının tür düzeyinde identifikasyonu, VITEK-2 mikrobiyal ID/ADT test sistemi ve API Staph identifikasyon sistemi ile gerçekleştirildi. *Staphylococcus* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık analizleri VITEK-2 otomatize sistem aracılığı ile gerçekleştirildi. İncelenen numunelerden 78 adet (%54.92) *Staphylococcus* spp. izole edildi. İzolatların 52'si (%66.67) Koagülaz pozitif *Staphylococcus* (CoPS) ve 16'sı (%20.51) Koagülaz negatif *Staphylococcus* (CoNS) olarak tanımlandı. CoPS'ler arasında en yüksek oranda tanımlanan türlerin *Staphylococcus* (*S.*) *pseudintermedius* (%38,46) ve *S. aureus* (%25.64); CoNS'ler arasında ise *S. chromogenes* (%10.26) olduğu belirlendi. Antimikrobiyal madde duyarlılık analizleri sonucu, 11 (%28.2) izolat metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), 10 (%25.64) izolat metisilin dirençli *S. pseudintermedius* (MRSP) ve 10 (%25.64) izolat metisilin dirençli Koagülaz negatif *Staphylococcus* (MRCoNS) olarak belirlendi. Ayrıca çoklu ilaç direnci tespit edilen türlerin 6'sında (%40.00) MDR-MRSP ve 4'ünde (%26.66) MDR-MRSA pozitifliği belirlendi. Toplamda 23 adet MDR *Staphylococcus* spp. izolatının 21 adedi köpeklerden ve 2 adedi de kedilerden izole edilmiştir. Çalışmada elde edilen veriler ışığında artan çoklu ilaç direncinin güncel yaklaşımlarını hayvanlardan izole edilen *Staphylococcus* türlerinde inceleyerek tedavi protokollerinin bu çerçevede uygulanmasına katkı sağlandı.

Anahtar Kelimeler: Çoklu ilaç direnci, Kedi, Köpek, Metisilin dirençliliği, *Staphylococcus* türleri.

Investigation of Multidrug Resistance among *Staphylococcus* Species Isolated from Cats and Dogs

Abstract: The increase in methicillin and multidrug resistance (MDR) of *Staphylococcus* species, which are frequently isolated from cats and dogs, formed the basis of our study. For this purpose, a total of 142 clinical samples (wound, ear, eye, nasal, skin swabs, etc.) belonging to 100 dogs and 42 cats brought to the Near East University Animal Hospital were studied in our investigation. Species-level identification of *Staphylococcus* spp. isolated from the samples examined was performed with the VITEK-2 microbial ID/AST test system and API Staph identification system. Antimicrobial susceptibility analyzes of *Staphylococcus* isolates were carried out through the VITEK-2 automated system. From the samples, 78 (54.92%) *Staphylococcus* spp. were isolated. 52 (66.67%) of the isolates were identified as Coagulase positive *Staphylococcus* (CoPS) and 16 (20.51%) as Coagulase negative *Staphylococcus* (CoNS). Among CoPS, the most frequently identified species were *S. pseudintermedius* (38.46%) and *S. aureus* (25.64%); whereas among CoNS, *S. chromogenes* (10.26%) was determined as the most predominant. According to the results of antimicrobial susceptibility analyzes, 11 (28.2%) isolates were determined as methicillin resistant *S. aureus* (MRSA), 10 (25.64%) as methicillin resistant *S. pseudintermedius* (MRSP) and 10 (25.64%) isolate methicillin resistant Coagulase negative *Staphylococcus* (MRCoNS). Besides, 6 (40.00%) MDR-MRSP and 4 (26.66%) MDR-MRSA positivity were determined among the species with multiple drug resistance. Of the 23 MDR *Staphylococcus* spp. isolates in total, 21 were isolated from dogs and 2 from cats. By analyzing the current approaches of the increased drug resistance with the data obtained in this study in *Staphylococcus* species isolated from animals, necessary contributions have been implemented to the treatment protocols within this framework.

Keywords: Cat, Dog, Methicillin resistance, Multidrug resistant, *Staphylococcus* species.

✉ Hüban Göçmen

Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.
e-posta: huban.gocmen@neu.edu.tr

GİRİŞ

Antimikrobiyal ilaçlar, bakteriyel infeksiyonların tedavisinde 1900'lü yıllardan beri kullanılmaktadır (1). Dünyanın birçok yerinde birden fazla antibiyotiğe dirençli olduğu saptanan kontagiyöz etkenlere bağlı infeksiyonların artış gösterdiği bildirilmiştir. Mikroorganizmalar, antimikrobiyal ilaçların inhibe edici etkilerine karşı koyabilmeleri için mutasyonel değişikliklere uğramışlar ve antibiyotik dirençli birçok yeni bakteri varyantı gelişmiştir. Sadece bakteriyel etkenler değil, hemen hemen tüm infeksiyöz ajanlar (örneğin; mantar, virüs ve parazit), artan morbidite ve mortalite ile yüksek düzeyde çoklu ilaç dirençliliği geliştirmekte ve bu nedenle "superbugs" olarak adlandırılmaktadır (2).

