



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM  
DALI



**KEDİ VE KÖPEK KÖKENLİ STAFİLOKOK TÜRLERİNDE  
BETA-LAKTAM DİRENCİNİN FENOTİPİK VE GENOTİPİK  
KARAKTERİZASYONU**

**HAVVA KURNAZ**

**(DOKTORA TEZİ)**

**BURSA-2022**

HAVVA KURNAZ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2022



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KEDİ VE KÖPEK KÖKENLİ STAFİLOKOK TÜRLERİNDE  
BETA-LAKTAM DİRENCİNİN FENOTİPİK VE GENOTİPİK  
KARAKTERİZASYONU**

**Havva KURNAZ**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Prof. Dr. Aysin ŞEN**

**DDP (V) 2020/9-BAP**

**BURSA-2022**

**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Doktora tezi olarak sunduğum “Kedi ve Köpek Kökenli Stafilokok Türlerinde Beta-Laktam Direncinin Fenotipik ve Genotipik Karakterizasyonu” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden olduğunu belirtir ve beyan ederim.

Havva KURNAZ  
10.01.2022

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

12/02/2022

**Adı Soyadı:** Havva Kurnaz

**Anabilim Dalı:** Veteriner Mikrobiyoloji A.D.

**Tez Konusu:** Kedi ve Köpek Kökenli Stafilokok Türlerinde Beta-Laktam Direncinin Fenotipik ve Genotipik Karakterizasyonu

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Prof. Dr. Ayşin Şen

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	
İÇ KAPAK	
ETİK BEYANI .....	II
KABUL ONAY .....	III
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
TÜRKÇE ÖZET .....	VII
İNGİLİZCE ÖZET .....	VIII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Sınıflandırma ve Genel Özellikler .....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Klinik Önem .....	8
2.3. Antimikrobiyal Direnç .....	14
2.4. Laboratuvar Tanısı .....	22
2.5. Tedavi ve Koruma-Kontrol .....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	33
3.1. Gereç .....	33
3.1.1. Etik Kurul İzin Belgesi .....	33
3.1.2. Örnekler .....	33
3.1.3. Bakteriyolojik Analizlerde Kullanılan Besiyerleri, Test Malzemeleri, Alet ve Ekipmanlar .....	35
3.1.3.1. Besiyerleri .....	35
3.1.3.2. Test Malzemeleri .....	35
3.1.3.3. Alet ve Ekipmanlar .....	36
3.1.4. Moleküler Analizlerde Kullanılan Test Malzemeleri, Alet ve Ekipmanlar .....	36
3.1.4.1. Test Malzemeleri .....	36
3.1.4.2. Alet ve Ekipmanlar .....	37
3.2. Yöntem .....	38
3.2.1. Örneklerin Toplanması .....	38
3.2.2. Bakteriyolojik Analizler .....	38
3.2.2.1. İzolasyon .....	38
3.2.2.2. İdentifikasyon ve Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri .....	39
3.2.2.3. MALDI TOF MS Analizi .....	41
3.2.2.3.1. Protein Ekstraksiyonu .....	41
3.2.2.3.2. Analizin Gerçekleştirilmesi .....	42
3.2.3. Moleküler Analizler .....	42
3.2.3.1. DNA Ekstraksiyonu .....	42
3.2.3.2. Multiplex PCR Protokolü .....	43
3.2.3.3. Agaroz Jel Elekteroforez .....	43
3.2.4. Kirby Bauer Disk Difüzyon Testi .....	43
3.2.5. İstatistiksel Analiz .....	44
4. BULGULAR .....	45
4.1. Bakteriyolojik Analiz Sonuçları .....	45
4.1.1. İzolasyon Sonuçları .....	45
4.1.1.1. Kedilerde <i>Staphylococcus</i> spp. Prevalansı .....	45
4.1.1.2. Köpeklerde <i>Staphylococcus</i> spp. Prevalansı .....	45

4.1.1.3. Hasta Kedi ve Köpeklerde Örnek Dağılımına göre <i>Staphylococcus</i> spp. Prevalansı .....	46
4.1.1.4. İncelenen Örneklerin Hayvan Türü, Örnek Grubu, Irk, Yaş ve Cinsiyet Bilgilerine göre <i>Staphylococcus</i> spp. İzolasyon Oranları ve İstatistik Analiz Sonuçları .....	47
4.1.2. İdentifikasyon Sonuçları.....	48
4.1.2.1. MALDI-TOF MS Analiz Sonuçları.....	48
4.1.2.2. Kedilerde Stafilokok Türlerinin Prevalansı .....	49
4.1.2.3. Köpeklerde Stafilokok Türlerinin Prevalansı .....	49
4.1.2.4. Hasta Kedi ve Köpeklerde Stafilokok Türlerinin Örneklerle göre Dağılımı .....	50
4.1.2.5. Kedi ve Köpeklerde Koagülaz Pozitif <i>Staphylococcus</i> spp. ve Koagülaz Negatif <i>Staphylococcus</i> spp. Türlerinin Dağılımı.....	51
4.1.2.6. Kedilerde Çoklu İzolatlara ait Bilgiler.....	53
4.1.2.7. Köpeklerde Çoklu İzolatlara ait Bilgiler.....	53
4.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Sonuçları.....	54
4.2.1. Beta-laktam Grubu Antimikrobiyallere Duyarlılık Test Sonuçları.....	54
4.2.2. Diğer Grup Antimikrobiyallere Duyarlılık Test Sonuçları .....	57
4.2.3. Çoklu Antimikrobiyal Direnç (MDR) Sonuçları.....	61
4.3. PCR Analiz sonuçları .....	61
4.4. Beta-laktam Direncinin Fenotipik ve Genotipik Değerlendirilmesi.....	66
4.5. Kirby Bauer Disk Difüzyon Testi.....	67
4.6. BORSA suşlarının ETEST ile Değerlendirilmesi.....	68
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	69
6. KAYNAKLAR .....	87
7. SİMGE ve KISALTMALAR .....	113
8. EKLER.....	115
9. TEŞEKKÜR .....	117
10. ÖZGEÇMİŞ.....	118

## TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada sağlıklı kedi ve köpeklerde *Staphylococcus* spp. taşıyıcılığı ile hasta kedi ve köpeklerde *Staphylococcus* spp. kaynaklı enfeksiyon prevalansının belirlenmesi hedeflendi. Ayrıca *Staphylococcus* spp.'de beta-laktam grubu antimikrobiyallere direnç profilinin fenotipik ve genotipik yöntemler ile araştırılması amaçlandı. Bu amaçla sağlıklı hayvanlardan (165 kedi ve 85 köpek) sırası ile burun, ağız, kasık ve perineal bölgeden olacak şekilde tek svab örneği, hasta hayvanlardan (56 kedi ve 95 köpek) ise hastalıkla ilişkili bölgelerden (kulak, göz, deri, ağız, burun ve yara) alınan svab örnekleri incelendi. Tüm svablar ön zenginleştirme için %6,5 sodyum klorid içeren Mueller Hinton Broth'a (MHB + %6,5 NaCl) inoküle edildi, sonrasında selektif besiyeri olarak Egg Yolk Tellurite içeren Baird Parker (BP) agar izolasyonda kullanıldı. BD Phoenix 100 otomatize cihazı kullanılarak izolatların identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık testleri yapıldı. *Staphylococcus intermedius* Grup (SIG) olarak belirlenen türlerin ayrımı MALDI-TOF MS ile gerçekleştirildi. Tüm *Staphylococcus* spp. *blaZ*, *mecA* ve *mecC* genleri yönünden multiplex PCR ile analiz edildi. Sağlıklı kedilerin %53,9 ve sağlıklı köpeklerin %78,8 oranında *Staphylococcus* spp. taşıyıcılığı bulunurken, *Staphylococcus* spp. prevalansı hasta kedi ve köpeklerde sırasıyla %83,9 ve %60 idi. Kedilerde izole edilen en yaygın türler *S. felis*, *S. epidermidis* ve *S. aureus* iken, köpeklerde *S. pseudintermedius* idi. İzole edilen *Staphylococcus* spp.'de beta-laktamaz aktivitesi fenotipik yöntemler (penisilin direnci ve nitrosefin test sonucu) ile %53,8 ve genotipik yöntemler (*blaZ*) ile %50,4 bulundu. Metisilin direnci fenotipik yöntemler (sefoksitin ve/veya oksasilin direnci) ile %15,8 genotipik yöntemler (*mecA*) ile %13,5 bulundu. İzolatlarda *mecC* geni tespit edilmedi. Metisilin dirençli *Staphylococcus* spp.'nin (MRS) dağılımı *S. pseudintermedius* (n:18), *S. epidermidis* (n:8), *S. aureus* (n:4), *S. hominis* (n:2), *S. cohnii* subsp. *cohnii* (n:1), *S. haemolyticus* (n:1) ve *S. capitis* (n:1) olarak saptandı. Kedi ve köpeklerde *Staphylococcus* spp.'nin güncel prevalansının ve beta-laktam grubu antimikrobiyallere güncel direnç profilinin bilinmesi, hem laboratuvarlarda tanısal yaklaşımlara hem de klinisyen hekimlerin bilinçli terapötik yaklaşımlarına fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Beta-laktam direnci, *Staphylococcus* spp., *mecA*, *mecC*, Kedi, Köpek, MRS

## İNGİLİZCE ÖZET

### PHENOTYPIC AND GENOTYPIC CHARACTERIZATION OF BETA-LACTAM RESISTANCE IN *STAPHYLOCOCCUS* SPP. ISOLATED FROM CATS AND DOGS

