

## Mastitisli Hayvanlardan İzole Edilen Stafilokokların Antibiyotik Direnci ve Hayvanlarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

Nilgün ÜNAL

Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Kırıkkale-TÜRKİYE.

**Özet:** Bu derleme, son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında Türkiye’de mastitisli ineklerden ve koyunlardan izole edilen stafilokoklarda antimikrobiyal direnç ile çiftlik ve pet hayvanlarında Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)’ların değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Çiftlik hayvanlarında çeşitli antibiyotiklerin yaygın kullanımı, bu hayvanlardan izole edilen bakterilerde antimikrobiyal direncin ortaya çıkmasını, prevalansını ve yayılmasını artırmaktadır. Bu bakteriler, doğrudan temas veya bu hayvanlardan elde edilen ürünlerle dolaylı olarak insanlara geçebilmekte ve insanlarda antibiyotiklerin etkisini azaltabilmektedir. Türkiye’de sütçü ineklerdeki mastitis etkenlerinin antibiyotik direnciyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. En yaygın mastitis etkeni *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)’dir. Türkiye’de çeşitli bölgelerde kısıtlı sayıda bakterilerle yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre mastitislerden izole edilen *S. aureus*’larda penisilin grubu antibiyotiklere direncin (penisilin %19-90.7) diğer ülkelere göre (penisilin %12.5-61) daha yüksek olduğu görülmektedir. Nozokomiyal ve toplum ilişkili enfeksiyonlar ile pet ve çiftlik hayvanlarında MRSA’ların önemi giderek artmaktadır. Türkiye’de bakterilerde artan antibiyotik direncinin önlenmesi için hayvan kaynaklı bakterilerdeki direnç durumunun gözlenmesini sağlayacak ulusal izleme programlarının oluşturulmasına ve bu bakterilerdeki direncin moleküler düzeyde araştırıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik direnci, mastitis, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, stafilokok.

### Antibiotic Resistance of Staphylococci Isolated from Animals with Mastitis and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in Animals

**Summary:** The aim of this review is to evaluate antimicrobial resistance of staphylococci isolated from cows and sheep mastitis and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in livestock and companion animals in the light of recent studies in Turkey. The widespread use of antimicrobial agents on livestock can cause the emergence, prevalence and spread of antimicrobial resistance in bacteria isolated from these animals. The antibiotic resistant of bacteria is transmitted to direct or through livestock products and reduced the efficacy of antimicrobial drugs in humans. A lot of studies on antibiotic resistance in bacteria isolated from dairy cows mastitis in Turkey have been published. *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci (CNS) are the most common aetiological agents causing mastitis. In various regions of Turkey, according to the results obtained from studies carried on limited number of bacteria, resistance to penicillin group antibiotics (penicillin 19-90.7%) by *S. aureus* was higher than other countries (penicillin 12.5-61%). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become a pathogen of increasing importance in nosocomial infections, community-associated infections and pet and farm animals. Prevention of increasing antimicrobial resistance in bacteria needs national surveillance systems for antimicrobial resistance and molecular typing in bacteria isolated from food-producing animals.

**Key Words:** Antibiotic resistance, mastitis, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, staphylococci.

### Giriş

Antibiyotikler hayvanlarda bakteriyel hastalıkları tedavi etmek, bu hastalıklardan korumak ve gelişmeyi artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin, hayvanlarda gelişmeyi artırıcı olarak kullanılmaları Türkiye ve Avrupa ülkelerinde yasaklanmıştır. Ancak Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada dâhil çok sayıda ülkede hala antibiyotikler hayvanlarda büyümeyi artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Enfeksiyon hastalıklardan koruma ve tedavi amacıyla hayvanlarda genellikle amoksisilin, tetrasiklinler, aminoglikozidler, floroki-

nolonlar, sulfonamid, tilosin, linkozamidler, kolistin ve pleuromutilinler kullanılmaktadır (15, 18). Çiftlik hayvanlarında antibiyotik kullanımı, bu hayvanlarda bulunan bakterilerde antimikrobiyal direncin oluşmasına ve prevalansının artmasına neden olmaktadır. Bu bakteriler, doğrudan temas veya bu hayvanlardan elde edilen ürünlerle dolaylı olarak insanlara geçebilmekte ve insanlarda kullanılan antibiyotiklerin etkisini azaltabilmektedir. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Uluslararası Dünya Bulaşıcı Hayvan Hastalıkları Örgütü (OIE) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi uluslararası kuruluşlar bu sorunun üzerinde önemle durmaktadırlar. Avrupa ülkelerinde, çiftlik hayvanı ve hayvansal gıda kaynaklı kommensal ve zoonoz bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının gözlemlendiği “Avrupa Hayvanlarda

Antimikrobiyal Duyarlılık İzleme (Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals, EASSA) programları bulunmaktadır. Bu programlar 1998 yılında çeşitli firmaların sponsorluğunda kurulmuş ve Brüksel'deki hayvan sağlığı çalışma merkezi (Animal Health Study Center in Brussels, CEESA) tarafından kontrol edilmektedir. Japonya'da 1999 yılında, Japonya Veteriner Antimikrobiyal Direnç Monitoring Sistemi (JVARM) kurulmuştur (16, 20). Avrupa ülkelerinde çiftlik hayvanlarından izole edilen bakterilerdeki antibiyotik direncini inceleyen çok sayıda izleme programları olsa da ülkeler arası sonuçların karşılaştırılması zordur (20). Bakterilerde oluşan antimikrobiyal direnç bölgeleri ve ülkeler arasında farklılık göstermekte ve bu durumu daha da zorlaştırmaktadır (18). Türkiye'de ise veteriner hekimlik alanında hayvanlarda kullanılan antibiyotiklerin bakterilerdeki direnç artışına etkisini inceleyen herhangi bir izleme programı mevcut değildir. Ancak 23.12.2011 tarihinde yayınlanan "Zoonozlar ve Zoonotik Etkenler, İlgili Antimikrobiyal Direnç ve Gıda Kaynaklı Salgınların İzlenmesi Yönetmeliği" ile konunun yasal dayanağı oluşturulmuştur (2).