'Çoklu ilaca dirençli-multidrug resistant' (MDR); üç veya daha fazla antimikrobiyal kategorideki en az bir maddeye karşı direnç olarak tanımlanmıştır. Ayrıca 'extensively drug resistant' (XDR), bir ya da iki antibiyotik dışında tüm antibiyotiklere direnç ve 'pandrug resistant' (PDR) tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara direnç şeklinde tanımlanmıştır (3). Bir grup uluslararası uzman; Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) ortak girişimi ile standart bir uluslararası terminoloji oluşturmak için bir araya gelmiş ve kazanılmış direnç profillerine sahip *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* (*Salmonella* ve *Shigella* türleri hariç), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. ve çoklu ilaç direncine yatkın olan diğer bakteriyel etkenler için epidemiyolojik açıdan anlamlı antimikrobiyal kategoriler oluşturulmuştur (3). Antimikrobiyal duyarlılık testi için önerilen antimikrobiyal kategorilerin listesi; Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) dokümanları ve kriterleri kullanılarak oluşturulmuştur (3).

Antimikrobiyal ilaçlara dirençli fırsatçı patojenler, insan ve veteriner hekimliğinde dünya genelinde önemli sağlık problemleri oluşturmaktadır. Modern veteriner hekimlikte hastane infeksiyonları (healthcare-associated infection–HAI) önem arz etmekle birlikte tam olarak çözüme kavuşturulamamıştır (4). MDR patojenler, uzun süre hayvan hastanelerinde salgınlara neden olmuş (5) ve patojenler belirgin bir şekilde bu ortamlara yayılmışlardır (6). Veteriner hekimlikte HAI ile ilgili veriler sınırlı kalmaktadır ancak bu durum konu ile ilgili farkındalığın da artmasını sağlamaktadır (7,8). Tıbbi ve teknik ilerleme ile birlikte uzun süreli hospitalizasyon sayesinde geriatrik, kronik hastalar ve immün yetmezliği olan hasta hayvanların yaşam süreleri ve kalitesi arttırılabilmektedir (9). Evcil hayvan hekimliğinde özellikle köpeklerde, kedilerde ve atlarda sıklıkla cerrahi bölge infeksiyonları, yara infeksiyonları, kan dolaşımı infeksiyonları ve kateterle ilişkili idrar yolu infeksiyonları HAI kapsamında değerlendirilmektedir (4,8,10).

Veteriner hekimlikte en sık bildirilen HAI'lerden sorumlu fırsatçı bakteriler metisilin dirençli *Staphylococcus* izolatlarıdır (MRS). Bunlar arasında; metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), metisilin dirençli *S. pseudintermedius* (MRSP) ve metisilin dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus* (MRCoNS) türleri yer almaktadır. MRS, diğer penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) beta-laktamlarla etkisizleştirilmesine rağmen hücre duvarı biyosentezi işleminde devam eden çapraz bağlama adımlarına izin vererek beta-laktam antibiyotiklerine direnç sağlayan ilave bir penisilin bağlayıcı protein (PBP2a, *mecA* veya *mecC* tarafından kodlanır) içermektedir (11). Stafilokokların *mecA* veya *mecC* genine sahip olması veteriner hekimliğinde kullanılan beta-laktam antibiyotiklere karşı geniş bir dirençlilik ile sonuçlanmaktadır (12-15).

Son on yıldır bazı araştırmacılar, evcil hayvanların antibiyotiklere dirençli bakteri rezervuarları olabileceğini öne sürmüşlerdir (16-18). Bu varsayım, yakın temasta olan köpek ve

insanlardan izole edilen CoPS izolatlarında antibiyotik direncini bildiren çalışmalara dayandırılmıştır (19, 20).

Bu çalışmanın amacı; Kıbrıs'da Yakın Doğu Üniversitesi Hayvan Hastanesi'ne çeşitli klinik şikayetlerle (yara infeksiyonları, kulak ve göz akıntıları gibi) getirilen kedi ve köpeklerden izole edilen *Staphylococcus* spp. izolatlarında metisilin dirençliliğinin ve çoklu ilaç dirençliliğinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOT

Materyal

Bu çalışmada, Yakın Doğu Üniversitesi Hayvan Hastanesi'ne çeşitli şikayetler (yara infeksiyonları, kulak ve göz akıntıları gibi) ile getirilen 100 adet köpek ve 42 adet kediden alınan klinik örnekler incelendi. Bu hayvan türlerine ait 49 adet deri svabı, 27 adet kulak svabı, 9 adet göz svabı, 5 adet vaginal svap, 10 adet nazal svap, 11 adet yara svabı, 2 adet apse örneği, 2 adet fistül svabı, 25 adet idrar örneği ve 2 adet orofarinks svabı olmak üzere toplamda 142 adet numunenin mikrobiyolojik incelemesi yapıldı. Numunelerin toplanması için gerekli izinler Y.D.Ü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2019/87 toplantı numaralı ve 87 sayılı etik kurul onayı ile alındı.

Klinik örnekler, aseptik koşullarda MRSA (Copan-493CE03), likit Amies (Copan-4E014S.A) ve Stuart (Copan-141C) içeren svaplarla alındı. Svap örnekleri, infeksiyonun bulunduğu bölgelere %70'lik etil alkol ile temizlendikten sonra steril ve amaca uygun seçilen svaplar sürülerek; idrar örnekleri, sistosentez metodu ile; apse örnekleri ise, apse duvarından kazıntı yapılarak içerikleri toplandı. Toplanan numuneler Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez Araştırma ve Mikrobiyoloji Tanı Laboratuvarına soğuk zincir altında ulaştırıldı ve mikrobiyolojik analizlerine başlandı.