In this study, it was aimed to determine the prevalence of *Staphylococcus* spp. carriage in healthy cats and dogs and the prevalence of *Staphylococcus* spp.-induced infection in sick cats and dogs. It was also intended to investigate their resistance profile of beta-lactam group of antimicrobials in *Staphylococcus* spp. isolates with phenotypic and genotypic methods. For this purpose, a single swab sample has taken from the nose, mouth, groin and perineal regions, respectively, from healthy animals (n:165 cats and n:85 dogs). Sample collection was applied to sick animals (n:56 cats and n:95 dogs) from disease-related regions (ear, eye, skin, mouth, nose and wound). All swabs were inoculated in to Mueller Hinton Broth (MHB + 6.5% NaCl) containing 6.5% sodium chloride for pre-enrichment, this followed by Baird Parker (BP) agar containing Egg Yolk Tellurite as a selective medium for the isolation. BD Phoenix 100 Automatic Identification System, was used for the identification and the detection of antimicrobial susceptibility of the isolates. Species differentiation of isolates identified as a *Staphylococcus intermedius* Group (SIG) were analysed with MALDI-TOF MS. All *Staphylococcus* spp., isolates were analyzed by multiplex PCR for *blaZ*, *mecA* and *mecC* genes. The results showed that 53,9% of healthy cats and 78,8% of healthy dogs were carrying *Staphylococcus* spp. however the prevalence of *Staphylococcus* spp. was 83,9% and 60% in sick cats and dogs respectively. The most common *Staphylococcus* species in cats were *S. felis*, *S. epidermidis* and *S. aureus*, while *S. pseudintermedius* was predominant in dogs. Beta-lactamase activity was found to be 53,8% by phenotypical methods (penicillin resistance and nitrocefin test results) and 50,4% by genotypic methods (*blaZ*) in all *Staphylococcus* spp. isolates examined. Methicillin resistance was found to be 15,8% with phenotypic methods (cefoxitin and/or oxacillin resistance) and 13,5% with genotypic methods (*mecA*). The *mecC* gene was not detected in any isolate. The distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus* species (MRS) was determined as *S. pseudintermedius* (n:18), *S. epidermidis* (n:8), *S. aureus* (n:4), *S. hominis* (n:2), *S. cohnii subsp. cohnii* (n:1), *S. haemolyticus* (n:1) and *S. capitis* (n:1). Knowing the current prevalence of *Staphylococcus* spp. in cats and dogs and their resistance profile to beta-lactam group of antimicrobials may help both diagnostic approaches in laboratories and conscious therapeutic to clinicians.

**Key Words:** Beta-lactam resistance, *Staphylococcus* spp., *mecA*, *mecC*, Cat, Dog, MRS



## 1. GİRİŞ

Stafilokoklar kediler, köpekler, diğer memeliler ve kuşlarda deri, mukoz membranlar, sindirim ve solunum yollarının normal bakteriyel florasının bir bölümünü oluşturmaktadırlar ve oportunistik karakter taşımaktadırlar. Direkt ve indirekt temas yoluyla hayvanlar arasında ve hayvanlar ile insanlar arasında kolay bir şekilde yayılmaktadırlar. *S. intermedius* ilk kez 1976'da *S. pseudintermedius* ise 2005 yılında yeni bir stafilokok türü olan tanımlanmıştır. Daha önce fenotipik yöntemler ile *S. intermedius* olarak tanımlanan izolatlar daha sonra moleküler tekniklere dayalı olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bunu takiben izolatlar *Staphylococcus intermedius* Grubu (SIG) adı altında *S. intermedius*, *S. pseudintermedius*, *S. delphini* grup A ve grup B olmak üzere 4 türe ayrılmıştır. SIG üyelerinin fenotipik tanımlanması güncel bilgiler ışığında yeterli görülmemektedir. SIG üyelerinin tanımlanmasında spesifik gen bölgelerinin saptanmasına yönelik PCR teknikleri, RFLP, PFGE ve sekanslama kullanılan moleküler yöntemlerdir. Ancak bu yöntemler maliyetli, zaman alıcı ve uygulanmaları zordur. MALDI-TOF MS ise kullanım kolaylığı, küçük numune miktarı ile çalışılabilmesi nedeniyle mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanılan hızlı ve güvenilir yöntemdir. Vücudun çeşitli kısımlarında çok çeşitli enfeksiyonlara sebep olan Stafilokoklar, geçmişten günümüze antibiyotiklere büyük oranda direnç geliştirmeleri ve zoonotik karakterleri nedeni ile önem kazanmışlardır. Antibiyotik direnç yönünden değerlendirildiğinde Stafilokok enfeksiyonları tedavisinde sıklıkla kullanımı tercih edilen beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişen direnç ile birlikte çoklu antibiyotik direnç gelişimi de dikkat çekicidir. Günümüzde metisilin üretilmemesine karşı beta-laktam antibiyotiklere dirençli Stafilokoklar için Metisilin Dirençli Stafilokoklar (Methicillin Resistant *Staphylococcus* spp. 'MRS') terimi kullanılmaktadır. Stafilokoklarda beta-laktamaz enzim üretimi ve alternatif penisilin bağlayan protein (PBP) olan PBP-2a (metisilin direnci) ile beta-laktam grubu antimikrobiyallere direnç gelişmektedir. Beta-laktamaz enzim üretimi *blaZ* geni, metisilin direnci ise *mecA* ve *mecC* genleri tarafından kodlanmaktadır. Moleküler

yöntemler dirençten sorumlu genlerin varlığını ortaya konulmasında gold standart metot olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde insanlar ile hayvanların artan ilişkisi ile birlikte zoonotik karakter taşıyan ve antibiyotiklere dirençli Stafilocokların pet hayvanlarındaki prevalanslarının saptanması ve etkili terapotik yaklaşım için antibiyotiklere dirençlilik durumlarının belirlenmesi önemlidir. Kedi ve köpekler ile ilgili yapılan araştırmalarda özellikle *S. aureus* ve diğer koagölaz pozitif *Staphylococcus* spp. (KPS) üzerinde durulmakta, koagölaz negatif *Staphylococcus* spp. (KNS) genellikle tür düzeyinde tanımlanmamaktadır. Direncin değerlendirildiği çalışmalarda ise metisilin direnci üzerinde durulmakta ve çoğunlukla araştırmalarda *mecA* geni incelenmektedir.