Bu derleme son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında Türkiye'de mastitisli ineklerden ve koyunlardan izole edilen stafilokoklarda antimikrobiyal direnç ile çiftlik ve pet hayvanlarında MRSA'ların değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır.

### **Mastitisli İnek ve Koyunlardan İzole Edilen Stafilokoklarda Antibiyotik Direnci**

Stafilokoklar insan ve hayvanlarda çok sayıda hastalığa neden olabilmektedirler. İnek, koyun ve keçilerde görülen mastitislerin en önemli patojenlerinden biridir (1). Stafilokoklar tavşan plazmasını koagüle etme özelliğine göre koagülaz pozitif stafilokok (KPS) ve koagülaz negatif stafilokok (KNS)'lar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mastitislerden en sık *S. aureus* izole edilmektedir. *S. hyicus* gibi bazı stafilokoklarda *S. aureus* gibi koagülaz pozitif ve mastitislere neden olabilmektedirler. Koagülaz negatif stafilokoklar, normal deri florasında bulunurlar ve fırsatçı patojen olarak mastitislere neden olurlar. Koagülaz negatif stafilokoklar, mastitis etkenleri arasında antibiyotiklere ve metisiline *S. aureus*'lara göre daha dirençlidir (37). Ancak KNS'lerin *S. aureus*'lara göre antimikrobiyal tedaviye daha iyi yanıt verdiği düşünülmektedir (37). Metisiline dirençli stafilokoklar, bütün beta-laktam antibiyotiklere, sefalosporinlere ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına invitro duyarlı görünmelerine rağmen dirençli kabul edilmektedirler (7).

Stafilokoklarda antibiyotiklere dirençle ilgili yapılan çalışmalarda, her antibiyotik grubundan farklı anti-

biyotikler seçildiğinden elde edilen sonuçların bu derlemede karşılaştırılmaları zor olmuştur. Türkiye'de mastitisli inek ve koyunlardan izole edilen stafilokokların çeşitli antibiyotiklere direnç durumları Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda (8, 14, 29, 36, 38, 41, 42, 43) *S. aureus* izolatlarının penisiline %19.0-90.7, amoksisiline %36.6-45.6, metisiline %0-17.5, eritromisine %3.3-21.5, gentamisine %0-56.3, tetrasikline %3.3-26.1, trimetoprim-sulfometaksazole %1.8-45.6, linkomisine %22.3 ve kinolonlara %0-13.0 oranlarında dirençli oldukları belirlenmiştir. Mastitislerin en yaygın etkenlerinden olan *S. aureus* izolatlarına karşı Türkiye'de belirlenen direnç oranları incelenecek olursa en yüksek direnç penisilin ve ampisilin (%19.0-90.7) gibi  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere karşı tespit edilmiştir (38, 42). Ampisilin/sulbaktam ya da amoksisilin/klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile penisilin grubu kombinasyonlarına karşı direnç ise %6.8-18.5 arasında rapor edilmiştir (38, 41). Penisiline karşı belirlenen en yüksek direnci oksitetrasiklin (%5.8-61.2) takip etmektedir. Üçüncü sırada ise gentamisin (%0-56.3), 4. sırada trimetoprim-sulfometaksazol (%1.8-45.6), 5. sırada %3.3-26.1'lik değerlerle tetrasiklin, 6. sırada %3.3-21.5 ile bunları eritromisin takip ederken, enrofloksasin direnci ise %13 olarak bildirilmiştir (8,14, 29, 41, 43).

Mastitisli inek ve koyunların sütlerinden izole edilen KNS'lerin penisiline %11.2-76.0, amoksisiline %1.2-47.1, metisiline %22.8, eritromisine %3.7-36.0, gentamisine %0.0-32.4, tetrasikline %8.7-20.0, trimetoprim-sulfometaksazole %0-37.5, linkomisine %15.4 ve kinolonlara %0-16.0 aralıklarında direnç yüzdeleri belirlenmiştir (29, 38, 41, 43). Penisilin ve ampisilin antibiyotiklerine direnç %11.2 ile %76.0 arasında belirlenmiştir (29, 38). Ampisilin/sulbaktam ya da amoksisilin/klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine penisilinlerde direnç %20'lerde ya da daha düşüktür (41). En yüksek belirlenen penisilin direncini trimetoprim-sulfometaksazole %0-37.5 arasında belirlenen değerlerle ikinci sıradadır (38, 41). Bunları %3.7-36.0 direnç aralığı ile üçüncü sırada yer alan eritromisin takip etmektedir (29, 38). Dördüncü sırada gentamisin direnci %0-32.4, oksitetrasiklin ve tetrasiklin ise sırasıyla %31.6, %0-20.0 olarak bildirilmiştir. Kinolon grubu ise %0-16.0 arasında direnç oranları bildirilmiştir (29, 38, 41). Metisilin direnci ise KNS'lerde en yüksek %22.8 olarak bildirilmiştir (29). Bu çalışmaların sonuçlarına göre en yüksek direnç oranlarından düşüğe doğru antibiyotikler; penisilin, trimetoprim-sulfometaksazol, eritromisin, gentamisin, oksitetrasiklin ve tetrasiklin, metisiline, ampisilin sulbaktam ya da amoksisilin,