Bakteri İzolasyonu ve İdentifikasyonu

Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılan örnekler, %7 koyun kanlı agara (Biomerieux, 43041), MacConkey agara (Merck, 105465) ve Baird Parker agara (Merck, 105406) inokule edildi. Ekimleri

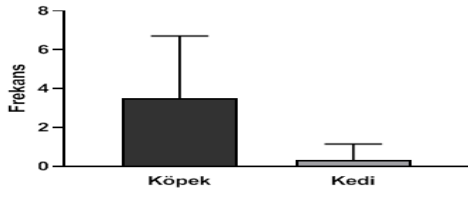
gerçekleştirilen örnekler, aerobik ortamda 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakıldı ve şekillenen bakteri kolonileri değerlendirildi. Besiyerlerinde gelişen saf bakteri kolonilerine Gram boyama (Biomerieux, 55542) yöntemi uygulandı ve Gram pozitif kok şekilli mikroskopik morfoloji gösteren bakteri kolonilerinin Katalaz (Biomerieux, 55561) ve Koagulaz (Iamda ve tüpte) (Merck, 113306) testleri gerçekleştirildi. Daha sonra bu kolonilere sahip izolatların VITEK-2 (Biomerieux, France) otomatize sistem ve API Staph (Biomerieux, France) sistemleri ile identifikasyonları gerçekleştirildi. Çalışmada pozitif kontrol olarak; Edinburg Üniversitesi Roslin Enstitüsü'nden temin edilen *S. pseudintermedius* ED99 ve Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilen *S. aureus* ATCC 700699, ATCC 33591 ve ATCC 43300 referans suşları kullanıldı.

Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

İdentifiye edilen *Staphylococcus* türlerinin antibiyotik duyarlılık/dirençlilik profillerini ortaya koymak amacıyla VITEK-2 otomatize sistemi kullanıldı. Bu otomatize sistemde AST-GP kartları kullanılarak izolatların antibiyotiklere (penisilin, oksasilin, sefoksitin, gentamisin, kanamisin, vankomisin, nitrofurantoin, kloramfenikol, trimetoprim sülfametaksazol, fusidik asit, rifampin, ampicilin sulbaktam, imipenem, enrofloksasin, marbofloksasin, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, mupirosin, amoksisilin klavulanik asit, polimiksin B, sefalekssin) duyarlılık/dirençlilik profilleri belirlendi. Metisilin dirençliliğinde rol oynayan sefoksitin tarama ve oksasilin, AST kartlarında ayrıca belirtilmekte ve bu antibiyotiklere karşı cihazın uyarı özelliği bulunmaktadır. Test sonucu antimikrobiyal maddelerin mikrodilüsyon yöntemi ile minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri tespit edildi ve Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsüne (CLSI, M02-A12 ve M07-A10, 2017) (21) göre yorumlandı.

İstatistiksel Analiz

Kedi ve köpek kökenli MDR Stafillokok izolatlarına ait verilerin değerlendirilmesinde GraphPad Prism 8.0.2. programı kullanılarak non-parametrik Mann-Whitney U testi uygulanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Kedi ve köpek kökenli MDR Stafilokok izolatlarının dağılımı (Mann Whitney U=3, p=0.0087).

Figure 1. Distribution of feline and canine MDR *Staphylococcus* isolates (Mann Whitney U=3, p=0.0087).

BULGULAR

Kedi ve köpeklerden izole edilen Stafilokok türlerinin metisilin dirençliliği ve çoklu ilaç dirençlilikleri ile ilgili bilgiler ve bulgular Tablo 1'de belirtilmiştir. Çalışmada, 142 adet numuneden 78 adet (%54.92) *Staphylococcus* izolatu elde edilmiştir. İzolatlardan 16 adedi (%20.51) CoNS, 52 adedi (%66.67) CoPS ve 10 adedi (%12.82) sadece *Staphylococcus* spp. olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1. Kedi ve köpeklerden izole edilen Stafilokok türlerinin metisilin dirençliliği ve çoklu antibiyotik dirençlilikleri.

Table 1. Methicillin resistance and multidrug resistance of *Staphylococcus* species isolated from cats and dogs.