Bu çalışmada, Stafilocokların gerek sağlıklı kedi ve köpeklerde taşıyıcılık durumlarının gerekse hasta kedi ve köpeklerdeki Stafilocok kaynaklı enfeksiyon durumlarının saptanması ve doğru terapotik yaklaşım için beta-laktam grubu antimikrobiyallere güncel dirençlilik durumlarının fenotipik ve genotipik yöntemler ile belirlenmesi ve bu grup antimikrobiyallere dirençte rol alan her iki mekanizma yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sınıflandırma ve Genel Özellikler

Stafilokokların çok erken tarihlerde keşfedilmesi taksonomik açıdan diğer cinsler ile kıyaslandığında yeniden sınıflandırma ve türlerin yeniden adlandırılmasına neden olmuştur. *Staphylococcus* cinsi önceleri *Micrococcus*, *Stomatococcus* ve *Planococcus* cinsleri ile birlikte Micrococcoceae ailesi içerisinde yer almıştır. Stafilokoklar 1900'lerin başlarında, hastalıklı dokularla ilişkili *Aurococcus aureus*'un dahil olduğu *Aurococcus* cinsi ve *S. epidermidis*'in ilk olarak *Albococcus epidermidis* olarak taksonomik sınıflandırmaya girdiği *Albococcus* cinsi olmak üzere geçici iki cinse bölünmüştür (Winslow, & Winslow, 1908). Von Darányi tarafından 1925'te *Staphylococcus* cinsi Koagülaz Pozitif Stafilokok (KPS) (başlangıçta "*Staphylococcus aureus* Grubu" olarak adlandırılan) ve Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) olmak üzere iki gruba ayrıldığı tanımlanmıştır. Fairbrother (1940), Stafilokok türleri için ana ayırt edici ilke olarak koagülaz üretimi olduğunu öne sürmüştür ancak patojenik olmayan KNS için *S. epidermidis* grup yerine *S. saprophyticus* grup tanımını ve KPS için *S. pyogenes* tanımını kullanmıştır. Daha sonra KNS grup novobiosine duyarlı veya dirençli olma durumuna göre, novobiosine duyarlı *S. epidermidis* grubu ve novobiosine dirençli *S. saprophyticus* grubu olarak alt türe ayrılmıştır (Mitchel & Baird-Parker, 1967).

Gelişen moleküler analizler ışığında ve filogenetik ve kemotaksonomik veriler değerlendirilerek günümüz taksonomik verileri elde edilmiştir. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology kitabı 2004 yılında güncellenmiş ve *Staphylococcus* cinsi yeniden sınıflandırılarak Staphylococcaceae olarak isimlendirilen yeni bir aile içerisinde tanımlanmıştır (Garrity, Bell, & Lilburn, 2004). Staphylococcaceae ailesi içerisinde *Staphylococcus* cinsi dışında *Jeotgalicoccus*, *Macrococcus*, *Salinicoccus* ve *Gemella* cinsleri bulunmaktadır (Ludwig, Schleifer, & Whitman, 2009). *Staphylococcus* cinsinde şimdiye kadar 45 Stafilokok türü ve 21 alt tür tanımlanmıştır (Becker, Skov & Von Eiff, 2015). Önceleri Koagülaz pozitif türler özellikle *S. aureus*

patojenik kabul edilmiş ve koagülaz negatif türler patojen olmayan türler olarak tanımlanmıştır. Koagülaz Negatif Stafilokokların da patojenik potansiyeli olduğu 1980'lerin sonunda kabul edilmiştir. Günümüzde KNS türlerinden olan *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus* önemli nozokomiyal patojenleri temsil etmektedir. *S. intermedius* ilk kez 1976'da bildirilmiş (Hajek, 1976), 2005 yılında ise yeni bir stafilokok türü olan *S. pseudintermedius* Devriese ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Daha önce fenotipik özelliklerle *S. intermedius* olarak tanımlanan izolatlar daha sonra moleküler tekniklere dayalı olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bunu takiben izolatlar *Staphylococcus intermedius* Grubu (SIG) adı altında *S. intermedius*, *S. pseudintermedius*, *S. delphini* grup A ve grup B olmak üzere 4 türe ayrılmıştır (Sasaki ve ark., 2007a). Bu gruplandırma ile *S. pseudintermedius*'un *S. intermedius* ile aynı tür olmadığı, SIG'un bir türü olduğunu netleştirilmiştir. Bu tarihten sonraki makalelerde daha önce *S. intermedius* olarak tanımlanan şuşlar *S. (pseud)intermedius* olarak ifade edilmiştir. Bu tez çalışmasında benzer olarak aynı ifade kullanılmıştır. *S. felis* fenotipik olarak *S. simulans* ile benzer özelliklere sahiptir. Ancak *S. simulans* ile DNA-DNA homolojisinin % 10'dan daha düşük olması nedeni ile *S. felis*'in yeni bir tür olduğu ilk kez 1989 yılında rapor edilmiştir (Igimi, Kawamura, Takahashi, & Mitsuoka, 1989).