Tablo 1. Türkiye'de mastitisi inek, koyun ve keçi sütlerinden izole edilen S.aureus ve koagulaz pozitif stafyokokların antibiyotik dirençleri.

Antibiyotik Grupları	Antibiyotikler	Konya (14)	Burdur (41)	Kars (36)	Kırıkkale (43)	Kırıkkale (29)	Kırıkkale (42)	Şanlıurfa (38)	Direnç aralıkları
	Penisilinler	63.8	62.1	69.6	80.4	48.3	19.0	90.7	19.0-90.7
	Ampisilin	63.8	56.3	-	-	-	-	85.0	56.3-85.0
	Ampisilin/sulbaktam	-	13.6	-	-	-	-	-	-
	Amoksisilin	-	45.6	43.5	-	36.6	-	-	36.6-45.6
	Amoksisilin klavulanik asit	0.0	6.8	8.7	-	-	-	18.5	0.0-18.5
	Oksasilin	0.0	-	-	-	-	-	5.5	-
	Metisilin	-	17.5	-	-	-	-	-	-
	Kloksasilin	-	17.5	4.3	-	-	-	-	-
	Sefoksitin	-	-	-	0.0	15.0	0.0	-	0.0-15.0
	Sefuroksim	-	9.7	-	-	-	-	0.0	-
	Eritromisin	-	-	-	4.3	3.3	4.8	5.5	3.3-5.5
	Gentamisin	-	56.3	-	0.0	5.0	4.8	12.0	0.0-56.3
	Neomisin	-	10.7	-	-	5.0	-	-	-
	Tetrasiklin	-	-	-	26.1	3.3	4.8	3.70	3.3-26.1
	Oksitetrasiklin	27.9	61.2	-	-	-	-	-	-
	TMP+Sulfonamid	1.8	45.6	-	-	-	0.0	7.40	0.0-45.6
	Novobiosin	-	-	-	-	-	-	-	-
	Linkomisin	-	22.3	-	-	-	-	-	-
	Siprofloksasin	-	-	-	-	-	-	11.0	-
	Enrofloksasin	0.0	3.9	13.0	0.0	3.3	0.0	-	0.0-13.0

Tablo 2. Türkiye'de mastitisli inek, koyun ve keçi sütlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların antibiyotik dirençleri

Antibiyotik Grupları	Antibiyotikler	Burdur (41)	Kars (36)	Van (8)	Şanlıurfa (38)	Kırıkkale (29)	Kırıkkale (42)	Direnç aralıkları
Penisilinler ve beta laktamaz inhibitör kombinasyonları	Penisilinler	62.5	47.4	47.0	76.0	11.2	30.4	11.2-76.0
	Ampisilin	55.9	-	-	60.0	-	-	-
	Ampisilin/sulbaktam	21.3	-	-	-	-	-	-
	Amoksisilin	47.1	31.6	-	-	1.2	-	1.2-47.1
	Amoksisilin klavulanik asit	2.9	5.3	0.0	18.0	-	-	0.0-18.0
	Metisilin	22.8	-	-	-	-	-	-
Sefalosporin	Kloksasilin	22.1	5.3	-	-	-	-	-
	Sefoksitin	-	-	-	-	1.2	0.0	-
	Sefuroksim	8.1	-	-	0.0	-	-	-
Makrolid	Eritromisin	-	-	21.5	36.0	3.7	6.5	3.7-36.0
	Gentamisin	32.4	-	-	20.0	0.0	0.5	0.0-32.4
Aminoglikozid	Neomisin	30.9	-	-	-	0.0	-	-
	Tetrasiklin	-	-	-	20.0	0.0	8.7	0.0-20.0
Tetrasiklinler	Oksitetrasiklin	31.6	-	5.8	-	-	-	-
	TMP+Sulfonamid	37.5	-	5.8	0.0	-	0.0	0.0-37.5
Sulfonamidler	Novobiosin	-	-	11.7	-	-	-	-
	Linkozamid	15.4	-	-	-	-	-	-
Kinolonlar	Siprofloksasin	-	-	-	16.0	-	-	-
	Enrofloksasin	2.9	10.5	-	-	0.0	0.5	0.0-10.5

**Tablo 3.** Avrupa ülkelerinde mastitisli inek, koyun ve keçi sütlerinden izole edilen *S.aureus* ve koagülaz negatif stafylokokların antibiyotik direnci

