



T.C

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**STATİN GRUBU ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇ
KULLANANLARDA BURUN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
TAŞIYICILIĞI**

Dr. YUSUF DURMAZ

UZMANLIK TEZİ

SAKARYA-2015

T.C
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

STATİN GRUBU ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇ
KULLANANLARDA BURUN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
TAŞIYICILIĞI

Dr. YUSUF DURMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. Dr. ERTUĞRUL GÜÇLÜ

SAKARYA-2015

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Gözlemsel İlaç Çalışmaları Etik Kurulu'ndan 21/01/2015 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../...

.....

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca gece gündüz demeden hiçbir desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocam Doç. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ'ye,

Eğitimimde her zaman desteğini ve samimiyetini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsüyle her konuda yol gösteren, farklı bilimsel ortamlarda gelişimimi sağlayan değerli hocam Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. Oğuz KARABAY'a,

Eğitimim süresince bilgi ve görüşüne başvurduğum, desteğini hiç eksik etmeyen hocam, Prof. Dr. İrfan ŞENCAN'a

Klinik bilgi ve tecrübelerini yedigün yirmidört saat benimle paylaşan, hayatta hep doğruları göstermeye çalışan hocam Yrd. Doç. Dr. Aziz ÖĞÜTLÜ'ye

Her zaman uyum içinde çalıştığımız, dertlerimizi ve sevinçlerimizi paylaştığımız değerli uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji hemşireleri, laborantımız ve diğer sağlık personellerine,

5 yıl boyunca birlikte gülüp birlikte eğlendiğimiz, sırlarımızı paylaştığımız, beni olduğum gibi kabul eden tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana destek olan, sevgiyi, saygıyı, doğruluğu ve hayatın anlamını öğreten anneme, babama ve çok sevdiğim kardeşlerime,

Her konuda olduğu gibi asistanlık süresi ve tez çalışmalarında desteğini esirgemeyen can yoldaşım, sevgili eşim Tuba DURMAZ'a ve mutluluk kaynağım biricik kızlarıma,

Sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Yusuf DURMAZ

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iv
TABLOLARDİZİNİ	v
1.GİRİŞ	1
2.GENELBİLGİLER	3
2.1 Sınıflandırma	3
2.2. Stafilokokların Genel Özellikleri	4
2.3.Virulans ve Patojeniteleri	5
2.4. <i>S. aureus</i> 'ta DirençMekanizmaları	9
2.5. <i>S. aureus</i> 'un Neden Olduğu Enfeksiyonlar	12
2.6. <i>S. aureus</i> Kolonizasyonu, Kolonizasyonun Patogenezi, Risk Faktörleri ve Tedavi	16
2.7.Statinler	19
3.GEREÇVEYÖNTEM	22
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇ	35
ÖZET	36
İNGİLİZCE ÖZET	38
KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

MRSA	Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i>
PBP2a	Penisilin bağlayan proteini 2a
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokoklar
HMG-CoA	3Hidroksi-3Metilglutaril Koenzim A
VISA	Vancomycin intermediate resistant <i>S. aureus</i>
VRSA	Vancomycin resistant <i>S. aureus</i>
rRNA	Ribozomal reoksiribonükleik asit
TSSST	Toksik Şok Sendromu Toksini
NAG	N-asetil glukozamin
NAMA	N-asetil muramik asit
PMNL	Polimorf nüveli lökosit
SpA	Stafilokokal protein-A
PVL	Panton-Valentin Lokosidin
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
SHDS	Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu
MIK	Minimal inhibitor konsantrasyon
CLSI	Clinic and Laboratory Institute
VRE	Vankomisin dirençli enterokok
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
MHCII	Major Histocompatibility Class II
CIITA	Class II transactivator
NK	Natural killer
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
ASA	Asetilsalisilik asit
ACEİ	Anjiotensin reseptör blokör inhibitörü
PI3K	Fosfoinositide 3-kinaz

TABLolar DİZİNİ

Form 3.1. Anket formu

Tablo 3.1: Kullanılan antibiyotik diskleri

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 4.2: Kalıcı ve geçici nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranları

Tablo 4.3: Asetilsalisilik asit kullanımının nazal *S. aureus* taşıyıcılığına etkisi

1. GİRİŞ

Hastane kökenli enfeksiyonlarının sık kaynakları arasında olan *Staphylococcus aureus*'un son yıllarda toplum kökenli enfeksiyonlarında da artış olması ayrıca insanda hem kolonize olabilen hem de ciddi enfeksiyonlara yol açabilen bir bakteri olması taşıyıcılıkla ilgili çalışmaların artmasına vesile olmuştur.

Stafilokokları ilk olarak 1878'de Robert Koch ışık mikroskopunda tanımladıktan sonra, 1880'de Pasteur sıvı besiyerinde üretmiştir. Alexander Ogston 1881'de stafilokokların fareler ve kobaylar için patojen olduğunu vurgulamıştır. Rosenbach 1884'de beyaz renkli kolonileri *Staphylococcus albus*, sarı-portakal rengi kolonileri ise *S. aureus* olarak isimlendirmiştir (1).

Stafilokoklar içerisinde en patojen tür *S. aureus*'tur. *S. aureus* dışındaki tüm stafilokok türleri genel olarak Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) adı altında anılmaktadır. *S. aureus*, insanda deri ve mukoz membranlarda normal flora elemanı olarak bulunan bir mikroorganizmadır. Sağlıklı insanlarda, yaşamın herhangi bir döneminde, yaklaşık %30 olguda, *S. aureus*'un burunda kolonizasyonu saptanmıştır (2). *S. aureus*'un kolonizasyon için burun ön kısmını seçmesinin nedeni olarak; bu bölgenin iyi havalanması ve genellikle nemli olması gösterilmektedir (3). Burunda kolonize olan *S. aureus* suşlarının daha sonradan olabilecek bir enfeksiyonun kaynağı olabileceği gösterilmiştir (4).

Penisilinin 1940 yılında *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmasından iki yıl sonra penisiline dirençli ilk *S. aureus* izolatu saptanmıştır. Penisilinaza dirençli olan metisilinin 1960'da kullanıma girmesinden sonra, 1961'de, *mecA* geninin kazanılması ile oluşan metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları ortaya çıkmıştır. *MecA* geni, penisilin bağlayan proteini, PBP2a'yı, kodlayarak izolatları metisiline ve β -laktam antibiyotiklere dirençli hale getirmektedir (5).

Son on yılda *S. aureus* taşıyıcılığı, nedenleri, riskleri ve tedavisi hakkındaki bilgiler artmaktadır. Çoğu çalışma gelişmiş ülkelerde yapıldığından bu yayınlara dayanarak genellemeler yapılmaktadır. Hastaneye yatış öyküsü, yoğun bakım ünitesinde yatış, cerrahi müdahale, parenteral ve enteral beslenme, antibiyotik kullanma öyküsü, diyaliz hastası olmak, nazogastrik tüp, endotrakeal tüp, trakeostomili olmak MRSA enfeksiyonlarının risk faktörleri arasında gösterilmiştir (6).

Statinler serum kolesterol seviyesini düşüren ve bu nedenle hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan geniş bir ilaç grubudur. Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3Hidroksi-3Metilglutaril Koenzim A (HMG-CoA) Redüktazı kompetitif olarak inhibe ederler (7). Yapılan birçok çalışmada statinlerin kolestrol düşürücü özelliklerinden bağımsız olarak immünmodülatuar (8) ve antiinflamatuvar (9) etkileri de gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili olarak hayvanlarda yapılan çalışmalarda statinlerin antiinflamatuvar etkileri ve lipid düşürücü etkileri birbirlerinden bağımsız olarak incelenebilmiştir. Diomedea ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada deney hayvanlarında inflamasyon yaratıldıktan sonra oral kısa süreli statin ile lökosit birikiminde azalma saptanmış ve inflamasyonda baskılanma izlenmiştir (10).

Statinlerin antibakteriyel etkinlikleri gösterilmiş olmasına rağmen, statin kullanımı ile *S. aureus* burun taşıyıcılığı arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bu çalışma ile Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalarda *S. aureus* nazal taşıyıcılığının araştırılması, üreyen *S. aureus* suşlarında antibiyotik duyarlılığının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Fleming 1928 yılında penisilini bulmuş, 1940 yılında Oxford'da Florey, Chain ve arkadaşları tarafından penicillium kültürlerinden penisilini saflaştırılmıştır (11). Fakat penisilin klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra penisiline dirençli stafilokoklar görülmeye başlanmıştır. İlk kez 1944 yılında Kirby tarafından penisilinaz üreten stafilokoklar tespit edilmiştir. Penisilinaza dirençli penisilinlerin 1960'da kullanıma girmesinden iki yıl sonra metisilin direnci görülmeye başlanmıştır. 1995 yılında Fransa'da vankomisine azalmış duyarlılık gösteren *S. aureus* (vancomycin intermediate resistant *S. aureus*; VISA), 1996'da Japonya'da hetero-VISA ve 2002 yılında A.B.D'de vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA) tespit edilmiştir (12).

S. aureus insanda hem kolonize olabilen hem de ciddi enfeksiyona yol açabilen patojen bir bakteridir. Özellikle hastane kökenli enfeksiyonların sık bir kaynağı iken son yıllarda *S. aureus*'a bağlı toplum kökenli enfeksiyonların sıklığında artış saptanmıştır (13).

2.1. SINIFLANDIRMA

Micrococcaceae ailesinde yer alan *Staphylococcus* ve *Micrococcus* cinslerinin üyeleri gram ve katalaz pozitif koklardır (14). Bununla birlikte, DNA- rRNA hibridizasyon, DNA hızlı kompozisyon ve 16S rRNA'nın karşılaştırmalı oligonükleotid katologlaması testleri *Staphylococcus* ve *Micrococcus* türlerinin farklı türler olduğunu göstermektedir (15-18). *Staphylococcus* genomunun guanin+sitozin

(G+C) içeriği yaklaşık %30-39 olup, *Micrococcus* genomunda ise bu oran yaklaşık %63-73'tür (19).

Stafilokoklar içerisinde en patojen tür olan *S. aureus* enfeksiyonlarda ilk sırada yer almaktadır. *S. aureus* dışındaki tüm stafilokok türleri genel olarak Koagülaz negatif Stafilokok (KNS)'lar adı altında anılmaktadır. KNS'lar içerisinde klinik örneklerden en sık izole edilen tür bir deri flora üyesi olan *S. epidermidis*'tir (20).

2.2. STAFİLOKOKLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Stafilokoklar boyutları 0,5 ila 1,5 µm arasında değişen, yuvarlak, katı besiyerlerinde daha belirgin olmak üzere, üzüm salkımına benzer kümeler oluşturur. Stafilokoklar, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüz, aerob ve fakültatif anaerob (*S. saccharolyticus* anaerob ürer), oksidaz negatif, gram pozitif koklardır (21). Tüm stafilokoklar özellikle glikozlu besiyerlerinde katalaz pozitiflerdir. Bu özellikleri ile Streptokoklar'dan kolaylıkla ayrılırlar (22).