Lamers ve ark. (2012) tarafından Stafilokokların fenotipik özelliklerine göre; Auricularis, Hyicus-Intermedius, Epidermidis-Aureus, Saprofitik, Simulans ve Sciuri tür grupları olmak üzere altı tür grubuna ve 16S rRNA geni ve üç adet protein kodlayan genlerinin (*dnaJ*, *rpoB* ve *tuf*) filogenetik analiz verilerine dayanarak türlerin 15 küme (cluster) grubuna ayrıldığı rafine bir sınıflandırma önerilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre;

1. Auricularis Tür Grubu: Tür grubu ile aynı adı taşıyan tek bir küme grubu içerir. *S. auricularis* bu küme grubunun tek üyesidir.
2. Hyicus-Intermedius Tür Grubu: Muscae, Hyicus ve İntermedius olmas üzere 3 küme grubunu içerir.
  - a. Muscae küme grubu; *S. muscae*, *S. microti*, *S. rostri*
  - b. Hyicus küme grubu; *S. hyicus*, *S. agnetis*, *S. chromogenes*, *S. felis*
  - c. İntermedius küme grubu; *S. intermedius*, *S. delphini*, *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi* subsp. *schleiferi*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans*

3. Epidermidis-Aureus Tür Grubu: Aureus, Epidermidis, Warneri, Haemolyticus, Lugdunensis olmak üzere 5 küme grubunu içerir.
  - a. Aureus küme grubu; *S. aureus* subsp. *aureus*, *S. aureus* subsp. *anaerobius*
  - b. Epidermidis küme grubu; *S. epidermidis*, *S. capitis* subsp. *capitis*, *S. capitis* subsp. *urealyticus*, *S. caprae*, *S. saccharolyticus*
  - c. Warneri küme grubu; *S. warneri*, *S. pasteurii*
  - d. Haemolyticus küme grubu; *S. haemolyticus*, *S. devriesei*, *S. hominis* subsp. *hominis*, *S. hominis* subsp. *novobiosepticus*, *S. jettensis*, *S. petrasii* subsp. *croceilyticus*, *S. petrasii* subsp. *petrasii*
  - e. Lugdunensis küme grubu; *S. lugdunensis*
4. Saprophyticus Tür Grubu: Pettenkoferi-Massiliensis, Saprophyticus, Cohnii-Nepalensis, Arlettae-Kloosi olmak üzere 4 küme grubunu içerir.
  - a. Pettenkoferi-Massiliensis küme grubu; *S. pettenkoferi*, *S. massiliensis*
  - b. Saprophyticus küme grubu; *S. saprophyticus* subsp. *saprophyticus*, *S. saprophyticus* subsp. *bovis*, *S. equorum* subsp. *equorum*, *S. equorum* subsp. *linens*, *S. gallinarum*, *S. saccinus* subsp. *saccinus*, *S. saccinus* subsp. *casei*, *S. xylosus*
  - c. Cohnii-Nepalensis küme grubu; *S. cohnii* subsp. *cohnii*, *S. cohnii* subsp. *urealyticus*, *S. nepalensis*
  - d. Arlettae-Kloosi küme grubu; *S. arlettae*, *S. kloosi*
5. Simulans Tür Grubu: Simulans-Carnosus olmak üzere tek küme grubu içerir.
  - a. Simulans-Carnosus küme grubu; *S. simulans*, *S. carnosus* subsp. *carnosus*, *S. carnosus* subsp. *utilis*, *S. codimenti*, *S. piscifermentans*
6. Sciuri Tür Grubu: Tür grubu ile aynı adı taşıyan tek bir küme grubu içerir.
  - a. Sciuri küme grubu; *S. sicuri* subsp. *sciuri*, *S. sicuri* subsp. *carneticus*, *S. sicuri* subsp. *rodentium*, *S. fleurettii*, *S. lentus*, *S. stepanovicii*, *S. vitulinus*

*Staphylococcus* türlerinden 38 adedi KNS türüdür ve diğer bir tür olan *S. schleiferi* ise hem KNS hem de KPS olmak üzere iki alt türe ayrılmıştır. Bunlar sırasıyla; *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* ve *S. schleiferi* subsp. *coagulans* 'tır (Becker, Heilmann, & Peters, 2014). Günümüzde bu türler *S. schleiferi* ve *S. coagulans* olarak da ifade edilmektedirler. KPS ve KNS grup türleri Tablo 1' de listelenmiştir.