Numune Türü	Hayvan Türleri ve İzole Edilen Stafilokok Türleri	Metisilin Dirençli Stafilokoklar (MRS)	Çoklu İlaç Dirençliliği (MDR)	
Deri (n=37)	Köpek (n=32)	<i>S. pseudintermedius</i> (n=19) <i>S. aureus</i> (n=2) <i>S. epidermidis</i> (n=1) <i>S. intermedius</i> (n=2) <i>S. chromogenes</i> (n=3) <i>Staphylococcus</i> spp. (n=4)	MRSP (n=8) MRSA (n=3) MRSI (n=2) MRCNS (n=5) MRS (n=4)	MDR (n=12)
	Kedi (n=5)	<i>S. pseudintermedius</i> (n=1) <i>S. aureus</i> (n=3) <i>S. chromogenes</i> (n=1) <i>S. vitulinus</i> (n=1)		
Kulak (n=11)	Köpek (n=6)	<i>S. pseudintermedius</i> (n=2) <i>S. aureus</i> (n=3) <i>S. haemolyticus</i> (n=1)	MRSP (n=1) MRSA (n=3) MRCNS (n=4)	MDR (n=1)
	Kedi (n=5)	<i>S. pseudintermedius</i> (n=1) <i>S. aureus</i> (n=1) <i>S. chromogenes</i> (n=2) <i>S. simulans</i> (n=2) <i>S. capitis</i> (n=1) <i>Staphylococcus</i> spp. (n=3)	MRS (n=2)	
Göz (n=3)	Köpek (n=1)	<i>S. aureus</i> (n=1)		
	Kedi (n=2)	<i>S. chromogenes</i> (n=1) <i>Staphylococcus</i> spp. (n=1)		
Vaginal (n=1)	Köpek (n=1)	<i>S. pseudintermedius</i> (n=1)		
Nazal (n=6)	Köpek (n=5)	<i>S. aureus</i> (n=1) <i>S. pseudintermedius</i> (n=3) <i>Staphylococcus</i> spp. (n=1)	MRSA (n=1) MRCNS (n=1)	MDR (n=1)
	Kedi (n=1)	<i>S. simulans</i> (n=1)		
Yara (n=8)	Köpek (n=5)	<i>S. pseudintermedius</i> (n=2) <i>S. aureus</i> (n=2) <i>S. caprae</i> (n=1)	MRSP (n=1) MRSA (n=1)	MDR (n=4)
	Kedi (n=3)	<i>S. aureus</i> (n=3)		

Tablo 1. Kedi ve köpeklerden izole edilen Stafilocok türlerinin metisilin dirençliliği ve çoklu antibiyotik dirençlilikleri (DEVAMI).**Table 1.** Methicillin resistance and multidrug resistance of *Staphylococcus* species isolated from cats and dogs (CONTINUE).

Numune Türü	Hayvan Türleri ve İzole Edilen Stafilocok Türleri	Metisilin Dirençli Stafilocoklar (MRS)	Çoklu İlaç Dirençliliği (MDR)
Apse (n=2)	Köpek (n=2) Kedi (n=0)	<i>S. pseudintermedius</i> (n=1) <i>S. aureus</i> (n=1)	MDR (n=1)
Fistül (n=1)	Köpek (n=1) Kedi (n=0)	<i>S. aureus</i> (n=1)	MDR (n=1)
İdrar (n=2)	Köpek (n=2) Kedi (n=0)	<i>S. aureus</i> (n=1) <i>Staphylococcus</i> spp. (n=1)	MDR (n=2)
Orofarinks (n=2)	Köpek (n=0) Kedi (n=2)	<i>S. aureus</i> (n=1) <i>S. chromogenes</i> (n=1)	MDR (n=1)
Toplam (n=73)	Toplam (n=73)	Toplam (n=78)	Toplam MDR (n=23)
		Toplam MRSP (n=10) Toplam MRSA (n=11) Toplam MRCNS (n=10) Toplam MRS (n=6) Toplam MRSI (n=2)	

(MRSP: Metisilin Dirençli *Staphylococcus pseudintermedius*, MRSA: Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*, MRCNS: Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilocok, MRSI: Metisilin Dirençli *Staphylococcus intermedius*, MDR: Çoklu İlaç Direnci)

İzolatların metisilin dirençlilikleri incelendiği zaman; 10 adet (%25.64) MRSP, 11 adet (%28.20) MRSA, 10 adet (%25.64) MRCoNS, 6 adet (%15.38) MRS ve 2 adet (%5.13) MRSI elde edilmiştir. Toplamda 39 adet (%50) MRS izolatı elde edilmiş olup antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre de MDR izolat sayıları belirlenmiştir. Buna göre; 6 adet MDR-MRSP (%40), 4 adet (%26.66) MDR-MRSA, 2 adet MDR-MRCoNS (%13.33), 1 adet (%6.66) MDR-MRSI ve 2 adet (%13.33) MDR-MRS izolatı elde edilmiştir (Tablo 1). Bununla birlikte metisilin dirençliliği dışındaki *Staphylococcus* türleri arasındaki sonuçlar ise; 8 adet (%34.78) MDR-*S. pseudintermedius*, 9 adet (%39.13) MDR-*S. aureus*, 1 adet (%4.35) MDR-*S. intermedius*, 2 adet (%8.7) MDR-CoNS ve 3 adet

(%13.04) MDR-*Staphylococcus* spp. elde edilmiştir. *Staphylococcus* türleri arasında toplam MDR izolat sayısı 23 adettir (%29.49).

MDR izolatlarının antibiyotik direnç profilleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Çalışmada MDR-CoNS türlerinden *S. epidermidis* ve *S. chromogenes*, köpeklerin deri svaplarından izole edilmiştir. Aynı zamanda bu suşların MDR-MRCoNS ve ortak olarak oksasilin, sefoksitin, eritromisin ve tetrasiklin'e karşı dirençli oldukları ortaya konulmuştur. MDR-*S. aureus* izolatlarının penisilin ve tetrasiklin antibiyotiklerine de dirençli olduğu elde edilen sonuçlar arasındadır. MDR-MRSP izolatlarının çoğu penisilin ve tetrasiklin antibiyotiklerine karşı dirençli olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2. MDR izolatlarının antibiyotik direnç profilleri.**Table 2.** Antibiotic resistance profiles of MDR isolates.