Stafilokoklar oldukça geniş ısı aralığında üreyebilir (6,5°C-45°C). Optimal üreme ısıları 30°C-37°C ve pH:7-7,5'tir. %7,5-10 NaCl içeren basit besiyerlerinde üreyebilmelerine rağmen en tipik üremeleri kanlı agardadır. Kolonileri yuvarlak, düzgün, kabarık, mat, S(smooth) tipinde olup *Staphylococcus aureus* kökenlerinin çoğunluğunda sarı pigment ve beta hemoliz görülür. *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus*'un bazı kökenlerinde de sarı veya turuncu pigment ve hemoliz görülebilir.

S. aureus şusları koagülaz pozitifdir. Koagülaz pozitif olan diğer stafilokoklar; *S. intermedius*, *S. lugdunensis*, *S. hyicus*, *S. delphini*, *S. lutrae* ve *S. Schleiferi subsp.dir*. Stafilokoklar glukozu fermantatif olarak parçalar ve son ürün olarak laktik asit oluşturur. Ayrıca laktoz, sukroz, mannoz, trehaloz ve maltozu da fermente edebilirler. Mannitolu ise sadece *S. aureus* fermente eder. Bu yüzden mannitole etki deneyi, koagülaz testinden sonra *S. aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırt etmek için en yararlı deneydir (4,23).

Stafilokoklar, furazolidon ve lizostafine duyarlı olmalarına karşın, basitrasın ve lizozime dirençlidir. Nitratları nitritlere indirgerler. *S. aureus* ısıya ve kuruluğa dayanıklı olmalarına rağmen dezenfektan ve antiseptiklere duyarlıdır. Kuarterner amonyum klorür bileşikleri ile kolaylıkla dezenfekte edilebilir ayrıca alkol ve iyot gibi antiseptiklere de oldukça duyarlıdır (4).

2.3. VİRULANS VE PATOJENİTELERİ

2.3.1. Kapsül

Stafilokokların çoğunda polisakkarit yapıda bir mikrokapsül bulunur. Kapsül bakteriyi fagositozdan korur ve konak hücreye yapışmayı sağlar. *S. aureus* şuşlarında 11 kapsül serotipi belirlenmiştir. Klinik önemi olanlar ise Serotip 5 ve 8 dir. Tip 8'in Toksik Şok Sendromu Toksini (TSST) üretimi, tip 5'in ise metisilin direnci ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (24).

2.3.2. Hücre Duvarı

Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı peptidoglikan, teikoik asit ve türlere bağlı olarak farklı karbonhidrat ve protein yapılarından oluşur (25).

Peptidoglikan, özellikle gram-pozitif hücre duvarının büyük bir kısmını oluşturur. β 1-4 glikozid bağları ile bağlanan N-asetil glukozamin (NAG) ve N-asetil muramik asit (NAMA) alt gruplarından oluşan disakkarid bir yapı ve NAMA'e bağlı D ve L aminoasitlerinden oluşmuş pentapeptid zincirden oluşmaktadır. Gram-pozitif bakterilerde çok sayıda çapraz bağlanmış katmanlar bulunmakta ve hücreyi daha sağlamlaştırmaktadır. Peptidoglikan tabakasının yapımında görev alan enzimler penisilin bağlayan proteinler adını alır ve penisilin ile diğer beta-laktam antibiyotiklerin hedefidirler. Peptidoglikan endotoksin benzeri aktiviteye sahiptir; endojen pirojenlerin üretimini stimüle eder, komplemanı, monositlerden interlökin-1 üretimini ve PMNL'lerin agregasyonunu aktive eder (24,25).

Peptidoglikan tabakanın dışında teikoik asit ve yüzey proteinleri yer alır. Teikoik asit, suda eriyebilen, fosfodiester bağları ile bağlanarak uzun zincirler oluşturan şeker-alkol-fosfat polimerleridir. Hücre yüzeyinde yer alan teikoik asit bakteriye antijenik özellik kazandırır. Teikoik asit, iki tiptir; bunlar ribitol teikoik asit ve gliserol teikoik asittir. Farklı suş ve türlerde teikoik asit yapısı ve yüzey proteinlerinde farklılık vardır. Bu farklılıklar temel alınarak gram pozitif bakterilerin serolojik sınıflandırılması ve identifikasyonu yapılır. *S. aureus* hücre duvarı, peptidoglikan, teikoik asit ve protein-A (SpA) şeklinde üç temel elemandan oluşmaktadır ve *S. aureus*'a özel antijenik özellik taşır (26).

Stafilokokal protein-A (SpA) *S. aureus* hücre duvarında bulunan gruba özel bir antijendir. Stafilocoklarda üç tip SpA bulunmuştur; bunlar, serbest protein-A, hücreye bağlı protein-A ve hücre dışı protein-A olarak isimlendirilir. Üreme sırasında besiyerine salgılanan protein-A, bakterinin fagositozunu önlemektedir. Protein-A, *S. aureus*'un hücre duvarı komponentlerinden birisi olup, büyük bir kısmı peptidoglikan yapıya kovalan olarak bağlanmıştır. Bir kısmı ise hücre dışı ortama salınmaktadır. SpA komplemanı aktive eder, antifagositik, kemotaktik, mitojenik etkileri vardır (21,25).

2.3.3. Toksinler

S. aureus beş farklı sitolitik veya membran hasarı yapan toksin (Alfa, Beta, Delta, Gama ve Panton-Valentin Lokosidin (PVL)), iki eksofoliyatif toksin, sekiz enterotoksin (A-G, G-I) ve toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1) gibi çok sayıda toksin yapmaktadır. Sitolitik toksinler daha önceden hemolizinler olarak da bilinirdi. Eksofoliyatif toksin A, enterotoksinler ve TSST-1 polipeptid sınıfına ait süperantijenlerdir. Bu toksinler, makrofajlarda MHC-2 molekülüne bağlanır ve T-hücrelerinin nonspesifik proliferasyonuna ve sitokinlerin salınımına yol açarlar. TNF- α ve TNF- β salınımı sonucunda hipotansiyon ve şok gelişimi, IL-1 β salınımı sonucu da ateş gelişir (24).

Alfa Toksin: Hücre membranlarının bütünlüğünü bozduğu düşünülmektedir. Bu toksin, kan damarlarındaki düz kasları, eritrosit, lökosit, hepatosit ve trombositleri

parçalar. Eritrositler alfa-toksine en duyarlı hücrelerdir. Koyun kanlı agarda üreyen bazı *S. aureus* kolonilerinin etrafında gözlenen β - hemoliz zonundan bu toksin sorumludur (1,24).

Beta Toksin: Sfingomiyelinaz C olarak da isimlendirilen bu toksin, ısıya duyarlı bir proteindir. Eritrosit, lökosit, makrofaj ve fibroblastlar için toksik özellik gösterir. Alfa toksinle beraber, stafilokoksik hastalıklarda doku hasarı ve abse oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (27,28).

Delta Toksin: *S. aureus* suşlarının çoğunda ve bazı KNS'larda bulunur. Deterjan benzeri etki ile biyolojik membranlarda hasara neden olur. Aynı zamanda adenilat siklazı aktive ederek siklik adenzin monofosfat (cAMP) salınımına neden olur. Bu enzimatik aktivite, toksik şok sendromu ve stafilokoksik besin zehirlenmelerinde görülen diyarenin patogeneğinde rol oynar (1,24,25).

Gamma toksin: İki ayrı protein yapısı olan bir toksindir. Bu proteinlerden birisi PVL proteinleriyle birleşerek, PVL toksinini oluşturur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (27,28).

Panton – Valentin Lokosidin (PVL): Birbirlerini sinerjik olarak etkileyen F (fast) ve S (slow) adında iki polipeptid zincirinden oluşmuştur. Toksin aktivitesi için bu alt birimlerin her ikisi de gereklidir. İki molekülün kombinasyonu hücre membranında yapısal değişikliğe, por oluşumuna ve özellikle potasyum ve diğer katyonlara karşı permeabilite artışına yol açarak degranülasyona neden olur. Lökosidin üreten bakteriler fagositoza karşı artmış bir direnç gösterirler (27,29).

Eksfoliyatif toksin: Eksfoliatin veya epidermolitik toksin olarak da bilinir. Ciltte yaygın büller ve cildin soyulmasıyla karakterize bir klinik tablo olan stafilokoksik haşlanmış deri sendromuna yol açar (SHDS). SHDS sıklıkla bebeklerde ve küçük çocuklarda görülürken, büyük çocuklarda ve erişkinlerde son derece nadirdir. Toksinin sitolitik ve inflamasyon oluşturuucu etkisi yoktur. Bu yüzden lezyonlarda bakteri ve lökosit görülmez. Eksfoliyatif toksin A (ET-A) ve B (ET-B) olmak üzere iki farklı proteinden oluşur. ET-A ısıya dirençli ve kromozomal genlerle kodlanırken, ET-B ise ısıya duyarlıdır ve sentezi plazmid genlerinin kontrolü altındadır (1,24).

Enterotoksin: Stafilokoksik besin zehirlenmelerinden sorumlu, ısıya ve gastrointestinal enzimlere dirençli toksinlerdir. A, B, C, D, E olmak üzere beş farklı serotipi vardır ve enterotoksin A besin zehirlenmelerine en sık neden olan toksindir. Enterotoksin B stafilokokal pseudomembranöz enterokolite neden olurken, enterotoksin C ve D kontamine süt ürünlerinde bulunmuştur (24).

Toksik Sok Sendrom Toksini-1 (TSST-1): Toksik şok sendromu ateş, hipotansiyon, eritrodermi, mental konfüzyon ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Hastalık ilk olarak tampon kullanan kadınlarda tespit edilmiştir. TSST-1 bir süperantijendir, makrofaj ve T-lenfositlerden nonspesifik sitokin salınımının uyarılmasına neden olur. TSST-1 vajina veya yara bölgesinden mukozal bariyerlere penetre olabilir. Bu yüzden sistemik etki ile TSS tablosuna neden olur (24,25).

2.3.4. Enzimler

Katalaz: Stafilokokları streptokoklardan ayıran en önemli enzimdir. Tüm stafilokoklar tarafından üretilir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene indirgeyerek bakterinin fagositozunu engeller. Nötrofil oksidatif hasarını önlerler (27).