Tablo 1. KPS ve KNS grup türleri ve alt türleri

KPS		KNS
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	<i>S. arlettae</i>	<i>S. lugdunensis</i>
<i>S. aureus</i> subsp. <i>anaerobius</i>	<i>S. auricularis</i>	<i>S. massiliensis</i>
<i>S. agnetis</i>	<i>S. capitis</i> subsp. <i>capitis</i>	<i>S. microti</i>
<i>S. intermedius</i> ,	<i>S. capitis</i> subsp. <i>urealyticus</i>	<i>S. muscae</i>
<i>S. pseudintermedius</i> ,	<i>S. caprae</i>	<i>S. nepalensis</i>
<i>S. delphini</i> ,	<i>S. carnosus</i> subsp. <i>carnosus</i>	<i>S. pasteurii</i>
<i>S. lutrae</i> ,	<i>S. carnosus</i> subsp. <i>utilis</i>	<i>S. pettenkoferi</i>
<i>S. schleiferi</i> subsp. <i>coagulans</i> ,	<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	<i>S. piscifermentans</i>
<i>S. hyicus</i>	<i>S. cohnii</i> subsp. <i>urealyticus</i>	<i>S. rostri</i>
<i>S. argenteus</i> ,	<i>S. chromogenes</i>	<i>S. saccharolyticus</i>
<i>S. schweitzeri</i>	<i>S. condimenti</i>	<i>S. saprophyticus</i> subsp. <i>bovisd</i>
	<i>S. devriesei</i>	<i>S. saprophyticus</i> subsp. <i>saprophyticus</i>
	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. schleiferi</i> subsp. <i>schleiferi</i>
	<i>S. equorum</i> subsp. <i>equorum</i>	<i>S. sciuri</i> subsp. <i>carnaticus</i>
	<i>S. equorum</i> subsp. <i>linens</i>	<i>S. sciuri</i> subsp. <i>rodentium</i>
	<i>S. felis</i>	<i>S. sciuri</i> subsp. <i>sciuri</i>
	<i>S. fleurettii</i>	<i>S. simiae</i>
	<i>S. gallinarum</i>	<i>S. simulans</i>
	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. stepanovicii</i>
	<i>S. hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	<i>S. vitulinus</i>
	<i>S. hominis</i> subsp. <i>novobiosepticusn</i>	<i>S. warneri</i>
	<i>S. kloosii</i>	<i>S. xylosus</i>
	<i>S. lentus</i>	

Stafilokoklar Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, çapları 0,5 - 1,5 µm arasında değişen küresel şekilli bakterilerdir. Tek, çift, dördlü, kısa zincirler ve karakteristik birden fazla düzlemde bölünme özelliklerinden dolayı üzüm salkımı şeklinde gözlenebilirler. Stafilokoklar fakültatif anaeroblardır, *S. saccharolyticus* ve *S. aureus* subsp. *anaerobius* türleri ise anaerob özelliktedir (Becker ve ark., 2015). Stafilokoklar genellikle katalaz pozitifdir, nadiren de olsa katalaz negatif suşlar rapor edilmiştir (Över, Tüç, & Söyletir, 2000). *S. fleurettii*, *S. lentus*, *S. sciuri* ve *S. vitulinus* hariç, stafilokok türlerinin çoğu modifiye oksidaz testinde, oksidaz negatiftir (Lamers ve ark., 2012). Stafilokoklar, % 10 NaCl varlığında 18°C ile 40°C arasında değişen bir sıcaklıkta üreyebilirler. Respiratorik ve fermentatif bir metabolizmaya sahiptirler. *Staphylococcus* cinsinin üyeleri kromozomal DNA'larında % 30 - 39 mol oranında G+C içerirler. Stafilokoklar 6,5 °C ile 45 °C arasında değişen sıcaklıklarda ve 4,2 ile 9,3 değişen pH değerleri gibi geniş kapsamlı çevresel koşullara direnç gösterebilen bakterilerdir. Stafilokoklar canlı hücreler için oldukça toksik olan kadmiyum, cıva, arsenat gibi çeşitli organik ve inorganik iyonlara karşı plazmitleri sayesinde direnç