Antibiyotik Grupları	İsveç (5)		İsveç (32)		Fransa (6)		İngiltere (35)		İtalya (45)		Çeşitli Avrupa ülkeleri (37)		Direnç aralıkları	
	S. aureus	KNS	S. aureus	KNS	KPS	KNS	KNS	KNS	S. aureus	KNS	S. aureus	KNS	KPS	KNS
<b>Penisilinler</b>														
Penisilin	7.1	12.5	4.0	37.0	17.0	30.7	14.1	-	-	-	7.0-52.0	25.0-61.0	4.0-52.0	12.5-61.0
Ampisilin	-	-	-	-	-	-	-	12.0	36.0	-	-	-	-	-
Oksasilin	0.0	1.8	0.0	10.0	-	-	10.5	-	-	-	-	-	-	-
Metisilin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.5-4.0	2.4-10.0	-	-
<b>Sefalosporin</b>														
Sefoksitin	-	-	-	-	4.2	4.4	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Makrolid</b>														
Eritromisin	1.9	3.6	0.0	2.0	1.0	7.3	1.2	-	-	-	4-14.0	-	0.0-1.9	1.2-14.0
Gentamisin	0.5	1.8	0.0	1.0	2.4	1.5	-	-	-	-	-	-	0.0-2.4	1.0-1.8
<b>Aminoglikozid</b>														
Streptomisin	1.9	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Tetrasiklinler</b>														
Kanamisin	-	-	4.0	-	0.0	2.9	-	28.0	6.7	-	-	-	0.0-28.0	-
Tetrasiklin	0.0	5.4	3.0	1.0	1.4	9.5	2.9	-	-	-	-	-	0.0-3.0	1.0-9.5
Oksitetrasiklin	-	-	-	-	-	-	-	16.0	5.3	-	9.0-16.0	-	-	-
<b>Sulfonamidler</b>														
TMP+Sulfonamid	0.0	7.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Linkozamid</b>														
Linkomisin	-	-	-	-	0.3	2.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Siprofloksasin	-	-	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Kinolonlar</b>														
Enrofloksasin	-	-	-	-	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-

lin/klavulanik asit, enrofloksasin, siprofloksasin ve sefalosporinler olarak sıralanmaktadır.

İneklerde mastitislerin tedavisinde sıklıkla kullanılan penisilin, aminoglikozid, makrolid ve tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı stafilokoklarda daha yüksek oranlarda direnç belirlenmiştir (8, 14, 29, 36, 38, 41, 42). Ayrıca direnç oranları ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye göre farklılık göstermektedir. Türkiye’de süt işletmelerinin daha yoğun bulunduğu Konya (14), Aydın (39), Burdur (41) gibi illerde direnç oranları, kırsal alanda yer alan Kırıkale (29, 43) ve Van (8) gibi illere göre daha yüksek bildirilmektedir. Stafilokoklarda penisilin direncinin yüksek belirlenmesinin sebebi ineklerde mastitislerin tedavisinde ve mastitislerden korunmada kuru dönemde çoğunlukla penisilin grubu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması olabilir (5). Ayrıca penisilin direnç oranlarının pet hayvanlarından izole edilen bakterilerde daha yüksek olduğu Penna ve ark. (31)’nin Brezilya’da köpek idrar örneklerinden izole edilen 70 stafilokok izolatında yaptığı çalışmada (penisiline, aminoglikozidlere, sülfonamidlere, kinolonlara ve metisiline direnç sırasıyla % 75.7, 74.0, 68.5, 52.9 ve 25.7) gösterilmiştir.

Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda ise *S. aureus* izolatlarında penisilin, metisilin, eritromisin, gentamisin, oksitetrasiklin, trimetoprim-sulfametaksazol ve kinolonlara direnç yüzdelerinin aralıkları sırasıyla %4.0-52.0, %2.5-4.0, %0-1.9, %0-2.4, %16, %0, %0 olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Koagülaz negatif stafilokoklarda ise sırasıyla %12.5-61.0, %0-10.5, %1.2-14.0, %1.5-1.8, %5.3-16, %7.2, %0 olarak rapor edilmiştir (5, 6, 32, 35, 37, 45). Avrupa’da mastitisli hayvanlardan izole edilen *S. aureus* ve KNS izolatlarında değişik oranlarda penisilin, aminoglikozid ve tetrasikline direnç belirlenmiştir. Bu direnç oranları Türkiye’de yapılan çalışmaların sonuçlarına göre oldukça düşüktür (Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3). Bu durum hayvanlarda kullanılan antibiyotiklerin akılcı kullanımı ile bazı ülkelerde uygulanan sıkı politikalara bağlanmaktadır (46). Avrupa ülkelerinde her ülkede bölgeler arasında direnç oranlarında farklılıklar gözlenmektedir (46). Çin ve Hindistan gibi ülkelerde de stafilokoklarda antibiyotik dirençleri yüksek belirlenmiştir (24, 47). Çin (47) de yapılan bir çalışmada makrolid (%93.1) ve linkozamid (%36.1-45.0) grubu antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç belirlenmiştir. Hindistan (24)’da yapılan bir çalışmada, çoğu antibiyotik grubuna %10-30 arasında değişen oranlarda direnç belirlenmiştir. Avrupa ülkelerinde mastitisli ineklerden izole edilen bakterilerde direnç oranları eski yıllara göre (37) oldukça düşük belirlenmiştir.