Koagülaz: Ekstrasellüler bir proenzimdir. *S. aureus* bağlı ve serbest olmak üzere iki formda koagülaza sahiptirler. Stafilokokkal hücre duvarındaki bağlı koagülaz, direkt olarak fibrinojeni çözünmeyen fibrine çevirir ve stafilokokların kümelenmesine neden olur. Serbest koagülaz ise globulin plazma faktör (koagülaz reacting faktör) ile reaksiyona girerek, fibrinojeni çözünmeyen fibrine dönüştürür ve trombin benzeri madde olan stafilotrombini oluşturur. Stafilotrombinde fibrinojeni fibrine dönüştürerek plazmayı pıhtılaştırır. Koagülazın virulansta rolü tam olarak anlaşılacakla birlikte, abse çevresinde fibrin tabakası oluşturup enfeksiyonu lokalize ettiği ve bakteriyi fagositozdan koruduğu düşünülmektedir (24,25).

Lipaz: Lipaz yağları hidrolize ederek vücudun lipid içeren bölgelerinde stafilokokların yaşamasını sağlamaktadır. Deri ve derialtı dokuda bakterinin yayılımından sorumludur (27).

Hyaluridaz: Hücreler arası matriksin proteini olan hyaluronik asiti hidrolize eder. Böylelikle *S. aureus*'un dokuda yayılımını kolaylaşmaktadır (1,23).

Fibrinolizin: Stafilokinaz olarak da isimlendirilen fibrinolizin, fibrin kılıfını eriterek enfeksiyonun yayılımını kolaylaştırır (24).

Deoksiribonukleaz(DNAaz): Isıya dirençli bir enzim olan DNAaz, endo ve ekzonükleaz aktivitesine sahip, nükleik asitleri 3'-fosfomononukleotidlere parçalayan fosfodiesterazlardır (1).

Penisilnaz: Beta-laktamaz üretimi sonucu stafilokokların %90'ından fazlası penisiline dirençli hale gelir. Sonuçta stafilokoklar beta-laktamazlar, doğal penisilinler, aminopenisilinler ve üreidopenisilinleri hidrolize eder (30).

2.4. S. AUREUS'TA DİRENÇ MEKANİZMALARI

2.4.1. Penisilin Direnci

S. aureus'un beta-laktam antibiyotiklere karşı en sık görülen direnç mekanizması genellikle plazmidle taşınan *blaZ* geni üzerinde kodlanan penisilnaz enzimi üretimidir. Günümüzde bu direnç % 80-90 civarındadır (31).

2.4.2. Metisilin Direnci

1959 yılında, benzilpenisilindeki fenoksi grubunun yerine metoksi grubu eklenerek metisilin elde edilmiştir. Ancak kısa bir süre sonra 1961 yılında ilk metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) şusu bildirilmiştir. İlerleyen zamanla birlikte MRSA prevelansı tüm dünyada gittikçe artmıştır. Oksasilinin minimal inhibitor konsantrasyon (MIK)'un Clinic and Laboratory Institute (CLSI)'göre 4 µg/ml üzerinde olması durumunda metisilin direncinden bahsedilir (32).

Penisilin bağlayan protein (PBP)'ler bakteri hücre membranında bulunan β-laktam antibiyotiklerin bağlandığı hedef proteinlerdir. Bu proteinler bakteriyel hücre duvarının sentezi sırasında görev alırlar. Hücre duvarı inhibitörleri de bu proteinlere bağlanarak bakteriyel hücre duvar sentezini bozarlar. Metisiline duyarlı *S. aureus*

(MSSA) suşlarında beş adet PBP bulunurken MRSA’larda ek olarak PBP2a adı verilen farklı bir PBP sentezlenmektedir. Bu protein kromozomal bir gen olan *mecA* geni tarafından kodlanır. PBP2a hücre membranına bağlıdır ve transpeptidasyon reaksiyonunu katalize eder. PBP2a ampisiline iyi bağlanmasına rağmen tüm beta-laktam antibiyotiklere düşük affinite göstermektedir. Beta-laktam grubu antibiyotikler hücre duvarındaki PBP’lere bağlanarak peptidoglikan sentezini engellemektedir. MRSA’da bu antibiyotikler PBP2a’ya bağlanamaz ve peptidoglikan sentezi devam eder. Peptidoglikan sentezini devam ettiren PBP2a’nın transpeptidaz aktivitesidir (33,34).

2.4.3. Vankomisin Direnci

Son yıllarda glikopeptidlerin giderek artan uygunsuz kullanımı sonucu vankomisine dirençli stafilokokların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Vankomisine karşı duyarlılık azalması ilk olarak daha az virülan olduğu düşünülen koagülaz negatif stafilokoklarda bildirilmiştir (35).

Vankomisin orta dirençli *S. aureus* (VISA) ilk defa 1996 yılında Japonya’da ve 2002 yılında ABD’de tanımlanmıştır (36, 37). CLSI tarafından kabul edilen tanımlamalara göre stafilokoklar için vankomisin MİK değeri <4 mg/L ise duyarlı, 4-16 mg/L ise VISA, ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ ise vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) şeklinde tanımlanmıştır (38). VISA’da direnç mekanizması bakteriyel hücre duvarında kalınlaşma ve irregüler yapıdır. . Çapraz bağ sayısı azalmış ve vankomisini bağlayabilecek serbest D-Ala-D-Ala rezidüsü artmıştır (31). Sonuçta vankomisin hücre duvarının dış yüzeyinde yakalanamaz ve sitoplazmik membrandaki asıl hedefine ulaşamaz. VRSA suşlarında ise direnç mekanizması VISA’dan farklıdır. Direnç *Enterococcus faecalis*’teki *vanA* operonunun konjugal yolla *S. aureus*’a transferi sonucu gelişmektedir. *VanA* tipi dirençte mekanizma Tn1546 ve Tn1547 isimli iki transpozonun kodladığı genler sayesinde terminal peptiddeki D-Ala-D-Ala’nın yerini D-Ala-D-laktatın alması ve vankomisinin bu rezidülere bağlanamamasıdır. Bu VRSA’lardaki vankomisin MİK değeri ≥ 128 mg/L’dir (39).

2.4.4. Daptomisin Direnci

Daptomisin klinik kullanıma yeni giren siklik lipopeptid ajanların ilk üyesidir. Etki spektrumu dirençli kökenler (*MRSA*, *VISA*, *VRSA*, *VRE*) de dahil olmak üzere gram pozitif bakterilerdir. Daptomisin son olarak komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *S. aureus*'un etken olduğu bakteremiler ve sağ kalp infektif endokarditi için onay almıştır. Günümüzde daptomisin direnci oldukça düşüktür. Stafilokokların daptomisin direncinde *mprF*, *ycyG*, *rpoB* ve *rpoC* genlerindeki mutasyonlar rol oynar (40).

2.4.5. Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B (MLS_B) Direnci

Makrolidler, ketolidler, linkozamidler ve streptogramin B'ler bakteriyel ribozoma bağlanıp protein sentezini inhibe ederler. Bu antibiyotiklere direnç üç mekanizma ile oluşur: 1. İlacın bakterideki hedefinin modifikasyonu (ribozom modifikasyonu), 2. İlacın modifikasyonu ve inaktivasyonu, 3. İlacın hücre içinde birikmesinin azalmasıdır (ilaç eflüks pompası indüksiyonu) (31). *S. aureus*'da ise en sık rastlanan direnç mekanizmaları ribozom modifikasyonu ve ilaç eflüks pompası indüksiyonudur (41).

2.4.6. Kinolon Direnci

Florokinolonların 1980'li yıllarda kullanıma girmesinden sonra *MRSA* gibi problemlili gram pozitif bakterilerin tedavisinde kullanımı dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kinolon direnci iki mekanizma ile oluşur. Eflüks pompası *norA*'nın fazla ekspresyonu ya da topoizomeraz IV ve DNA girazı hedefleyen kinolondaki yapısal mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir (30,42).

2.4.7. Oksazolidinon Direnci

Oksazolidinon grubundan olan linezolid, ribozomun 50S alt birimindeki 23S rRNA'ya bağlanarak protein sentezinin başlamasını engeller. Sadece gram pozitif bakterilere karşı etkilidir ve bakteriyostatiktir. *MRSA*'nın da içinde bulunduğu duyarlı mikroorganizmaların oluşturduğu yumuşak doku enfeksiyonları ve nazokomiyal pnomoni için ruhsat almıştır (31). Direnç özellikle 23S rRNA'daki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (43).

2.5. S. AUREUS'UN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR

2.5.1. Deri/ mukoza ve Yumusak doku enfeksiyonları

Folikülit, fronkül, karbonkül, impetigo, hidradenitis süpurativa, mastit gibi enfeksiyonlarda etken olabilmekle beraber cerrahi yara enfeksiyonlarında *S. aureus* görülme oranı %15-20 civarındadır. Ayrıca lokalize stafilokok enfeksiyonları sellülit, lenfanjit, lenfadenit ya da nekrotizan fasiitle sonuçlanabilir (30,44).

2.5.1.1. Folikülit

Kıl folikülleri ve çevresi ile sınırlıdır. Lokal antiseptik kullanımına iyi yanıt verir (44).

2.5.1.2. Furonkül ve Karbonkül

Furonkül kıl foliküllerinin sınırlarını aşan, ağrılı, kırmızı, çevresi endürasyonlu, 1-2 cm çapında, nodüler yapıda bir lezyondur. Karbonkül ise birkaç kıl folikülünün biraraya gelmesi ile oluşan, özellikle deri altı dokulara ilerleyen, daha sonra birden fazla sinüsle dışarı açılan, daha büyük lezyonlardır. Tekrarlayan karbonkül durumunda burun taşıyıcılığı araştırılmalı ve eradikasyon sağlanmalıdır. El ve tırnak bakımı, klorheksidinli banyolar tekrarlayan enfeksiyonları azaltmada başarılı olabilir. Furonküller burun ve üst dudak çevresinde olduğunda kavernoöz sinüs septik tromboflebitine yol açabileceği düşünülerek parenteral antibiyotik tedavisi verilmelidir (31).

2.5.1.3. İmpetigo

Çoğunlukla *S. aureus* ve %20 oranında *Streptococcus pyogenes*'e bağlı olarak gelişen, özellikle çocuklarda görülen yüzeysel bir deri enfeksiyonudur. Kırmızı bir makül şeklinde başlar, bu alan üzerinde ortaya çıkan veziküller hızla rüptüre olur, sarımsı bir kurut tabakası ile kaplanır. Eskar bırakmadan iyileşir. Büllöz impetigo *S. aureus* için spesifiktir. Hafif durumlarda lokal mupirosin ya da fusidik asit yeterli olurken, geniş lezyonlar oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir (31).

2.5.1.4. Süpüratif Hidradenit

Apokrin ter bezlerinin piyojenik enfeksiyonudur. Aksilla, perine ve genital bölgede görülür. Çok sayıda sinüs ağzı bulunur. Lezyonlar kendiliğinden drene olur. Hipertrofik eskar dokusu ile iyileşir (31).