No	Numune Türü	İzole Edilen Stafilokok Türü	İzolatların Direnç Profilleri
1	Deri (Köpek)	<i>S. pseudintermedius</i>	Penisilin, Tetrasiklin, Mupirosin
2	Apse (Köpek)	<i>S. aureus</i>	Penisilin, Tetrasiklin, Enrofloksasin, Rifampin
3	Yara (Köpek)	<i>S. aureus</i>	Penisilin, Enrofloksasin, Mupirosin
4	Yara (Köpek)	<i>S. aureus</i>	Penisilin, Enrofloksasin, Tetrasiklin
5	Kulak (Köpek)	<i>S. aureus</i>	Amoksisilin/Klavulanik Asit, Tetrasiklin Oksasilin, Sefoksitin, Polimiksin B
6	Fistül (Köpek)	<i>S. aureus</i>	Penisilin, Oksasilin, Gentamisin, Eritromisin Klindamisin, Tetrasiklin
7	Deri (Köpek)	<i>S. epidermidis</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Eritromisin, Tetrasiklin, Fusidik Asit
8	İdrar (Köpek)	<i>S. aureus</i>	Penisilin, Klindamisin, Tetrasiklin
9	Deri (Köpek)	<i>S. intermedius</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Penisilin, Eritromisin, Tetrasiklin
10	Deri (Köpek)	<i>S. chromogenes</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Eritromisin, Tetrasiklin, Amoksisilin/Klavulanik Asit
11	Deri (Köpek)	<i>Staphylococcus spp.</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Eritromisin, Penisilin Amoksisilin/Klavulanik Asit, Trimetoprim/Sülfametaksazol
12	Deri (Köpek)	<i>S. pseudintermedius</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Tetrasiklin, Penisilin, Amoksisilin/Klavulanik Asit, Trimetoprim/Sülfametaksazol
13	Yara (Kedi)	<i>S. aureus</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Tetrasiklin, Penisilin, Eritromisin, Sefaleksin
14	Deri (Köpek)	<i>S. pseudintermedius</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Tetrasiklin, Penisilin, Eritromisin, Klindamisin, Gentamisin, Amoksisilin/Klavulanik Asit
15	Deri (Köpek)	<i>S. pseudintermedius</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Seftriakson, Sefaleksin, Tetrasiklin, Eritromisin, Trimetoprim/Sülfametaksazol
16	Deri (Köpek)	<i>S. aureus</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Tetrasiklin, Penisilin, Eritromisin, Ampisilin
17	Deri (Köpek)	<i>S. pseudintermedius</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Tetrasiklin, Amoksisilin/Klavulanik Asit, Trimetoprim/Sülfametaksazol
18	Deri (Köpek)	<i>S. pseudintermedius</i>	Penisilin, Oksasilin, Kanamisin, Enrofloksasin, Marbofloksasin, Eritromisin, Tetrasiklin, Kloramfenikol, Rifampin
19	İdrar (Köpek)	<i>Staphylococcus spp.</i>	Oksasilin, Sefoksitin, Tetrasiklin, Penisilin, Ampisilin, Klindamisin, Gentamisin, Enrofloksasin, Ampisilin/Sulbaktam
20	Nazal (Köpek)	<i>Staphylococcus spp.</i>	Tetrasiklin, Eritromisin, Amoksisilin/Klavulanik Asit, Trimetoprim/Sülfametaksazol
21	Yara (Köpek)	<i>S. pseudintermedius</i>	Penisilin, Kanamisin, Eritromisin, Klindamisin, Kloramfenikol
22	Orofarinks (Kedi)	<i>S. aureus</i>	Sefoksitin Tarama (+), Penisilin, Ampisilin/Sulbaktam, Oksasilin, İmipenem, Kanamisin, Enrofloksasin, Eritromisin, Klindamisin, Tetrasiklin
23	Deri (Köpek)	<i>S. pseudintermedius</i>	Penisilin, Oksasilin, Kanamisin, Eritromisin, Tetrasiklin