### **Hayvanlarda Metisilin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)**

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)’ların, nozokomiyal enfeksiyonlarda, toplum ilişkili enfeksiyonlarda, ev ve çiftlik hayvanlarında önemi giderek artmaktadır (19). Penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a)’yı sentezleyen mecA geni ile MRSA’lar penisilinlere düşük affinite göstermekte ve tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnç oluşturmaktadırlar (27). Hayvanlarda MRSA 1972 yılından beri bilinmektedir (9). MRSA insanlar ve hayvanlar arasında bulaşabilmekte ve halk sağlığını etkilemektedirler (21). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*’ların epidemiyolojisi “Pulsed-field gel elektroforez (PFGE)”, “Multilocus sequence typing (MLST)”, “staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec)” ve protein A geninin tekrarlayan değişken gen bölgelerinin analizine dayanan “spa typing” analizleri ile yapılmaktadır. Bu metodlardan dizi analizlerine dayanan MLST ve spa tiplendirme, sonuçların daha kolay karşılaştırılabilmesini sağlamaktadır (25). PZR ile çoğaltılan gen ürünlerinin dizi analizine dayanan MLST’lendirme ile 1224 dizi tipi (ST) belirlenmiştir (<http://www.mlst.net>). Gen üzerinde bir nükleotid değişikliği bile farklı bir tip olarak numaralandırılmaktadır. Ortaya çıkan ST’ler de belirlenen mutasyonların incelenmesi sonucu bir atadan geldiği düşünülen ST’lerin yeniden değerlendirilip gruplandırılmaları sonucu klonal kompleksler ortaya çıkmaktadır (39).

Günümüzde MRSA kaynaklı enfeksiyonlar epidemiyolojik olarak; hastane ilişkili MRSA, toplum ilişkili MRSA, toplum ilişkili ortaya çıkan hastane kaynaklı MRSA olmak üzere üç grupta kategorize edilmektedir (33). Sonradan, evcil hayvanlarla ilişkili MRSA (Livestock-Associated MRSA=LA-MRSA) olmak üzere dördüncü bir grup daha diğerlerine katılmıştır (33). Hayvanlarda MRSA izolatları arasında klonal kompleks 398 (CC398) olarak adlandırılan yeni bir klon saptanmış ve bu klonun insanlarda kolonize olabildiği ve enfeksiyonlara neden olabildiği saptanmıştır (33). İnsanlara kolonize olabilen Sequence tip 398 (ST398) ilk olarak 2000’li yılların başında Fransa ve Hollanda’da domuz çiftliklerinde tespit edilmiştir (4, 23, 26, 49). Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) izolatları arasında CC398 Avrupa’da domuz çiftliklerinde yaygın olduğu belirtilmiştir (17). Tüm genom analizi ile bu klonun insan MSSA izolatlarından köken aldığını ve evcil hayvanlar arasında yayılarak metisiline ve tetrasikline direnç genlerini kazanırken insanlara kolonize olma, bulaşma ve virülens kapasitelerinin azaldığı tespit edilmiştir (33).

Graveland ve ark. (13) çiftlik hayvanlarıyla ilişkili MRSA'ların bazı karakteristik özelliklerinin olduğunu belirtmişlerdir. Bunlardan birincisi, PFGE ile tiplendirilemezler, çünkü Smal enziminin kesiminden korunmayı sağlayan restriksiyon/metilasyon sistemleri vardır. İkincisi SCCmec IV ve V' i taşırlar. SCCmec II ve III'de nadiren rapor edilmiştir. Ancak rapor edilen bu II ve III'ün yanlış tanımlamadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Üçüncüsü, ST398'in farklı spa-tipleri tanımlanmıştır. 2010 yılında 25 farklı spa-tipi bildirilmiştir. Dördüncüsü, ST398 yaygın olmamakla birlikte stafilokokal toksin genleri taşıyabilmektedir. Ancak pvl gibi virülens genleri taşımazlar. Beşincisi, ST398 suşları genellikle tetrasiklin, makrolid, linkozamid, aminoglikozid ve trimetoprim antibiyotiklerine dirençli bildirilmiştir. Florokinolon direnci ise daha azdır (13).

Ülkemizde de hayvan kökenli MRSA izolatları bildirilmiştir (12, 39, 40). Türütoğlu ve ark. (40) Burdur ve çevresinde 2002-2004 yılları arasında mastitisli ineklerden alınan sütlerden 18 tane MRSA izolatının mecA gen dizilerini analiz etmişler. Sonuçlarını gen bankasının dizi analizleri ile karşılaştırdıklarında 3 inek mastitis kökenli MRSA (HM1, HM4 ve

HM5) izolatının insan MRSA izolatları ile yakın ilişkili olduklarını ve bu suşların hayvanlara insanlardan geçmiş olabileceğini belirtmişlerdir. Türkyılmaz ve ark. (39) Aydın bölgesinde mastitisli ineklerden izole ettikleri 16 MRSA izolatını PFGE, MLST ve spa ve mecA genlerine göre tiplendirmişlerdir. Ondört izolatın ST239 ve staphylococcal cassette chromosome (SCCmec)-III, iki suşunda ST8/IV olduğunu ve bu klonlarında toplum ilişkili enfeksiyonlardan izole edilen izolatlar arasında yer aldığını bildirmişler ve çalışmalarında hayvanlarda enfeksiyona neden olan ve kolonize olan MRSA prevalansının ve bu durumun zoonotik önemine değinmişlerdir.