2.5.1.5. Mastit

Ağrılı, eritemli nodülden kanaliküler abseye kadar değişen klinikle karşımıza gelebilir. Yüksek ateş ve sistemik semptomlar eşlik edebilir. Tedavi de penisilinaza dirençli penisilinlerle antibiyotik tedavisi, gerekirse drenaj yapılır (31).

2.5.1.6. Erizipel, Selülit ve Fasiit

S. pyogenes ile birlikte *S. aureus* etkenlerden biridir. Her üç lezyonda ağrı ortak bulgudur. Erizipelde ciltte sınırları belirgin eritemli alan mevcuttur. Tedavide β -laktamlar ve glikopeptidler birinci ve ikinci seçenek tercihleri oluşturmaktadır. Altta yatan hastalığı olanlarda, diyabetik ayak gibi, mikst erizipel ve selülit görünümü olabilir. Selülit daha derin dokuları tutar ve erizipeldeki keskin sınır bunda bulunmaz. Ağrı ve ateş daha belirgindir. Özellikle immunkompromize hastalarda sellülit çoklu mikroorganizmalara bağlı oluşabilir. Nekrotizan fasiit yüzeysel olarak en az bulgu veren ancak en ciddi olan tablodur. Ağrı çok fazladır. Fasiit acil cerrahi debridman ve drenaj gerektiren ciddi bir tablodur. Yüksek doz, geniş spektrumlu parenteral antibiyoterapiye acilen başlanmalı, kültür sonuçlarına göre tedavi modifiye edilmelidir (31).

2.5.1.7. Cerrahi Yara Yeri Enfeksiyonları

Cerrahi yara yeri enfeksiyonları ikinci günde ya da daha sonra ödem, eritem ve ağrı ile ortaya çıkar. Ateş sıklıkla görülür. Drene olan sıvının gram boyaması ve kültürü ile tanı konur. Derin dokulara yayılım yoksa dikişlerin alınması, tekrarlayan pansuman ve 7-10 günlük antibiyotik tedavisi yeterlidir. Derin doku ve prostetik materyel enfeksiyonu sözkonusu ise 4-6 hafta antibiyotik tedavisi gerekebilir (31).

2.5.2. Bakteriyemi ve Endokarditler

2.5.2.1. Bakteriyemi

Stafilokokal bakteriyemiler hem toplum kökenli hemde hastane kökenli olarak sıkça karşımıza çıkmaktadır. Toplumdan kazanılmış bakteriyemiler sıklıkla sellülit, osteomyelit, endokardit ve pnömoni zemininde gelişirken, hastane kaynaklı bakteriyemiler ise cerrahi girişim ve damar içi kateter kaynaklı olarak görülmektedir. Tedavi de iki haftalık antibiyotik verilmesi yeterli iken, endokardit ve metastazik enfeksiyon varlığında bu süre dört haftaya uzatılmalı ayrıca kateter tünel enfeksiyonu varlığında derhal kateter çıkarılmalıdır (44).

2.5.2.2. Endokardit

S. aureus'a bağlı endokarditler genellikle akut başlangıçlı ve hızlı seyirlidir. Sıklıkla mitral kapak tutulurken aort kapağı tutulumu kötü prognoz göstergesi olabilmektedir. Tanı da kan kültürleri ve transözofageal ekokardiyografi önemlidir (44).

2.5.3. Pnömoni ve Ampiyem

Toplumdan kazanılmış *S. aureus* pnömonileri sıklıkla yaşlı, diyabetik, alkolik hastalarda ve influenza enfeksiyonu sonrası görülürken nazokamial *S. aureus* pnömonileri ise aspirasyon sonrası ortaya çıkmaktadır.

Plevral ampiyem olgularının yaklaşık üçte birinde etken olarak *S. aureus* karşımıza çıkmaktadır. Tanı da plevral sıvı kültürü yapılmalı ve IV antibiyotik verilmelidir (44).

2.5.4. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

2.5.4.1. Osteomyelit

Yüksek ateş ve uzun kemiklerin metafiz bölgesinde ağrı ile ortaya çıkan *S. aureus* osteomyelitinde eklem hareketleri normaldir. Yetişkinlerde *S. aureus* bakteriyemisi sonrası vertebral osteomyelit gelişebilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MR) ile abse araştırılmalı ve abse varlığında cerrahi debritleme sonrası mikrobiyolojik örnekleme yapıp intravenöz (IV) antibiyotik tedavisi verilmelidir.

Protez eklem enfeksiyonlarında ise protez çıkarılmalı ve en az 4-6 haftalık antibiyotik tedavisi verilmesi gereklidir (31).

2.5.4.2. Septik artrit

Çocuklarda septik artrit en sık etkeni *S. aureus* iken yetişkinlerde romatoid artrit ve diyabet zemininde daha sık görülmektedir. Eklem hareketleri kısıtlı, ağrılı ve sıcaktır. Tedavi osteomyelitte olduğu gibi 4-6 hafta olarak planlanmalıdır (31).

2.5.4.3. Septik bursit

Septik bursit ise daha çok dirsek ve diz eklemlerinde görülür. Çevresindeki deri kızarıklık, sıcak ve ödemlidir ancak eklem rahatça hareket edebilir. Etken genellikle travma sonrası doğrudan bulaşır. Bursanın aspirasyonu ve penisilinaza dirençli penisilinlerle 2-3 haftalık tedavi yeterlidir (31).

2.5.5. *S. aureus* Toksinleriyle Oluşan Hastalıklar

2.5.5.1. Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu:

Epidermolitik toksin A ve B tarafından oluşturulur. Toksinin hematojen yolla yayılması ile ateş yüksekliği oluşur. Enfeksiyonun 24-48. saatinde deride yaygın büller oluşur. Sağlam görünen deri hafif bir sürtünme ile soyulur. Epidermis dermisten ayrılır. Buna “Nikolsky belirtisi” denir. Ciddi sıvı ve elektrolit kaybı sonucu hipovolemi, sepsis ve %1-10 oranında ölüm oluşabilir. Enfeksiyon odağının tedavisi, deri bakımı ve sıvı elektrolit tedavisi gerekir (31).

2.5.5.2. Toksik Şok Sendromu

1980’li yıllarda tampon kullanan kadınlarda menstrüasyon sırasında oluşan bir hastalık olarak dikkati çekmiştir. Daha sonraları tampon dışında vajinal enfeksiyonlar, kontraseptif araç kullananlar, düşükler, doğum, cerrahi yara yeri enfeksiyonları ve osteomyelitler sonrasında da görülebildiği fark edilmiştir. Olguların %50’sinde TSST-1 üreten *S. aureus* suşları sorumlu iken diğer %50’sinden enterotoksin B ve C üreten suşların sorumlu olduğu gösterilmiştir. Şiddetli miyalji,

ateş, kusma ve ishal en belirgin semptomlardır. Hipotansiyon ve hipovolemik şok görülebilir. Birkaç saat sonra güneş yanığına benzer yaygın eritem görülür. Konjonktiva ve mukozalar kızarıktır. Tedavide destek tedavisi çok önemlidir. Penisilinaza dirençli antistafilokoksik penisilinlerle 10-14 gün intravenöz tedavi önerilir. Tedavinin ilk gününde klindamisin kombinasyonu toksin üretimini azaltmak için önerilmektedir (31).

2.5.5.3. Stafilokokal Besin Zehirlenmeleri

Sıklıkla sütlü tatlılar, konserveler, etli yiyecekler, patates salataları ve dondurma yenilmesini takiben 1-6 saat gibi kısa sürede *S. aureus*'un salgıladığı enterotoksin A ve D ye bağlı kendi kendini sınırlayan ishal, bulantı, kusmayla giden tablodur. Genellikle salgınlar şeklinde görülür. Antibiyotik gerekmez, destek tedavisi yeterlidir (31).

2.6. S. AUREUS KOLONİZASYONU, KOLONİZASYONUN PATOGENEZİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİ

2.6.1. S. aureus Kolonizasyonu ve Taşıyıcılık

Kolonizasyon, bir hastalık olmaksızın mikroorganizmanın florada bulunma halidir. Taşıyıcı ise bir mikroorganizma ile kolonize ancak; hasta olmayan kişidir (5). Enfeksiyon gelişiminde risk oluşturan faktörlerden biri *S. aureus* taşıyıcılığıdır. Kolonizasyon en sık ön burun deliklerinde olmaktadır. Deride, perinede ve boğazda yüksek oranlarda taşıyıcılık bildirilmişken gastrointestinal sistem, vajina ve aksillada daha az oranlarda taşıyıcılık bildirilmiştir (45).

Verilerin uzun sürede toplandığı longitudinal çalışmalar sonucunda sağlıklı bireylerde üç tip taşıyıcılık durumu tanımlanmıştır;

sürekli taşıyıcılık,

aralıklı taşıyıcılık ve

taşıyıcı olmayanlar.

Yapılan kesitsel çalışmalarda genellikle burunda taşıyıcılık tek bir kültür örneği ile araştırılmıştır. Bununla birlikte, taşıyıcılık saptanan bireyler; sürekli ya da aralıklı taşıyıcılardan biri olabilir. Bu ayrım önemlidir çünkü sürekli taşıyıcılarda *S. aureus* kolonizasyon yükü fazla olduğundan enfeksiyon riski de artmaktadır (45).

Genel olarak, değişik toplumlarda yapılan longitudinal çalışmalarda;

sürekli taşıyıcılık %20 (%12-30),

aralıklı taşıyıcılık %30 (%16-70),

taşıyıcı olmayanlar ise %50 (%16-69) oranlarında bildirilmiştir (5,46,47).

Sürekli taşıyıcılığın tanımı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Çoğu çalışmada bir hafta arayla iki burun sürüntü kültürünün alınması gerektiği bildirilse de uluslararası bir görüşbirliği saptanamamıştır (45).

Sürekli taşıyıcılar sıklıkla tek bir *S. aureus* suşu ile kolonize olurken aralıklı taşıyıcılar değişik suşlarla kolonize olabilmektedir. *S. aureus* yükü sürekli taşıyıcılarda daha fazladır. Bu durum ise artmış enfeksiyon riskini ve taşıyıcılığın başka bir bireye aktarılma riskini beraberinde getirir. Ayrıca burun ve perine *S. aureus* taşıyıcılarında bakteri yükü fazla olduğundan bakterinin yayılımı riski artmıştır (45).

2.6.2. *S. aureus* Kolonizasyonun Patogenezi

S. aureus burun taşıyıcılarında, burun salgısında bulunan immünglobulin A ve G, lizozim, laktoferrin ve antimikrobiyal peptidlerin salgılanmasında düzensizlik saptanmıştır. *S. aureus*, burun mukozasına teikoik asit bileşikleriyle bağlanır. Bu bağlantıda nazofaringeal mukozadaki münin önemli yere sahiptir (31).