TARTIŞMA ve SONUÇ

Stafilokokların metisilin ve diğer antimikrobiyallere (ampisilin, penisilin, tetrasiklin gibi) geliştirdikleri direnç, Stafilokok infeksiyonlarının kemoterapisinde global bir problem haline gelmiştir (22). Gandolfi-Decristophoris ve ark. (22) sağlıklı kedi ve köpeklerin kommensal Stafilokok türlerini araştırmış ve %60 oranında CoNS tespit etmişlerdir. Bu türlerin %17'sinin MDR izolatu olduğu ortaya konulmuştur. Başka bir çalışmada ise; hasta köpeklerin çeşitli vücut bölgelerinden toplanan *Staphylococcus* izolatlarının metisilin dirençliliği ve çoklu ilaç dirençliliği araştırılmış ve *S. pseudintermedius* (%76.6), *S. aureus* (%15.5), *S. schleiferi* spp. *coagulans* (%5.7), *S. schleiferi* spp. *schleiferi* (%1.2) ve CoNS (%0.9) türleri izole edilmiştir. Tüm izolatların %11.4'ünde metisilin dirençliliği meydana gelmiş ve %27.5'inde çoklu ilaç direnci bulunmuştur (23). Bu çalışmada, kedi ve köpeklerden %54.92 oranında *Staphylococcus* izolatu elde edilmiştir. Bu izolatlardan 16 adedi (%20.51) CoNS, 52 adedi (%66.67) CoPS ve 10 adedi (%12.82) sadece *Staphylococcus* spp. olarak tanımlanmıştır. İzolatların metisilin dirençliliklerine göre; 10 adet (%25.64) MRSP, 11 adet (%28.20) MRSA, 10 adet (%25.64) MRCoNS, 6 adet (%15.38) MRS ve 2 adet (%5.13) MRSI elde edilmiştir. Kedi ve köpeklerde izole edilen *Staphylococcus* türleri ve bu türlerin metisilin dirençliliği yönünden ele aldığımızda MRCoPS (MRSP, MRSA, MRSI) izolatlarındaki artış diğer çalışmalardaki gibi dikkat çekmektedir. Aynı zamanda çalışmamızdaki CoNS türleri arasında antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre 10 adet (%25.64) MRCoNS ve 2 adet (%13.33) MDR-MRCoNS tespit edilmiştir. Bu suşlar köpeklerin deri svaplarından *S. epidermidis* ve *S. chromogenes* olarak izole edilmiş ve ortak olarak oksasilin, sefoksitin, eritromisin ve tetrasiklin'e karşı dirençli oldukları ortaya konulmuştur.

MDR mikroorganizmalar, evcil hayvanlar ve sahipleri arasında karşılıklı bulaşabilmektedirler. Kaspar ve ark. (24), veteriner kliniklerinde ve hastanelerde tedavi edilen veya hayvan barınaklarında ve özel hanelerde yaşayan köpeklerden (n=192), kedilerden (n=74) ve tavşanlardan (n=17) geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) ve *S. aureus*'un prevalansını saptamak amacıyla çeşitli örnekler toplamışlardır. Örnek toplanan tüm tesisler, yüksek yoğunlukta domuz üretimi yapılan bir bölgede konulanmıştır. Toplamda 283 adet nazal, bukkal ve perianal svap örneklerinden; köpeklerde %10.4 ve kedilerde %8.1 oranında *S. aureus* ayrıca köpeklerde %2.6 ve kedilerde %2.7 oranında MRSA tespit etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada ise Kaspar ve ark.'nın (24) sonuçlarıyla benzer olarak konakçı türü bakımından köpeklerdeki izolasyon oranı daha fazla bulunmuştur. Son zamanlarda özellikle evcil hayvanlar arasında ve sahipleri arasında *S. aureus* ve MRSA izolasyon oranlarının artış nedeninin nazal taşıyıcılık oranlarının artışına bağlı olduğunu görmekteyiz (22). Aynı zamanda, *S. pseudintermedius*'un esas konakçısının köpekler olduğunu savunan bildirimler mevcuttur (25). Bu çalışmada ise izole edilen *S. pseudintermedius* suşlarının 28 tanesinin köpeklere ve 2 tanesinin de kedilere ait olması; *S. pseudintermedius*'un doğal konakçısının köpekler olduğunu destekler niteliktedir. Ayrıca toplamda 23 adet (% 29.49) MDR Stafilokok izolatu 21 adedinin köpek ve sadece 2 adedinin kedi kökenli olması istatistiksel olarak önemli bulunmuş ve dikkat çekmiştir. Aradaki bu farkın köpeklerin dış ortamla kedilere oranla daha fazla temas etmelerine ve buna bağlı olarak daha yüksek oranda ampirik antimikrobiyal uygulamalarına maruz kalmalarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde Gandolfi-Decristophoris ve ark. (22) inceledikleri kedi izolatlarından %14.8'inin ve köpek izolatlarından da %20'sinin MDR Stafilokok suşu olduğunu bildirmişlerdir.

S. pseudintermedius, sadece metisiline karşı değil aynı zamanda tetrasiklinler, trimetoprim-sülfonamidler, florokinolonlar, kloramfenikol ve makrolidler gibi birçok antibiyotiğe de direnç gösterebilmektedir (26,27). MDR özelliğine sahip *S. pseudintermedius*'lar antibiyotiklere duyarlı izolatlardan daha virülant değiller ancak tedavide problem oluşturabilmektedirler (22,27). Loeffler ve ark. (28) Almanya'daki bir veteriner dermatoloji kliniğinde *S. pseudintermedius* izolatlarının %23'ünün MDR olduğunu bildirmişlerdir. Metisilin direncini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada da köpeklerden ve sahiplerinden 8 adet *S. aureus* ve 23 adet *S. pseudintermedius* izole edilmiştir. *S. aureus* suşları arasında çoklu ilaç direnci %75 ve MRSA suşları arasındaki çoklu ilaç direnci %80 olarak bulunmuştur. 23 adet *S. pseudintermedius* suşunun sadece 3'ü (%13.04) MDR olarak tespit edilmiş ve bunların arasında MDR-MRSP saptanamamıştır (29). Diğer bir çalışmada kedi, köpek ve atların yaralarından izole edilen MRSA oranlarına bakıldığında, köpeklerde %62.7, kedilerde %46.6 ve atlarda ise %41.3 oranında çarpıcı rakamlar elde edilmiştir (30). Yapılan bu çalışmada ise 20 adet (%25.64) *S. aureus*, 11 adet (%28.2) MRSA, 9 adet (%39.13) MDR-*S. aureus*, ve 4 adet (%26.66) MDR-MRSA izole edilmiştir. MDR-MRSA ve MDR-MRSP izolatlarının yapılan çalışmalarla aynı bulguları paylaşmış ve ek olarak penisilin ve tetrasiklin antibiyotiklerine de dirençli olduğu belirlenmiştir.