geliştirmişlerdir (Jensen, & Lyon, 2009). İnsan kaynaklı Stafilocok suşlarında kuaterner amonyum bileşiklerini içeren dezenfektanlara ve antiseptiklere karşı gelişen direnç yaygındır (Langsrud, Sidhu, Heir, & Holck, 2003). Stafilocoklar çeşitli virülans faktörlerine sahiptirler. Bu faktörler arasında yer alan kapsüler polisakkarit *S. aureus*'ta bulunmaktadır ve serolojik olarak 11 farklı tipi (CP 1-CP11) tanımlanmıştır (Khandke, Nonoyama, Hodge, & Nema 2012). Kapsüler polisakaritler, kompleman ve antikor aracılı opsonizasyonu bozarak ve fagositozu inhibe ederek virülansta rol oynamaktadır (Gillaspy, Lee, Sau, Cheung, & Smeltzer 1998). Stafilocokal protein A ve clumping (kümeleşme) faktör yüzey ile ilişkili protein yapılarıdır. Stafilocokal protein A, dolaşımdaki IgG'ye bağlanan, kompleman sisteminin opsonizasyonunu önleyen ve mikroorganizmayı fagositozisten koruyan bir hücre duvarı yapısıdır (Van Kessel, Bestebroer, & Strijp, 2014). Clumping faktör (Clf) proteini Clf A ve Clf B iki adettir ve fibrinojene bağlanarak *S. aureus* 'un kümelenmesine neden olmaktadır (Ni Eidhin ve ark 1998). Clf A, trombosit aktivasyonunda sorumludur (Loughman ve ark. 2005). Stafilocokların ekstraselüller toksinleri arasında hemolizinler, enterotoksinler, Panton Valentine löykosin (PVL), toksik şok sendrom toksini (TSST) ve eksfoliyatif toksin bulunmaktadır. Hemolizinleri alfa, beta, gama ve delta toksinleridir. Bu toksinlerin üretimi suşlara göre farklılık göstermektedir. *S. aureus*'un 23 farklı enterotoksin bulundurduğu tanımlanmıştır (Wilson ve ark., 2011). Stafilocokal enterotoksinler (SE) ve stafilocokal enterotoksin benzeri (SEI) proteinler, orijinal olarak *S. aureus*'ta tanımlanmış olan bir süperantijenler ailesinde bulunmaktadırlar (Hummerjohann, Naskova, Baumgartner, & Graber, 2014; Podkowik, Park, Seo, Bystroń, & Bania, 2013). Güçlü bir stafilocokal ekzotoksin olan PVL insanda polimorf-nükleer hücrelerin plazma zarına etki etmektedir (Kaneko, & Kamio, 2004). TSST bir süperantijendir ve konakta güçlü immun yanıtı sebep olarak virülansta rol oynamaktadır (Kotb ve ark., 2002; Norrby-Teglund ve ark., 2000). Stafilocokal eksfoliyatif toksinleri, kimyasal yapı olarak serin proteazlardır ve derideki dezmozomal proteinleri hidrolize eder (Bukowski, Wladyka, & Dubin, 2010). Stafilocokların ekstraselüller enzimleri koagülaz, stafilokinaz, nükleaz ve proteazlardır. Koagülaz protrombine bağlanarak aktivasyona neden olmakta ve böylece fibrinojeni fibrine dönüştürmektedir. Bu da plazma veya kanın pıhtılaşmasını teşvik etmektedir (McAdow, Missiakas, & Schneewind, 2012). Stafilokinaz, fibrin pıhtılarının

parçalanması için plazminojeni uyaran ve ardından bakteri yayılımı sağlayan hücre dışı bir enzimdir (Christner, & Boyle, 1996; Mølkanen, Tyynela, Helin, Kalkkinen, & Kuusela, 2002). Stafilokokal nükleaz DNA ve RNA substratlarını yok eden endo- ve ekso-nükleaz olmak üzere iki tiptir (Heins, Suriano, Taniuchi, & Anfinsen, 1967). Serin proteazlar, metalloproteazlar ve sistein proteazlar olmak üzere üç tip stafilokokal proteaz bulunmaktadır ve konak savunmasından kaçınma ve bakteri yayılımında önemli bir rol oynamaktadırlar (Dubin, 2002).

## 2.2. Epidemiyoloji ve Klinik Önem

Stafilokoklar yukarıda da açıklandığı gibi çevresel koşullara dayanıklı olmaları nedeni ile insan vücudunda, hayvanlarda ve toprak, su, hava, yiyecekler gibi birçok farklı çevresel ortamda bulunabilirler (Kloos, 1997; Kloos, & Schleifer, 1975a; Kloos, Schleifer, & Smith, 1976; Vora, Senecal, & Schaffner, 2003).

Stafilokoklar insanlar, kediler, köpekler, diğer memeliler ve kuşlarda deri, mukoz membranlar, sindirim, solunum yolları ve ürogenital sistemin normal bakteriyel florasının bir bölümünü oluştururlar (Abraham, Morris, Griffeth, Shofer, & Rankin, 2007; Kasprovicz ve ark., 2011; Rich, 2005; Stepanovic, Jezek, Vukovic, Dakic, & Petras, 2003).

Stafilokoklar oportunistik karakterleri ile normal floranın bir parçasını oluşturmanın yanı sıra, hayvanlarda ve insanlarda vücudun farklı bölgelerinde çok çeşitli ve genellikle piyojenik seyreden enfeksiyonlara neden olabilirler (Begier ve ark., 2004; Kloss, & Musselwhite, 1975; Rich, 2005; Scott, Miller, & Griffin, 2001). Yaşamı tehdit eden bakteriyemi vakalarına da neden olabilir ve özellikle insanlarda *S. aureus* kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlar ciddi mortalite ile ilişkilendirilirler (Turnidge ve ark., 2009). Aynı zamanda bazı enterotoksinler üreten türler tarafından, Stafilokok kaynaklı gıda zehirlenmesi (SFP) oluşabilmektedir (Podkowik, ve ark., 2013). SFP süt, krema, peynir, jambon, sosis, salata, mantar ve pişmiş yemekleri gibi gıda türlerinden kaynaklanmakta ve ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (Hennekinne, De Buyser, & Dragacci, 2012). Özellikle *S. aureus*'un SFP'ne sebep olan en yaygın tür olduğu bilinmekle birlikte KNS türlerinin de SFP sebep olduğu görülmüştür (Podkowik ve ark., 2013). Ancak henüz KNS türlerinin enterotoksik etkisi tam anlamıyla karakterize edilememiştir. SFP'de gözlenen en yaygın stafilokok



enterotoksinleri (SE), enterotoksin A ve enterotoksin D'dir (Balaban & Rasooly, 2000). SE'ler SFP'nin yanı sıra non-spesifik olarak poliklonal T-hücre gelişimi ile birlikte aşırı sitokin üretimi ile sonuçlanan immün yanıt ve ardından toksik şok sendromuna neden olabilmektedir (Hummerjohann ve ark., 2014).