S. aureus burun taşıyıcılığını belirleyen çok sayıda neden bildirilmiştir. Konağın bağışıklık sistemi, bakterinin virülans faktörleri ve çevresel risk faktörleri burun taşıyıcılığını etkilemektedir. Özellikle konağın savunma sisteminin taşıyıcılığı belirleyen önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir (45).

Değişik etnik gruplarda, beyaz ırkta, erkeklerde ve yaşa göre taşıyıcılığın değişkenlik

göstermesi bu görüşü desteklemektedir. İnsüline bağımlı ve bağımlı olmayan diyabetes mellitus, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları, kronik karaciğer hastaları, HIV pozitif hastalar, egzema ve psöriais gibi deri hastalıkları olanlar, *S. aureus*'a bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonu geçirenler, obezitesi olanlar, immün yetmezliği olanlar, serebrovasküler olay geçirenlerde yüksek burun taşıyıcılığı oranları bildirilmiştir. Yüksek seviyedeki burun *S. aureus* taşıyıcılığı cerrahi alan enfeksiyonu gelişimi için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür (5,48).

S. aureus yüzeylerde aylarca canlı kalabilir. Bakterinin yüzeylerden buruna taşınması en çok eller aracılığı özellikle burun karıştırma ile gerçekleştiği tespit edilmiştir (49). Daha az sıklıkla olmak üzere *S. aureus* havayolu aracılığı ile buruna ulaşıp kolonizasyona yol açabilir (50).

2.6.3. *S. aureus* Kolonizasyonu Risk Faktörleri

Değişik çalışmalarda *S. aureus* burun taşıyıcılığı için risk faktörleri tanımlanmıştır. Aynı evde yaşayan aile bireylerinden birinde *S. aureus* burun taşıyıcılığı varlığı, kalabalık aile yapısı (5 ve üzerinde aile bireyi), futbol gibi deri yaralanmasına yol açabilecek sporlarla uğraşmak, ailede sağlık çalışanı varlığı (51,52) taşıyıcılığı artıran risk faktörleri olarak gösterilmiştir.

Aktif sigara içiciliğinde düşük, pasif sigara içiciliğinde ise yüksek burun taşıyıcılığı oranları bildirilmiştir (53). Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Kadınlarda burun taşıyıcılığı hormonal durum ile ilişkili bulunmuştur. Premenapozal dönem, postmenapozal döneme ve proliferasyon fazı, sekresyon fazına göre daha yüksek oranda taşıyıcılık mevcuttur (54).

Taşıyıcılığın mevsimler, sıcaklık ve nem ile ilişkisi de gösterilmemiştir (55).

MRSA ile kolonize veya enfekte olma riskini artıran faktörler; uzun süreli hastanede yatış, sık antibiyotik kullanımı, yoğun bakım veya yanık ünitesinde yatmak, cerrahi alan enfeksiyonu varlığı, MRSA kolonizasyonu veya enfeksiyonu olan hastalarla bir arada olmak, ailesinde sağlık çalışanı varlığı, obezite, sigara kullanımı ve sigara maruziyeti olarak sayılabilir (5,56).

Çocuklarda taşıyıcılık oranları erişkinlerden yüksek bulunmuştur. Yenidoğanların %70'inden fazlası genellikle annesinin suşu ile kolonize olmakta ve kolonizasyon oranları yaş arttıkça azalmaktadır. Bu durum bebeğin bağışıklık sisteminin yaşla birlikte gelişimine ve nazofarenkste kolonizasyon için bakterilerin yarışmasına bağlanmıştır (31).

2.6.4. *S. aureus* taşıyıcılığının tedavisi

Taşıyıcılığın ortadan kaldırılması özellikle salgın kontrolünde ve tekrarlayan enfeksiyonlarda önem taşımaktadır. Çoğunlukla bir hafta boyunca günlük klorheksidinli sabunlarla banyo ve intranazal mupirosin kullanımı önerilmektedir. Mupirosin merhemini, günde iki ya da üç kez 3-5 gün anterior burun deliğine sürülmesinin yeterli olacağı gösterilmiştir. Tedavi sonrası hastadan mutlaka kontrol kültürü alınması gerekmektedir (5). Mutlaka kontrol burun sürüntü kültürleri alınarak kullanılan antibiyotiğe karşı direnç durumu belirlenmelidir (57). Klorheksidin ile yıkanmanın MSSA kolonizasyonu azalttığı fakat MRSA'ya daha az etkili olduğu gösterilmiştir (58, 59). İntranazal mupirosin uygulamasının en azından MSSA kolonizasyonunu ve sonrasında diğer vücut bölgelerinde kolonizasyonu azalttığı gösterilmiştir. Beş günlük mupirosin uygulanmasının burun kolonizasyonunu kısa sürede azalttığı gösterilmesine rağmen, yaklaşık olguların yarısında birkaç ay sonra tekrar kolonizasyon ortaya çıkmıştır (57). Dekolonizasyon için %0,5 neomisin ve %0,1 klorheksidin kombinasyonu, klorheksidin kremi, basitrasin ya da povidon iyodin pomadı uygulaması gibi alternatifler önerilmektedir (60). Bu yöntemler mantıklı görülse bile MRSA yayılımını ne kadar kontrol edebileceği tartışmalıdır (61).

2.7. STATİNLER

Statinler serum kolesterol seviyesini düşürerek hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan geniş bir ilaç grubudur (7,62). Statinler 3-Hidroksi-3Metilglutaril Koenzim A (HMG-CoA) Redüktazı kompetitif olarak inhibe ederler. Enzimin aktif kısmına bağlanarak substrat oluşumunu inhibe ederler. Bu enzim karaciğer ve diğer dokularda kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır (7). Ayrıca düşük

yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün karaciğerde reseptör aracılı endositozunu arttırarak plazma LDL kolesterolünü düşürürler (62). Statinlerin, LDL kolesterol düşürücü etkileriyle birlikte, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol yükseltici ve trigliserid düşürücü etkileri de bulunmaktadır (63,64).

Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden başka etkileri de olduğu gösterilmiştir, bunlar pleotropik etkiler olarak bilinmektedir (65). Bu etkiler arasında antiinflamatuvar, immunomodülatuar, antitrombolitik ve antioksidan özellikleri sayılabilir (66-68). Statinler ayrıca toplum kökenli pnömoni de antibakteriyel özellikleri de gösterilmiş olup (69), bakteriyel enfeksiyonlara yakalanma riskinin azaldığı söylenmiştir (70-74).

2.7.1. Statinler ve pleotropik etkileri

Statinlerin immünmodülatuar etkilerini ilk olarak tanımlayan Francois Mach ve arkadaşları olmuştur. Makrofaj ve endotel hücreleri gibi antijen sunan hücrelerde Major Histocompatibility Class II (MHCII) İnterferon-Gama'ya bağlı ekspresyonunu azaltır. Bu etki Class II transactivator (CIITA) gen ekspresyonunun baskılanması ile başlamaktadır. Ayrıca lökositlerin vasküler adhezyon ve ekstrasvazyonunun engellenmesi, natural killer (NK) hücre aktivitesinin üzerine ve TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6 salınımının engellenmesi gibi etkileri de vardır (8).

Yapılan in vitro çalışmalar lökosit adezyon kaskadının statinlerin antiinflamatuvar etkisinin hedef noktası olduğunu göstermektedir dolayısıyla transendotelial migrasyon ve endotelial adezyon baskılanmaktadır. Lökositler endotelial hücrelerden salgılanan kemokinler yardımı ile aktive olurlar. Bu aktivasyonla beraber lökositler düşük afiniteli durumdan yüksek afiniteli duruma geçer. Lökosit integrinleri ve adezyon moleküllerinin ilk birleşmeleri damar duvarına transmigrasyon ve adezyonu başlatan hareket olarak bilinir ki bu da inflamasyonun ilk basamağıdır (75). Statinlerin HMG-CoA redüktaz bağımlı ya da bağımsız olarak da bahsedilen antiinflamatuvar etkisi bu yollar üzerinde olmaktadır.

Deney hayvanlarında inflamasyon oluşturulduktan sonra oral kısa süreli statin ile lökosit birikiminde azalma ve inflamasyonda baskılanma izlenebilmektedir. Lökosit

migrasyonundaki bu baskılanma monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve IL-6 reseptörlerinde downregülasyon ile açıklanabilmektedir (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalarda gerçekleştirildi. Kontrol grubu için yine kardiyoloji polikliniğine başvuran ve statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanmayan hastalar seçildi. Araştırma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruluna başvurularak etik kurul onayı alındı. Bilgilendirilmiş onam formu ile onayları alınan hastalardan hasta özelliklerinin belirlenmesi amacıyla hazırlanan anket formu (form-1) dolduruldu.

Form 3.1: Anket formu

Ad Soyad	
Yaş	
Cinsiyet	
Boy ve Kilo	
Statin ismi	
Statin süresi	
Sigara kullanıyor musunuz?	
Son ay içinde antibiyotik kullandınız mı?	

Kullandığınız antibiyotiğin ismi?	
Son 6 ay içinde steroidli burun spreyi veya kremi kullandınız mı?	
Düzenli aspirin, dispril gibi kan sulandırıcı kullanıyorsunuzuz?	
Diabet, Hipertansiyon gibi kronik hastalıklarınız var mı?	
Son 6 ay içinde cerrahi operasyon geçirdiniz mi?	
Son 6 ay içinde hastanede yattınız mı?	
Son 6 ay içinde deri veya yumuşak doku enfeksiyonu geçirdiniz mi?	
İmmun supresif tedavi kullanıyor musunuz?	
Son 6 ay içinde burun etrafında yaranız oldu mu?	

Çalışmaya toplam 125 statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanan ve 125 antihiperlipidemik ilaç kullanmayan hasta alındı. Son bir ay içinde antibiyotik kullanan hastalar, son altı ay içinde hastaneye yatmış olan hastalar, gebeler ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Burun sürüntüsü örnekleri steril pamuklu silgiçler ile alındı. Herbir hastaya ayrı silgiç kullanıldı. Silgiçler her iki burun deliğinin 1/3 ön kısmında tüm duvarlara temas edecek şekilde üçer defa saat yönünde nazikçe sürülerek örnekler alındı. Alınan örnekler steril transport besiyeri (Transport swab, Stuart Clear 55;Lab service, S.P.A, Italy) ortamına aktarılarak en fazla iki saat içerisinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına taşındı.

3.3. ÖRNEKLERİN EKİLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Burun sürüntü kültürleri Staphylococcus Agar besiyerine ekildi. Besiyerleri 37°C'de 48 saat süre ile inkübe edildi. Agar plaklarındaki tek, düzgün, yuvarlak kenarlı, S tipi, opak, sarı pigmentli tüm kolonilerden gram boyama yapıldı. Gram boyamada gram pozitif kok tespit edilen örneklere katalaz ve koagülaz testleri uygulandı.