Avrupa'da bir proje kapsamında kedi ve köpeklerde yapılan diğer bir çalışmada 1408 adet suş arasından en fazla izole edilen tür *S. pseudintermedius* olmuştur. *S. pseudintermedius* izolatlarında; penisilin, klindamisin ve kloramfenikole direnç %18.4-25.2 oranında iken ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit ve florokinolonlara direnç %11'in altında bulunmuştur. *S. aureus* izolatlarında beta-laktam direnci yüksek (%26.7-62.1) ancak diğer antibiyotikler için düşük (%0.0-4.4) bulunmuş; *S. pseudintermedius*'un %6.3 ve *S. aureus*'un %5.4 oranında *mecA*-pozitif olduğu doğrulanmıştır (31). Bu

çalışmada 78 adet Stafilokok izolatı arasından %66.66 oranında CoPS izolatı elde edilmiş ve bu izolatların %38.46 oranında *S. pseudintermedius* ve %25.64 oranında MRSP içerdiği tespit edilmiştir. MRSP izolatlarının %40'ı MDR-MRSP olarak tanımlanmıştır. MDR-MRSP izolatlarının penisilin ve tetrasiklin antibiyotiklerine karşı yüksek oranda dirençli olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda *mecA* geni deteksiyonuna yönelik bir çalışma yapılmamış olup otomatize cihazın güncellenen CLSI-MİK değerlerine göre yorumlamalar yapılmıştır. Bir *S. intermedius* araştırmasında ise; 102 adet izolatdan 12 adet MDR-MRSP izolatı tespit edilirken (32), bu çalışmada ise MDR izolatları arasında bir adet (%6.66) MDR-MRSP tespit edilmiştir. *S. pseudintermedius*'un ilk izolasyonundan beri kedi ve köpeklerde *Staphylococcus intermedius* grubuna (SIG) ait yapılan çalışmalarda, *S. intermedius* ve özellikle *S. aureus* olarak izole edilen izolatların aslında *S. pseudintermedius* olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (33,34).

Sonuç olarak, günümüzde kedi ve köpeklerde CoNS ya da CoPS izolatlarındaki MDR artışı, insan ve hayvan sağlığı için tehdit oluşturmakta ve yeni ilaçların sürekli geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Elde ettiğimiz verilere göre toplamda 23 adet (%29.49) MDR *Staphylococcus* spp. izolatının 21 adedi köpeklerden ve 2 adedi de kedilerden izole edilmiştir. Bu çalışma, çoklu ilaç direncinin güncel yaklaşımlarını hayvanlardan izole edilen *Staphylococcus* türlerinde inceleyerek tedavi protokollerinin bu çerçevede uygulanmasına ve geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Teşekkür

İstatistiksel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Wayne J. FULLER'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Nikaido H., 2009. Multidrug Resistance in Bacteria. *Annu Rev Biochem*, 78, 119-146.
2. Tanwar J., Das S., Fatima Z., Hameed S., 2014. Multi Resistance: An Emerging Crisis. *Interdiscip Perspect on Infect Dis*, vol. 2014, Article ID 541340.
3. Magiorakos AP., Srinivasan A., Carey RB., Carmeli Y., Falagas ME., Giske CG., Harbarth S., Hindler JF., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson DL., Rice LB., Stelling J., Struelens MJ., Vatopoulos A., Weber JT. and Monnet DL., 2012. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 18, 3, 268-281.
4. Weese JS., 2011. Infection control in veterinary practice; the time is now. *J Small Anim Pract*, 52, 507-508.
5. Walther B., Tedin K., Lübke-Becker A., 2017. Multidrug-resistant opportunistic pathogens challenging veterinary infection control. *Vet Microbiol*, 200, 71-78.
6. Febler AT., Schuenemann R., Kadlec K., Hensel V., Brombach J., Murugaiyan J., Oechtering G., Burgener IA., Schwarz S., 2018. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) among employees an in the environment of a small animal hospital. *Vet Microbiol*, 221, 153-158.
7. Ruple-Czerniak A., Aceto HW., Bender JB., Paradis MR., Shaw SP., Van Metre DC., Weese JS., Wilson DA., Wilson JH., and Morley PS., 2013. Using syndromic surveillance to estimate baseline rates for healthcare-associated infections in critical care units of small animal referral hospitals. *J Vet Intern Med*, 27, 1392-1399.
8. Stull JW., Weese JS., 2015. Hospital-associated infections in small animal practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 45, 217-233.
9. Wieler LH., Walther B., Vincze S., Guenther S., Luebke-Becker A., 2014. In "Zoonoses – Infections Affecting Humans and Animals: Focus on Public Health Aspects", Ed., A Sing, 433ff, Springer, Oberschleißheim.
10. Wieler LH., Ewers C., Guenther S., Walther B., Lubke-Becker A., 2011. Methicillin-resistant Staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)- producing *Enterobacteriaceae* in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. *Int J Med Microbiol*, 301, 635-641.
11. Pinho MG., de Lencastre H., Tomasz A., 2001. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant Staphylococci. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 1088-10891.
12. Siugzdaite J., Gabinaitiene A., 2017. Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in healthy dogs. *Vet Med (Praha)*, 62, 479-487.
13. Gronthal T., Moodley A., Nykasenoja S., Junnila J., Guardabassi L., Thomson K., Rantala M., 2014. Large outbreak caused by methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71 in a Finnish Veterinary Teaching Hospital—from outbreak control to outbreak prevention. *PLoS One* 9, 10, e110084.
14. Lee CH., Park YK., Shin S., Park YH., Park KT., 2018. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs in veterinary hospitals in Korea. *Int J Appl Res Vet Med*, 16, 211-220.
15. Rahman MM., Amin KB., Rahman SMM., Khair A., Rahman M., Hossain A., Rahman AKMA., Parvez MS., Miura N. and Alam MM., 2018. Investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among clinical isolates from humans and animals by culture methods and multiplex PCR. *BMC Vet Res*, 14, 300.
16. Guardabassi L., Schwarz S., Lloyd DH., 2004. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant

- bacteria. J Antimicrob Chemother, 54, 321-332.
17. Lloyd DH., 2007. Reservoirs of antimicrobial resistance in pet animals. Clin Infect Dis, 45, 148-152.
 18. Loeffler A., Lloyd DH., 2010. Companion animals: a reservoir for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community? Epidemiol Infect, 138, 595-605.
 19. Tabatabaei S., Najafifarb A., Badouei AM., Salehia TZ., Tamaia IA., Khaksard E., Abbassie MS., Ghazisaedif F., 2019. Genetic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in pets and veterinary personnel in Iran: new insights into emerging methicillin-resistant *S. pseudintermedius* (MRSP). Journal of Global Antimicrobial Res, 16, 6-10.
 20. Weese JS., Dick H., Willey BM., McGeer A., Kreiswirth BN., Innis B., Low DE., 2006. Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. Vet Microbiol, 115, 148-155.
 21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2017. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M02-A12/M07-A10, CLSI Standards and Guidelines, Wayne, PA.
 22. Gandolfi-Decristophoris P., Regula G., Petrini O., Zinsstag J., Schelling E., 2013. Prevalence and risk factors for carriage of multidrug resistant staphylococci in healthy cats and dogs. J Vet Sci, 14, 449-456.
 23. Detwiler A., Bloom P., Petersen A., Rosser EJ., 2013. Multi-drug and methicillin resistance of staphylococci from canine patients at a veterinary teaching hospital (2006–2011). Vet Quart, 33, 60-67.
 24. Kaspar U., von Lützu A., Schlattmann A., Roesler U., Köck R., Becker K., 2018. Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany. PLoS One 13, 12, e0208364.
 25. Bannoehr J., Franco A., Iurescia M., Battisti A., Fitzgerald J., 2009. Molecular diagnostic identification of *Staphylococcus pseudintermedius*. J Clin Microbiol, 47, 469-471.
 26. Qekwana DN., Sebola D., Oguttu JW., Odoi A., 2017. Antimicrobial resistance patterns of *Staphylococcus* species isolated from cats presented at a veterinary academic hospital in South Africa. BMC Vet Res, 13, 286-292.
 27. Saputra S., Jordan D., Worthing KA., Norris JM., Wong HS., Abraham R., Trott DJ., Abraham S., 2017. Antimicrobial resistance in coagulase-positive staphylococci isolated from companion animals in Australia: a one year study. PLoS One 12, 4:e0176379.
 28. Loeffler A., Linek M., Moodley A., Guardabassi L., Sung JML., Winkler M., Weiss R. and Lloyd DH., 2007. First report of multiresistant, *mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. Vet Dermatol, 18, 412-421.
 29. Findik A., Çiftci A., Önyay T., Sezener MG., Koçak Y., Gülhan T., 2018. Determination of methicillin resistance and some genotypic characteristics of staphylococci isolated from dogs and their owners. Turk J Vet Anim Sci, 42, 549-555.
 30. Vincze S., Stamm I., Kopp PA., Hermes J., Adlhoch C., Semmler T., Wieler LH., Lübbe-Becker A., Walther B., 2014. Alarming proportions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in wound samples from companion animals, Germany 2010-2012. PLoS One 9, 1, e85656.
 31. Ludwig C., de Jong A., Moyaert H., El Garch F., Janes R., Klein U., Morrissey I., Thiry J. and Youala M., 2016. Antimicrobial susceptibility monitoring of dermatological bacterial pathogens isolated from diseased dogs and cats across Europe (ComPath results). J Appl Microbiol, 121, 1254-1267.
 32. Kizerwetter-Swida M., Chrobak D., Rzewuska M., Binek M., 2009. Antibiotic resistance patterns and occurrence of *mecA* gene in *Staphylococcus*

- intermedius* strains of canine origin. Pol J Vet Sci, 12, 9-13.
33. Stegmann R., Burnens A., Maranta CA. Perreten V.,2010. Human infection associated with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71. J Antimicrob Chemother, 65, 2047-2048.
34. Talan DA., Goldstein EJ., Staats D., Overturf GD.,1989. *Staphylococcus intermedius*: clinical presentation of a new human dog bite pathogen. Ann Emerg Med, 18, 410-413.