Türkiye'de MRSA prevalansı ile ilgili çalışmalarda MRSA oranları subklinik ve klinik mastitisli keçi sütlerinden %4.8 (3), sağlıklı köpeklerden %3.75 (12), mastitisli inek sütlerinden %17.2 (39) olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Diğer ülkelerde ise yapılan çalışmalarda en yüksek oranda kanatlı kökenli izolatlardan %12.8 oranında MRSA bildirilmiştir (30). Türkiye'de (12, 22, 29, 39, 40) ve bazı ülkelerde (9, 21, 28, 30, 34, 44) MRSA ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4.** Türkiye ve Dünyada hayvanlardan izole edilen Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* izolatları

	Kaynaklar	Çalışmalar
Türkiye	(40)	Burdur ve çevresinde 2002-2004 yıllarında mastitisli sütlerden 18 MRSA izole etmişler. mecA dizi analiz sonuçlarına göre inek sütlerinden izole edilen MRSA (HM1, HM4 ve HM5) izolatları insan kökenlilere benzer olduklarını bildirmişler.
	(12)	Samsun da sağlıklı köpeklerin burunlarından izole ettikleri 80 S. aureus izolatının üç tanesinin (%3.75) PZR ile MRSA olduğunu belirlemişlerdir.
	(22)	Aydın bölgesinde mastitisli sütlerden izole ettikleri stafilkoların 16 (%10.4) tanesinde 6 KPS ve 10 KNS'da metisilin direnci belirlemişlerdir.
	(39)	Aydın bölgesinde mastitisli sütlerden izole edilen 16 MRSA (%17.2) izolatının insanlarda da enfeksiyona neden olan ST239 ve ST8 olduğunu belirlemişlerdir.
	(29)	Kırıkkale ve ilçelerinde mastitisli sütlerden izole edilen 60 S. aureus izolatında %15 (9) MRSA fenotipik olarak belirlemişlerdir.
Diğer Ülkeler	(9)	Hayvanlarda ilk MRSA Belçika'da mastitisli süttten izole edilmiştir.
	(34)	255 sağlıklı köpekte 1 MRSA.
	(21)	Macaristan da mastitisli sütlerden izole ettikleri S. aureus izolatlarında %4.5 (27) MRSA belirlemişlerdir.
	(30)	Belçika da Broyler çiftliklerinden %12.8 oranında ST398 MRSA izole etmişlerdir.
	(28)	Köpeklerde MRSA'ları %9 olarak bildirmişler.
	(44)	Belçika da mastitisli sütlerden izole edilen 118 S. aureus izolatında %9.3 (11) mecA geni belirlemişlerdir. Bu MRSA'ların hepsi ST 398

MRSA hayvanlarda bulunabilmekte ve insanlara transfer olabilmektedir (11). Ferreira ve ark., (11)'nin Amerika'da MRSA'lı hastalardan, evlerinde hayvan besleyenlerin bu hayvanlara MRSA bulaştırmaları ile ilgili yaptıkları bir araştırmada, MRSA'lı hastaların %8'nin MRSA taşıyan bir pet hayvan ile yaşadıkları ortaya çıkmıştır. Bu insanların etkeni tekrar alarak yeniden hastalanma ya da enfeksiyonun kronikleşmesi riskiyle karşı karşıya gelebildikleri bildirilmiştir (11).

Loeffler ve Lloyd (2010) (27) yaptıkları bir derlemede, Dünya'da köpeklerden hastane ilişkili enfeksiyonlara neden olan ST22 (Amerika, Almanya) ve ST239, toplum ilişkili enfeksiyonlara neden olabilen ST80 (Yeni Zellanda) izole edilirken, kedilerden hastane ilişkili ST22 (Almanya, Yeni Zellanda), toplum ilişkili ST8 (Amerika) belirlenirken, atlarda ise insanlarda çok yaygın olmayan ST1, ST8, ST22, ST254, ST 398 tiplerinin bildirildiğini belirtmişlerdir (27).

İnsanlarda oluşan MRSA enfeksiyonlarında hayvanların rolünün, hayvan türlerine ve bölgelere göre son derece değişken olduğu belirtilmiştir (48). Hayvanlarda bulunan MRSA'ların epidemiyolojisi var olan sınırlı bilgilerle açıklanamamakta ve yüzeysel kalmaktadır (48). Son yıllarda insanlarda hastane enfeksiyonlarına neden olabilen hayvan kökenli MRSA izolatları üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur (10, 30).

### Sonuç ve Öneriler

Türkiye'de hayvanlarda mastitislerden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci bölgeler arasında farklıdır. En çok stafilokoklarda antibiyotik direnci çalışılmıştır. Türkiye'de stafilokoklarda penisilin, aminopenisilin, tetrasiklin, aminoglikozid direnci Avrupa ülkelerine göre daha yüksektir. Türkiye'de hayvan türleri arasında MRSA prevalansı giderek artmaktadır. Ancak ST398 henüz bildirilmemiştir. Antibiyotik kullanımı ile direnç artışı arasında paralellik olduğundan dolayı çiftlik hayvanlarında antibiyotik kullanımı kontrol edilmeli, akılcı antibiyotik kullanımı konusunda yetiştiriciler bilgilendirilmelidir. Veteriner hekim kontrolünde antibiyotik kullanımı ile ilgili sıkı önlemler alınmalıdır. Veteriner alanda antibiyotik kullanımı öncesi doğru tanı için antibiyogram uygulamasının yapılması ve doğru antibiyotiklerin uygun süre ve dozlarda kullanımına dikkat edilmelidir. Çiftlik hayvanlarında antimikrobiyal direncin risk analizi için Ulusal Veteriner Antimikrobiyal Direnç İzleme Programları oluşturulmalıdır. Bu sistemle hayvanlarda kullanılan antibiyotiklerin türü, miktarı ve bu antibiyotiklere karşı oluşan direnç izlenmelidir.