3.3.1. Staphylococcus Agar Besiyeri

Maya özütü	2,5 g/l
Tripton	10 g/l
Laktoz	2 g/l
Mannitol	10 g/l
Sodyum klorit	75 g/l
Dipotasyumhidrojen fosfat	5 g/l
Jelatin	30 g/l
Agar	15 g/l
pH:7,1 +/-0,2	

Kazein asit hidrozilat	17,5 g.
Niřasta	1,5 g.
Agar	17 g.

pH 7,3 +/- 0,1

Bir litre distile su içine 38 gram toz besiyeri eklendi. Tamamen eriyinceye kadar su banyosunda bekletildi. 121°C’de 15 dk. sure ile steril edildi. Daha sonra uygun ısıda steril olarak petrilere dokld.

3.4.2. Disk difüzyon yöntemi

Çalışmada Staphylococcus agardan izole edilen *S. aureus* suşlarında antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi için Kirby-Bauer yöntemi kullanıldı. CLSI nerileri doğrultusunda bakteri süspansiyonu 24 saatlik bakteri kültüründen %0,9’luk NaCl icinde 0,5 McFarland (1×10^8 CFU/ml) bulanıklığına eşit olacak şekilde, direkt koloni süspansiyonu yöntemi ile hazırlandı ve 4 mm kalınlığındaki Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine eküvyon yardımıyla yayıldı. Antibiyotik diskleri yerleştirildi. Tablo 3. 1 de kullanılan antibiyotik diskleri verilmiştir.

Mueller-Hinton agar besiyerinde 35°C’de 24 saatlik inkübasyondan sonra disklerin zon çapları ölçüldü. Disk difüzyon testlerinin değerlendirilmesinde CLSI nerilerine göre antibiyotik duyarlılıkları belirlendi (32).

Tablo 3.1: Kullanılan antibiyotik diskleri

Etken madde	Disk içeriđi	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Penisilin	10 U	≥ 29		≤ 28
Oksasilin	1 μ g	≥ 13	11-12	≤ 10
Eritromisin	15 μ g	≥ 23	14-22	≤ 13
Vankomisin	30 μ g	≥ 15		
Teikoplanin	30 μ g	≥ 14	11-13	≤ 10
Doksisiklin	30 μ g	≥ 16	13-15	≤ 12

3.4.3. Sürekli burun *S. aureus* taşıyıcılığının belirlenmesi:

Birinci burun sürüntüsü örneğinde *S. aureus* tespit edilen hastalar 1 hafta sonra ikinci burun sürüntüsü örneğini vermek üzere çağırıldı. İkinci burun sürüntüsü örneklerine de ilk burun sürüntüsü örnekleri için uygulanan protokol aynen uygulandı. Taşıyıcılık durumunu tanımlamak için aşağıda ki formül uygulandı.

Birinci örnek negatif: Burun *S. aureus* taşıyıcısı değil

Birinci örnek pozitif ama ikinci örnek negatif: Geçici taşıyıcı

Hem birinci hem de ikinci örnek pozitif: Kalıcı taşıyıcı

3.5. İSTATİSTİK

Hastaların verilerinin istatistiksel analizi SPSS 17,0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı veya yüzde, devamlı değişkenler ise ortalama± standart sapma şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasının öncelikle parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanan 125 hasta ve kontrol grubu olarakta statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanmayan 125 hasta dahil edildi.

Çalışma grubunun 78'i (%62,4) erkek, 47'si (%37,6) kadındı. Yaş ortalaması 61 ± 10 idi. Kontrol grubunun ise 73'ü (%58,4) erkek, 52'si (%41,6) kadındı ve yaş ortalamaları 60 ± 11 idi. Demografik verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Vücut kitle indeksi statin kullananlarda $29,2 \pm 5,2$ iken kontrol grubunda $28,6 \pm 4,8$ idi. Sigara içenlerin sayısı statin kullanan grupta 18/ 125 (%14,4) , kontrol grubunda 19/ 125 (%15,2) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Asetilsalisilik asit (ASA), beta bloker ve anjiyotensin reseptör blokör inhibitörü (ACEİ) kullanımı karşılaştırıldığında sırasıyla statin kullanan grupta 109/ 45/ 54 (%87,2/ %36,9/ %44,3) ve kontrol grubunda ise 81/ 28/ 43 (%64,8/ %22,4/ %34,4) olarak bulundu. ASA kullanımı statin kullanan çalışma grubunda istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p < 0,05$). Kronik hastalıklardan DM ve HT karşılaştırıldığında sırasıyla statin kullanan grupta 30/ 95 (%24/ %76) iken kontrol grubunda 20/87 (%16/ %69,9) idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4. 1).

Statin kullananlarda nasal *S. aureus* taşıyıcılığı 7/ 125 (%5,6) iken kontrol grubunda bu oran 8/ 125 (%6,4) bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,79$). Bununla birlikte her iki grupta sadece birer tane MRSA saptandı (Tablo 4. 2).

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Toplam (n:250) %	Statin kullananlar (n:125) %	Kontrol grubu (n:125) %	P değeri
Cinsiyet				
Erkek	%60,4	%62,4	%58,4	
Kadın	%39,6	%37,6	%41,6	0,518
Yaş	60±11	61 ± 10	60 ± 11	0,561
Vücut kitle indeksi (VKİ)	28,9±5	29,2 ± 5,2	28,6 ± 4,8	0,343
Sigara içiciliği	%14,8	%14,4	%15,2	0,859
Asetilsalisilik asit kullanımı	%76	%87,2	%64,8	0,000
Beta bloker kullanımı	%29,6	%36,9	%22,4	0,013
ACEİ kullanımı	%39,3	%44,3	%34,4	0,113
Kronik hastalıklar				
DM				
HT	%20	%24	%16	0,114
	%72,8	%76	%69,6	0,256

Tablo 4. 2: Kalıcı ve geçici burun *S. aureus* taşıyıcılığı oranları

	Toplam (n: 250) %	Statin kullananlar (n: 125)%	Kontrol grubu (n:125)%	P değeri
Kalıcı taşıyıcılık	15 %6	7 %5,6	8 %6,4	0,79
Geçici taşıyıcılık	5 % 2	3 % 1,2	2 % 0,8	1

ASA kullanımının burun *S. aureus* taşıyıcılığına etkisi olmadığı görüldü. ASA kullanan olguların % 6,8'inde taşıyıcılık varken, kullanmayanların % 3,3'ünde taşıyıcılık tespit edildi (p=0,5) (Tablo 4. 3).

Tablo 4. 3: Asetilsalisilik asit kullanımının burun *S. aureus* taşıyıcılığına etkisi

	Asetilsalisilik asit kullananlar n: 190	Asetilsalisilik asit kullanmayanlar n: 60	P değeri
Kalıcı taşıyıcılık	13	2	0,53

5. TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılmış olan birçok çalışmada statinlerin kolestrol düşürücü özelliklerinden bağımsız olarak immünmodülatuar ve antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Statinler ayrıca toplum kökenli pnömoni de antibakteriyel özellikleri de gösterilmiş olup, bakteriyel enfeksiyonlara yakalanma riskini azalttığı bildirilmiştir. Statin kullanımı ve *S. aureus* nazal taşıyıcılığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma olmaması üzerine, bu çalışmada statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalarda *S. aureus* nazal taşıyıcılığının araştırılması, üreyen *S. aureus* suşlarında antibiyotik duyarlılığının saptanması, antibiyotik direnç durumuna göre amprik tedavi seçeneklerini belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda statin kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu. Statin kullanan hastaların 7 (%5,6)'nda nazal *S. aureus* taşıyıcılığı tespit edilirken, kontrol grubunda 8 (%6,4) taşıyıcılık vardı ($p = 0,79$).

Horn ve arkadaşları sepsisli hastalarda simvastatinin çok düşük konsantrasyonlarda bile phosphoinositide 3-kinase (PI3K) lipit-kinaz aktivitesini inhibe edip, bakteriyel endositoz için gerekli olan aktin dinamiklerini baskılayarak *S. aureus*'un sitotoksik ve bakterisidal etkilerini önlediğini göstermişlerdir (77).

Nissen ve arkadaşları kandidemili hastalarda yaptığı çok merkezli çalışmada statin kullananların kullanmayanlara oranla mortalite oranlarının düşük olduğu saptamışlardır (66). Ajrouche ve arkadaşları da 350 hastayı inceledikleri çalışmalarında sepsis tablosundaki hastalarda statin alanlar ve almayanlar karşılaştırıldığında, statin alan grupta yoğun bakım kalış süresinin ve mortalitenin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (78). Al Harbi ve arkadaşları ise yoğun bakım

ünitesinde takip edilen ağır sepsis hastalarında statin ile mortalitenin azaldığını göstermişlerdir (79). Lopez-Cortes ve arkadaşları ise statin kullanımının *S. aureus* bakteriyemisi tanısıyla yoğun bakımda takip edilen hastalarda 14 günlük mortaliteyi ve kalıcı bakteriyemi oranını azalttığı ancak 30 günlük mortaliteyi etkilemediğini bildirmiştir (80).

Wan ve arkadaşlarının metaanalizinde ise randomize kontrollü çalışmalar incelenmiş, 767 hastanın olduğu 4 çalışmada mortalitenin plaseboya istatistiksel olarak farkı olmadığı, 634 hastanın olduğu 3 çalışmada ise 28 günlük mortalitenin plaseboya üstün olduğu gözlemlenmiştir (81).

Boyd ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneyinde yüksek doz simvastatinin pnömokok pnömonisine karşı koruyucu olduğu, nötrofil infiltrasyonunu azalttığı ve akciğer damar yapısının korunmuş olduğu gösterilmiştir (82).

Birçok çalışmada statin grubu ilaçların mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve pnömokok pnömonisi gibi enfeksiyöz hastalıklarda nötrofil infiltrasyonun azalttığı ve pnömoniye karşı koruyucu etkisinin gösterilmiş olmasına rağmen çalışmamızda statinlerin nazal *S. aureus* taşıyıcılığına olumlu etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu durum kullanılan statin grubu ilaçların formülasyonu ile ilgili olabilir. Çünkü statinlerin antiinflamatuvar etkinliklerinin olduğunu söyleyen çalışmalar simvastatin ile yapılmış olup bizim çalışmamızda olgularımız atorvastatin ve rosuvastatin kullanılmaktaydı. Statin grubu ilaçların karşılaştırıldıkları çalışmalarda bu tezimizi desteklemektedir. Bergman ve arkadaşları (83) simvastatin, fluvastatin, pravastatinle yaptıkları çalışmada yüksek doz simvastatinin *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* üzerinde öldürücü etkisinin olduğunu ama bu etkinin fluvastatin ve pravastatinde görülmediğini bildirmiştir. Jerwood ve arkadaşları da simvastatin ve fluvastatinin in vitro olarak MRSA ve MSSA üzerine etkilerini araştırmışlar ve simvastatinin tüm MSSA kökenlerine etkili olduğu, MRSA üzerine etkisinin düşük olduğu, fluvastatinin ise etkisinin çok az olduğu gösterilmiştir (84).

Nazal *S. aureus* taşıyıcılığı sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Mejrak ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı 389 olgunun olduğu randomize toplum tabanlı çalışmada MSSA prevalansı %21,9 ve MRSA prevalansı ise %1,29 olarak

saptanmıştır (85). Egyir ve arkadaşları Gana'da yaptığı çalışmada ise 589 olguda MSSA ve MRSA nazal taşıyıcılık oranlarını sırasıyla %21/ %0,03 olarak bulmuştur (86). Yine Pires ve arkadaşları Brezilya'da toplumda taradıkları 686 olguda MSSA sıklığını %32,7, MRSA sıklığını %0,09 tespit etmiştir (87). Ülkemizde toplum tabanlı prevalans çalışmaları olmamakla birlikte, Çelik ve arkadaşlarının 184 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada nazal MSSA taşıyıcılığı %28,3 saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran % 14,3 olarak bulunmuştur (88). Ayrıca Özgüven ve arkadaşlarının ilkokul ve lise çağındaki 2015 çocukta yaptıkları prevalans çalışmasında %14,7 oranında MSSA saptanırken hiç MRSA kökenine rastlanmamıştır (89). Bizim çalışmamızda ise MRSA sıklığı hem statin kullananlarda hem de kontrol grubunda % 0,8 olarak bulunmuştur. Görüldüğü üzere Türkiye'de hem nazal *S. aureus* sıklığı hem de MRSA sıklık oranı diğer Avrupa ve Amerika kıtası ülkelerine göre daha düşüktür. Nazal MRSA sıklığı yüksek olan ülkelerde kalp damar cerrahisi ve ortopedi operasyonlarından önce burun taşıyıcılığının taranması önerilmektedir. Her ne kadar ülkemizde nazal *S. aureus* taşıyıcılığı geniş toplumsal bazlı çalışmalarda araştırılmasa da, tek merkezli ve özel gruplarda yapılan çalışmalarda taşıyıcılığın az görülmesinden dolayı cerrahi öncesi nazal *S. aureus* taşıyıcılığının araştırılması maliyet-etkin olmayacaktır diye düşünüyoruz. Daha kesin fadelerde bulunabilmek için nasal *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığını belirlemeye yönelik toplum bazlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Nazal *S. aureus* sıklığını etkileyen bazı risk faktörleri vardır. Doktorlar, hemşireler, hastane servis görevlileri, hastanede yatan hastalar, ekzemalı insanlar, tıbbi nedenle ya da gereksiz yere uygunsuz ilaç kullananlar, insülin tedavisi alan hastalar ve intravenöz ilaç kullanıcılarında taşıyıcılık oranı genel popülasyondan daha yüksektir. Ayrıca taşıyıcı olan aile üyelerinden diğerlerine geçiş de görülebilir (90). Çalışmamıza son bir ay içerisinde antibiyotik kullanan ve son altı ay içerisinde hastanede yatarak tedavi olma öyküsü olan olgular alınmadığı için bu risk faktörlerinin nazal *S. aureus* taşıyıcılığına etkisi tespit edilemedi. Diabetes mellitusu olan hastalarda ise nazal *S. aureus* taşıyıcılığında artış tespit edilmedi. Ancak anket formunda diabetes mellitus teşhisi olan hastaların aldıkları tedavi sorgulanmadığı için, insülin kullanımının taşıyıcılık üzerine etkisi değerlendirilemedi.

ASA kullanımının nazal *S. aureus* taşıyıcılığına olumlu yönde etkisi olduğu ve ASA kullananlarda taşıyıcılığın daha az görüldüğü rapor edilmiştir (91). Ancak çalışmamızda ASA kullanımının nazal *S. aureus* taşıyıcılığına etki etmediği tespit edildi (p:0,53). Bu durum seçilen hasta popülasyonu ve hasta sayısı ile ilgili olabilir. Ayrıca çalışmamızda ilk burun sürüntüsü örnekleri pozitif tespit edilen olgulardan ikinci örnekler alınarak kalıcı taşıyıcılık değerlendirilirken, ASA'nın olumlu etkisinin olduğunu rapor eden çalışmada olgulardan sadece bir örnek çalışılmış olup geçici ve kalıcı taşıyıcılık ayırımı yapılmamıştır. Bu faktörde sonuçların farklı çıkmış olmasına neden olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullananlar da nazal *S. aureus* taşıyıcılığı araştırılmış olup kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. *S. aureus* sepsisli ve pnömonili hastalarda simvastatinle ilgili yapılan çalışmalarda antibakteriyel etki gözlemlenmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda antibakteriyel etkinlik görülmemesi çalışmamıza alınan hastaların kullandığı statin grubu ilaçlardan kaynaklanmış olabilir. Çalışmamıza katılan hastalar diğer çalışmalardan farklı olarak atorvastatin ve rosuvastatin kullanmaktaydı. Statin grubu ilaçların kendi aralarında ki antibakteriyel etkinlik farklarının gösterilebilmesi için karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda Dünya’da yapılan prevelans çalışmalarıyla karşılaştırıldığında ülkemizde nazal *S. aureus* taşıyıcılığının daha az olduğu görülmüştür. Toplumda gerçek nazal *S. aureus* taşıyıcılığı prevalansını saptamak ve ve bu oranlar doğrultusunda operasyon öncesi taşıyıcılık araştırmanın gerekli olup olmadığını belirlemek için ülke genelini yansıtan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden başka etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler pleotropik etki olarak tanımlanmıştır. Pleotropik etkiler arasında antiinflamatuvar, immunmodülatuar, antitrombolitik ve antioksidan özellikleri sayılabilir. Toplum kökenli pnömoni gibi bakteriyel enfeksiyonlarda da antibakteriyel özelliklerinin olduğu gösterilmiş olup, bakteriyel enfeksiyonlara yakalanma riskini azalttıkları bildirilmiştir.

Çalışmamızda Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalarda *S. aureus* nazal taşıyıcılığın araştırılması, üreyen *S. aureus* suşlarında antibiyotik duyarlılığının saptanması, antibiyotik direnç durumuna göre ampirik tedavi seçeneklerini belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran 125 statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanan ve 125 antihiperlipidemik ilaç kullanmayan hasta alındı.

BULGULAR: Statin kullananlarda nazal *S. aureus* taşıyıcılığı 7 / 125 (%5,6) iken kontrol grubunda bu oran 8 / 125 (%6,4) bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aynı zamanda her iki grupta da sadece birer (%0,8) tane MRSA saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda statin grubu ilaçların nazal *S. aureus* taşıyıcılığı sıklığını azaltmadığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda *S. aureus* sepsisli ve pnömonili hastalarda statinlerin antibakteriyel etkisinin gösterilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda bu etkinin görülmemiş olması araştırılan statin grubu ile ilgili olabilir. Statinlerin etkin olduğunu bildiren çalışmalarda simvastatin araştırılmışken, bizim çalışmamızda olgular atorvastatin ve rosuvastatin kullanmaktaydı. Çalışmamızın

ikincil sonucu ise nazal *S. aureus* taşıyıcılığının Avrupa ve Amerika ülkelerinden daha az olmasıdır.

Sonuç olarak atorvastatin ve rosuvastatin nazal *S. aureus* taşıyıcılığı sıklığını etkilememektedir ve ülkemizde nazal *S. aureus* taşıyıcılığı sıklığı diğer ülkelerden daha düşüktür.

Anahtar kelimeler: statin, *S. aureus*, nazal taşıyıcılık

SUMMARY

BACKGROUND AND AIMS: There are some other affects of statins have been shown other than lowering cholesterol. These affects named as pleiotropic affect. In these pleiotropic affects, anti inflammatory, immunomodulation, anti thrombolytic and antioxidant affects can be said. Anti bacterial features have been shown against community-acquired pneumonia and reducing the risk of bacterial infection has been declared.

In our study, searching nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in patients using statins as anti-hiperlipidemic who apply to cardiology department of Sakarya University Training and Research Hospital, determining the antibiotic sensitivity of *S. aureus* isolates and defining empiric therapy options according to the antibiotic resistance have been aimed.

MATERYAL AND METHODS: A total of 250 patients, of whom 125 patients using statin and 125 patients not using statin as a control group applied to cardiology department of sakarya universty training and research hospital have been enrolled the study.

RESULTS: Nasal *S. aureus* carriage has been found 7/125 (%5,6) in patients using statin and 8/125 (%6,4) in control grup. There is no statistically difference between two groups. Besides one MRSA has been established in each group.

CONCLUSIONS: In our study, we found that statins don't decrease the frequency of nasal *S. aureus* carriage. Despite being anti-bacterial affect of statins in *S. aureus* sepsis and pneumonia have been shown in other studies, effectiveness of them in our study may be related to the kind of statin. While simvastatin has been reseached in other studies which declared that the statins have an anti bacterial affects, in our study patients were using atorvastatin and rosuvastatin. Sekonder result of our study was that the nasal carraige of *S. aureus* is lower than USA and European countries.

As a result, atorvastatin and rosuvastatin do not influence the frequency of nasal *S. aureus* carriage and the frequency of nasal *S. aureus* carriage is lower than other countries.

Key words: statin, *S. aureus*, nasal carriage

KAYNAKLAR

- 1- Ustacelebi S. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Gunes Kitabevi, Ankara, 339- 346 s.,1999.
- 2- Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. J Infect Dis 2006;193:172-9.
- 3- Manual of Clinical Microbiology: Klinik Mikrobiyoloji. Ceviri Editörü Ahmet Basustaoğlu, Atlas Kitapçılık, Ankara, 390-404 s.,2009
- 4- Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997;10:505-20.
- 5- Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998;339:520-32.
- 6- Özgüven A. Öğrencilerde metisilin dirençli *S. aureus* araştırılması (Uzmanlık Tezi). Manisa: Celal Bayar Üniversitesi; 2006.
- 7- Corsini, A. , F.M. Maggi, and A.L. Catapano, Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. Pharmacol Res, 1995.31(1):p.9-27.
- 8- Kwak, B. , et al. , Statins as a newly recognized type of immunomodulator. Nat Med, 2000.6(12):p.1399-402.
- 9- Simes, R.J. , et al. , Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? Circulation, 2002.105(10):p.1162-9.