### Kaynaklar

1. Akan M. Staphylococcus enfeksiyonları. Aydın N, Paracıklioğlu J. eds. In: Veteriner Mikrobiyoloji Bakteriyel Hastalıklar. Ankara: İlke-Emek yayınları, 2006; pp. 5-13.
2. Anonim Zoonozlar ve zoonotik etkenler, ilgili antimikrobiyal direnç ve gıda kaynaklı salgınların izlenmesi yönetmeliği 23 Aralık 2011 sayı: 28151.
3. Aras Z, Aydın I, Kav K. Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from caprine mastitis cases. Small Rum Res 2011; doi:10.1016/j.smallrumres.2011.08.014.
4. Baba K, Ishihara K, Ozawa M, Tamura Y, Asai T. Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swine in Japan. Int J Antimicrob Agents 2010; 36: 352-4.
5. Bengtsson B, Unnerstad HE, Ekman T, Artursson K, Nilsson-Öst M, Waller KP. Antimicrobial susceptibility of udder pathogens from cases of acute clinical mastitis in dairy cows. Vet Mic 2009; 136: 142-9.
6. Botrel MA, Haenni M, Morignat E, Sulpice P, Madec JY, Calavas D. Distribution and antimicrobial resistance of clinical and subclinical mastitis pathogens in dairy cows in Rhone-Alpes, France. Foodborne Pathogens Dis 2010; 7: 479-87.
7. Clinical Laboratory Standards Institute / NCCLS: Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Approved Standard-Second Ed. M31-A2 and M37-A2. Pennsylvania, USA, 2002.
8. Çelik A, Solmaz H. Investigation of antibiotic susceptibility and presence of plasmids in staphylococci isolated from cow milk with subclinical mastitis. YYU Vet Fak Derg 2010; 21: 141-5.
9. Devriese LA, Van Damme LR, Fameree L. Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. Zentralbl Veterinarmed B 1972; 19: 598-605.
10. Feßler A, Scott C, Kadlec K, Ehricht R, Monecke S, Schwarz S. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from cases of bovine mastitis. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 619-25.



11. Ferreira JP, Anderson KL, Correa MT, Lyman R, Ruffin F, Reller LB, Fowler VG. Transmission of MRSA between companion animals and infected human patients presenting to outpatient medical care facilities. PLoS ONE 2011; 6: 1-6.
12. Fındık A, Akan N, Onuk EE, Çakıroğlu D, Çiftçi A. Methicillin resistance profile and molecular typing of *Staphylococcus aureus* strains isolated from noses of the healthy dogs. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2009; 15: 925-30.
13. Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, Heederik D, Wagenaar JA. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. Inter J Med Microbiol 2011; 301: 630-4.
14. Güler L, Ok Ü, Gündüz K, Gülcü Y, Hadimli HH. Antimicrobial susceptibility and coagulase gene typing of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine clinical mastitis cases in Turkey. J Dairy Sci 2005; 83: 3149-54.
15. Gyles CL. Antimicrobial resistance in selected bacteria from poultry. Anim Health Res Rev 2008; 9: 149-58.
16. Harada K, Asai T. Role of antimicrobial selective pressure and secondary factors on antimicrobial resistance prevalence in *Escherichia coli* from food-producing animals in Japan. J Biomed Biotechnol 2010; doi:10.1155/2010/180682.
17. Hasman H. Spa type distribution in *Staphylococcus aureus* originating from pigs, cattle and poultry. Vet Mic 2010; 141: 326-31.
18. Hendriksen RS, Mevius DJ, Schroeter A, Teale C, Meunier D, Butaye P, Franco A, Utinane A, Amado A, Moreno M, Greko C, Stärk K, Berghold C, Myllyniemi AL, Wasyl D, Sunde M, Aarestrup FM. Prevalence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens isolated from cattle in different European countries: 2002–2004. Acta Vet Scand 2008; 50: 28.
19. Huber H, Koller S, Giezendanner N, Stephan R, Zweifel C. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans in contact with farm animals, in livestock, and in food of animal origins, Switzerland, 2009. <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N16/art19542.pdf>; Erişim tarihi:24.03.2012.
20. Jong A, Stephan B, Silley P. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* and *Salmonella* from healthy livestock and poultry in the EU. J Appl Microbiol 2011; 112: 239-45.
21. Juhasz-Kaszanyitzky E, Jánosi S, Somogyi P, Bloois L, Engeline D. MRSA Transmission between Cows and Humans. Emerg Infect Dis 2007; 4: 630-2.
22. Kaynarca S, Türkyılmaz S. Sığır mastitislerinden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci ve slaym pozitifliği. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2010; 16: 567-72.
23. Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. Vet Microbiol 2008; 128: 298-303.
24. Kumar R, Yadav BR, Singh RS. Genetic determinants of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from milk of mastitic crossbred cattle. Curr Microbiol 2010; 60: 379-86.
25. Leonard FC, Markey BK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. Vet J 2008; 175: 27-36.
26. Lewis HC. Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1383-9.
27. Loeffler A, Lloyd DH. Companion animals: a reservoir for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community? Epidemiol Infect 2010; 138: 595-605.
28. Loeffler A, Pfeiffer DU, Lindsay JA, Soares-Magalhaes R, Lloyd DH. Lack of transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) between apparently healthy dogs in a rescue kennel. Vet Microbiol 2010; 141: 178-81.
29. Macun HC, Pir Yağcı İ, Ünal N, Kalender H, Sakarya F, Yıldırım M. Kırıkkale'de belirlenen subklinik mastitisli ineklerde etken izolasyonu ve antibiyotik direnç durumu. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2011; 8: 83-9.