- 10- Diomedede, L. , et al. , In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2001.21(8):p.1327-32.
- 11- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yonunden tibbi tedavi yonunden tibbi farmakoloji. Hacettepe Tas Yayın Evi, Ankara, 145-200 s.,2002.
- 12- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* -Pennsylvania, 2002. *MMWR*.51(40):902,2002.
- 13- David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:616–87.
- 14-Schleifer, K. H. .*Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, vol. 2, The Williams & Wilkins Co. , Baltimore, Md. Gram-positive cocci, p. 999-1002.1998
- 15- Kilpper, R. ,U. Buhl ve K. H. Schleifer. 1980. Nucleic acid homology studies between *Peptococcus saccharolyticus* and various anaerobic and facultative anaerobic Gram-positive cocci. *FEMS Microbiol. Lett.* 8:205-210.
- 16-Rohrer, M. , M. Tschierske, R. Zbinden ve B. Berger-Bachi. 2001. Improved methods for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*20:267-270.
- 17-Ludwig, W., K. H. Schleifer, G. E. Fox, E. Seewaldt ve E. Stackebrandt. 1981 A. Phylogenetic analysis of staphylococci, *Peptococcus saccharolyticus* and *Micrococcus mucilaginosus*. *J. Gen. Microbiol.*125:357-366
- 18-Stackebrandt, E. ve C. R. Woese. 1979. A pyhlogenetic dissection of the family *Micrococcaceae*. *Curr. Microbiol.* 2:317-322

- 19- Stephen H. G, Peter M.H. Principles and Practice of Clinical Bakteriology Second Edition. 2006:73
- 20- Pfaller, M. A. ve L. A. Herwaldt. 1988. Laboratory, clinical, and epidemiological aspects of coagulase-negative staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.* 1:281-299
- 21- Baron, E.J. ,Peterson,R.L.,Finegold S.M.: Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology , Ninth Edition ,Chapter 25;321-332,Mosby,USA.1994.
- 22- Shopsis, B. , Kreiswirth, B.N. : Molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Emerg. Infect. Dis.*,7:323-326,2001.
- 23- Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Ozel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Baris Yayınları Fakulteler Kitabevi, İzmir,237-271 s.,2000.
- 24- Murrey PR. Tıbbi Mikrobiyoloji. Ceviri Editoru Ahmet Basustaoğlu, Atlas Kitapçılık, Ankara, 209-223 s.,2010.
- 25- Koneman E, Alen S, Janda W, Schreckenberger P, Winn W. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th Ed. Chapter: The gram-positive cocci: Part 1: Staphylococci and related organism, Lippincott Williams &Wilkins; Philadelphia, 539-576 p.,1997.
- 26-. Kloos, W.E. , Bannerman, T.L.: *Staphylococcus* and *Micrococcus*. Murray, Baron, Pfaller, Tenover, Tenover(eds). Manual of Clinical Microbiology ASMpress, Washington D.C. Sixth edition;282-98.(1995)
- 27- Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:16-34.
- 28- Prévost G, Couppié P, Monteil H. Staphylococcal epidermolysins *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:71-6.

- 29- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine Leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753-9.
- 30- Ulusoy S, Usluer G, Unal S. Onemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 9-22 s.,2004.
- 31- Que YA, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier; 2010.2321-52.
- 32-CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
- 33- Sancak B. *Staphylococcus aureus*'ta Metisilin ve Vankomisin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38:127-134,2007.
- 34- *Manual of Clinical Microbiology: Klinik Mikrobiyoloji*. Ceviri Editoru Ahmet Basustaoğlu, Atlas Kitapçılık, Ankara, 1114-1192 s.,2009.
- 35- Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilgan PH. Emergence of Vankomicinresistancein coagulase-negative staphylococci. *N Eng J Med* 1987;316:927-31.
- 36- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;350:1670-3.
- 37- Hageman JC, Patel JB, Carey RC et al. Investigation and control of vancomycin-intermediate and –resistant *Staphylococcus aureus*: A guide for health departments

and infection control personnel. Atlanta, GA 2006. Available at: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_visavrsa_prevention.html. Accessed on: 12.10.2010.

38- Walsh TR, Bolmstrom A, Qwarnstrom A et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2001;39:2439-44.

39- Sievert DM, Boulton ML, Stoltman G et al. *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:565-7.

40- Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2137-45.

41- Leclercq R, Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1273-6.

42- Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin, flucloxacillin, or vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1662-7.

43- Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis* 2004;39:1010-5.

44- Topcu A. W, Soyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2:2065-2077 s.2009.

45- Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751-62.

- 46- Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF et al. Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a “culture rule”. *Clin Infect Dis* 2004;39:806–11.
- 47- VandenBergh MF, Yzerman EP, van Belkum A, Boelens HA, Sijmons M, Verbrugh HA. Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state. *J Clin Microbiol* 1999;37:3133–40.
- 48- Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 1995;171:216-9.
- 49- Wertheim HF, van Kleef M, Vos MC, Ott A, Verbrugh HA, Fokkens W. Nose picking and nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:863-7.
- 50- Solberg CO. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand J Infect Dis* 2000;32:587–95.
- 51- Melles DC. Natural Population Dynamics and Carriage of *Staphylococcus aureus* (PhD thesis). Rotterdam: Erasmus University, 2008.
- 52- Wagenvoort JH, De Brauwier EI, Sijstermans ML, Toenbreker HM. Risk of re-introduction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* into the hospital by intrafamilial spread from and to healthcare workers. *J Hosp Infect* 2005;59:67–8.
- 53- Harrison LM, Morris JA, Telford DR et al. The nasopharyngeal bacterial flora in infancy: effects of age, gender, season, viral upper respiratory tract infection and sleeping position. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;25:19-28.
- 54- Sanford, MD. , Widmer, AF. , Bale, MJ., Jones, RN., Wenzel, RP.: Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant

Staphylococcus aureus. Clin Infect Diseases 1994;19:1123-8.

55- Noble WC, Williams RE, Jevons MP, Shooter RA. Some aspects of nasal carriage of staphylococci. J Clin Pathol 1964;17:79–83.

56-Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. J Infect Chemother 2010;16:225-54.

57- Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. Clin Infect Dis 2003;37:933-8.

58- Kampf G. The value of using chlorhexidine soap in a controlled trial to eradicate MRSA in colonized patients. J Hosp Infect 2004;58:86-7.

59-Kampf G, Jarosch R, Ruden H. Limited effectiveness of chlorhexidine based hand disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). J Hosp Infect 1998;38:297-303.

60-Miller MA. Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;7:811-3.

61- Fritz SA, Camins BC, Eisenstein KA et al. Effectiveness of measures to eradicate *Staphylococcus aureus* carriage in patients with community- associated skin and soft-tissue infections: a randomized trial. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:872-80.

62-Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-Coa reductase. Science 2001;292:1160-4

- 63-Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of a new HMG Coa reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996;275:128-33
- 64- Jones P, Kanofek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7
- 65-Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS: An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008,13:157-174.
- 66-Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006,295:1556-1565.
- 67-Furberg CD: Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999,99:185-188.
- 68- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008,359:2195-2207.
- 69-Viasus D, Garcia-Vidal C, Gudiol F, Carratala J: Statins for community-acquired pneumonia: current state of the science. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010,29:143-152.
- 70-Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA: Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006,367:413-418.

71-Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, Friger M, Zeller L, Danon A: Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004,110:880-885

72-Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL: The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001,33:1352-1357.

73-Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP, Pedersen L, Sorensen HT, Schonheyder HC, Lervang HH: Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006,34:1080-1086.

74-Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G: Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006,32:75-79.

75- Springer, T.A. , *Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm*. *Cell*, 1994.76(2):p.301-14.

76- Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Baris Yayınları Fakulteler Kitabevi, İzmir, 495-506 s.2004.

77- Horn MP, Knecht SM, Rushing FL, Birdsong J, Siddall CP, Johnson CM, Abraham TN, Brown A, Volk CB, Gammon K, Bishop DL, McKillip JL, McDowell SA
Simvastatin inhibits Staphylococcus aureus host cell invasion through modulation of isoprenoid intermediates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Jul;326(1):135-43

78- Ajrouche R, Al-Hajje A, El-Helou N, Awada S, Rachidi S, Zein S, Salameh P. Statins decrease mortality in Lebanese patients with sepsis: A multicenter study. *Pharmacy Practice* 2013 Apr-Jun;11(2):102-108.

79- Shmeylan A Al Harbi; Hani M Tamim; Yaseen M Arabi. Association Between Statin Therapy and Outcomes in Critically Ill Patients: A Nested Cohort Study. *BMC Clin Pharmacol*. 2011;11(12):1-7.

80-López-Cortés LE, Gálvez-Acebal J, Del Toro MD, Velasco C, de Cueto M, Caballero FJ, Muniain MA, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Effect of statin therapy in the outcome of bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus*: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013 Dec 23;8(12):e82958.

81-Wan YD, Sun TW, Kan QC, Guan FX, Zhang SG. Effect of statin therapy on mortality from infection and sepsis: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Crit Care*. 2014 Apr 11;18(2):R71.

82- Boyd AR, Hinojosa CA, Rodriguez PJ, Orihuela CJ. Impact of oral simvastatin therapy on acute lung injury in mice during pneumococcal pneumonia. *BMC Microbiol*. 2012 May 15;12:73.

83- Bergman P, Linde C, Pütsep K, Pohanka A, Normark S, Henriques-Normark B, Andersson J, Björkhem-Bergman L. Studies on the antibacterial effects of statins-*in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*. 2011;6(8):e24394.

84- Jerwood S 1 , Cohen J . Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Feb;61(2):362-4.

85-Mehraj J, Akmatov MK, Strömpl J, Gatzemeier A, Layer F, Werner G, Pieper DH, Medina E, Witte W, Pessler F, Krause G. Methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a random sample of non-hospitalized adult population in northern Germany. *PLoS One*. 2014 Sep 24;9(9):e107937.

86-Egyir B, Guardabassi L, Esson J, Nielsen SS, Newman MJ, Addo KK, Larsen AR. Insights into nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in an urban and a rural community in Ghana. *PLoS One*. 2014 Apr 23;9(4):e96119.

87-Pires FV, da Cunha Mde L, Abraão LM, Martins PY, Camargo CH, Fortaleza CM. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in Botucatu, Brazil: a population-based survey. *PLoS One*. 2014 Mar 24;9(3):e92537.

88-Celik G, Gülcan A, Dikici N, Gülcan E. Prevalence of nasal *Staphylococcus aureus* carriage in the patients undergoing hemodialysis and evaluation of risk factors and laboratory parameters. *Ren Fail*. 2011;33(5):494-8.

89-Ozgüven A, Tünger O, Cetin CB, Dinç G. Investigation of nasal carriage of community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in primary and high school students *Mikrobiyol Bul*. 2008 Oct;42(4):661-7.

90- Rosenberg, J.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the community: who's watching?. *Lancet* 1995;346:132-3.

91-Karabay O, Arinc H, Gunduz H, Tamer A, Ozhan H, Uyan C. A new effect of acetylsalicylic acid? Significantly lower prevalence of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients receiving orally administered acetylsalicylic acid. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Mar;27(3):318-9.