30. Nemati M. Antimicrobial resistance of old and recent *Staphylococcus aureus* isolates from poultry: first detection of livestock-associated methicillin-resistant strain ST398. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3817-9.
31. Penna B, Varges R, Martins R, Martins G, Lilienbaum W. In vitro antimicrobial resistance of staphylococci isolated from canine urinary tract infection. *Can Vet J* 2010; 51: 738-42.
32. Persson Y, Nyman AKJ, Andersson UG. Etiology and antimicrobial susceptibility of udder pathogens from cases of subclinical mastitis in dairy cows in Sweden. *Acta Vet Scand* 2011; 53: 36.
33. Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen PS, Pearson T, Waters AE, Foster JT, Schupp J, Gillece J, Driebe E, Liu CM, Springer B, Zdovc I, Battisti A, Franco A, Zmudzki J, Schwarz S, Butaye P, Jouy E, Pomba C, Porrero MC, Ruimy R, Smith TC, Robinson DE, Weese JS, Arriola CS, Yu F, Laurent F, Keim P, Skov R, Aarestrup FM. *Staphylococcus aureus* CC398: Host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. <http://mbio.asm.org/content/3/1/e00305-11.full.html>; Erişim tarihi: 24.04.2012.
34. Rich M, Roberts L. MRSA in companion animals. *Vet Record* 2006; 159: 535-6.
35. Sampimon OC, Lam TJGM, Mevius DJ, Schukken YH, Zadoks RN. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine milk samples. *Vet Mic* 2011; 150: 173-9.
36. Sevinti DA, Şahin M. Sığır mastitislerinden izole edilen stafilocok suşlarının beta-laktamaz aktivitesi ve bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının saptanması. *Vet Bil Derg* 2009; 25: 23-8.
37. Taponen S, Pyörala S. Coagulase-negative staphylococci as cause of bovine mastitis-Not so different from *Staphylococcus aureus*? *Vet Mic* 2009; 134: 29-36.
38. Tel OY, Keskin O. Subklinik Mastitisli İneklerden izole edilen stafilocok suşlarının bazı virulens faktörleri ve antibiyotik direnci. *YYU Vet Fak Derg* 2011; 22: 17-21.
39. Türkyılmaz S, Tekbıyık S, Oryasin E, Bozdoğan B. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine milk. *Zoonoses Public Health* 2010; 57: 197-203.
40. Türütoğlu H, Hasoksuz M, Öztürk D, Yıldırım M, Sagnak S. Methicillin and aminoglycoside resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis and sequence analysis of their mecA genes. *Vet Res Commun* 2009; 33: 945-56.
41. Türütoğlu H, Erçelik S, Öztürk D. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci isolated from bovine mastitis. *Bull Vet Inst Pulawy* 2006; 50: 41-5.
42. Ünal N, Askar Ş, Macun HC, Sakarya F, Altun B, Yıldırım M. Panton-Valentine leukocidin and some exotoxins of *Staphylococcus aureus* and antimicrobial susceptibility profiles of staphylococci isolated from milks of small ruminants. *Trop Anim Health Prod* 2012; 44: 573-9.
43. Ünal N, İstanbulluoğlu E. İnsan ve sığır kökenli *Staphylococcus aureus* izolatlarının fenotipik ve genotipik özelliklerinin araştırılması. *Ankara Univ Vet Fak Derg* 2009; 56: 119-26.
44. Vanderhaeghen W, Cerpentier T, Adriaensen C, Vicca J, Hermans K, Butaye P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 associated with clinical and subclinical mastitis in Belgian cows. *Vet Mic* 2010; 29: 166-71.
45. Virdis S, Scarano C, Cossu F, Spanu V, Spanu C, Luigi De Santis EP. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase negative Staphylococci isolated from goats with subclinical mastitis. *Vet Med Int* 2010; doi:10.4061/2010/517060.
46. Vintov J, Aarestrup FM, Zinn CE and Olsen JE. Association between phage types and antimicrobial resistance among bovine *Staphylococcus aureus* from 10 countries. *Vet Microbiol* 2003; 95: 133-147.

47. Wang Y, Wu CM, Lu LM, Na Ren GW, Cao XY, Shen JZ. Macrolide–lincosamide-resistant phenotypes and genotypes of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine clinical mastitis. *Vet Mic* 2008; 130: 118-25.
48. Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR Journal* 2010; 51: 233-44.
49. Wulf MW, Verduin CM, van Nes A, Huijsdens X, Voss A. Infection and colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 versus other MRSA in an area with a high density of pig farms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 31: 61-5.

**Yazışma Adresi :**

Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÜNAL  
Adres: Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
Mikrobiyoloji AD, Yahşihan/ Kırıkkale.  
Telefon: 0 318 357 42 42/3356  
Fax: 0 318 357 33 04  
Mail: nilkarakaya@hotmail.com