*S. aureus* için insan burnu ekolojik niş olarak kabul edilir ve boğaz, koltuk altı, perineum, kasık gibi vücut bölümlerinde de kolonize olmaktadır (Kluytmans, van Belkum, & Verburgh, 1997; Williams, 1963). *S. aureus*'un nazal taşınması üç tipe ayrılmakta bunlar ise kalıcı taşıyıcılık (persistent carriage), aralıklı taşıyıcılık (intermitent carriage) ve taşıyıcı olunmama durumu (non-carriage)'dur (Becker ve ark., 2015). *S. aureus*'un nazal taşınma oranları yapılan çalışmalarda popülasyona bağlı olarak farklılık göstermektedir (Armstrong-Esther, 1976; Graham, Lin, & Larson, 2006). Abdullahi ve ark. (2021) tarafından sunulan derlemede, hayvanlarla ilişkili mesleki kolonizasyon riski olan veya olmayan sağlıklı kişilerde nazal *S. aureus* kolonizasyonu incelenmiştir. Bu konu ile ilgili 2000 ve 2021 yılları arası yapılan araştırma sonuçları değerlendirilerek sağlıklı insanların % 15,9, gıda ile çalışanların % 7,8, veteriner hekimlerin % 34,9 ve hayvan yetiştiricilerinin % 27,1 oranında nazal *S. aureus* bulduklarını raporlanmıştır. *S. pseudintermedius* insanlarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, köpek ısırık yaraları ve sinüzitis gibi enfeksiyonlara neden olan diğer bir koagülaz pozitif türdür (Somayaji, Priyantha, Rubin, & Church, 2016a; Stegmann, Burnens, Maranta, & Perreten, 2010; Talan, Goldstein, Staatz, & Overturf, 1989; Viau, Hujer, Hujer, Bonomo, & Jump 2015).

*S. capitis* esas olarak yetişkin kafasında, *S. cohnii* ayaklarda ve *S. saprophyticus* genç kadınların idrarında bulunabilmektedir (Bannerman, 2003; Kloos, & Bannerman, 1994). Bu açıdan değerlendirildiğinde Stafilokok türleri farklı habitat veya niş tercihi gösterebilmektedirler. İnsanlardan en sık izole edilen koagülaz negatif Stafilokok türleri *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* ve *S. hominis*'tir (Otto, 2010; Piette, & Verschraegen, 2009).

Veteriner hekimlikte *S. aureus* sığır, koyun, keçi ve at gibi hayvan türlerinde mastitis, yara ve deri enfeksiyonları, tavuklarda eklem enfeksiyonları, muhabbet kuşlarında ishal, domuzlarda botriyomikoz, *S. epidermidis* mastitis ve apseler, *S. hyicus* domuzlarda eksudatif dermatitis ve artrit, *S. saprophyticus* üriner sistem enfeksiyonlarına yol açarken, kedi ve köpeklerde ise genellikle *S. pseudintermedius*, *S.*

*epidermidis*, *S. felis* piyoderma, otitis, konjunktivitis, yara enfeksiyonları gibi enfeksiyonlara neden olabilirler (Songer, & Post, 2004; Rich, 2005 ).

Sağlıklı kedilerde KNS türleri KPS türlerine göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (Biorewicz ve ark., 2019; Lilenbaum, Esteves, & Souza, 1999; Patel, Lloyd, & Lampion, 1999). Sağlıklı kedilerde baskın KNS türleri *S. felis*, *S. epidermidis*, KPS türleri ise çoğunlukla *S. pseudintermedius*'tur ve bunu *S. aureus* takip etmektedir (Biorewicz ve ark., 2019; Lilenbaum ve ark., 1999; Older, Diesel, Starks, Lawhon, & Rodrigues Hoffmann, 2021). Ancak kedilerde *S. pseudintermedius* kolonizasyon prevalansının köpeklere göre daha az olduğu bilinmektedir (Weese, 2012). Sağlıklı kedilerden izole edilen Stafilocok türleri heterojen bir dağılım gösterebilir. Klinik olarak sağlıklı kedilerin çeşitli anatomik bölgelerinden *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, *S. xylosus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. hyicus*, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. simulans* ve *S. saprophyticus* izole edilmiştir (Abraham ve ark., 2007, Cox ve ark., 1985; Lilenbaum ve ark., 1999;). Iverson ve ark. (2015) stafilocokların kolonizasyon bölgelerini tanımlamak için yaptıkları çalışmada kedilerde KPS türleri, KNS türleri ve *S. aureus* için en duyarlı bölgenin ağız, *S. pseudintermedius* için en duyarlı bölgenin perineum olduğunu ağız, perineum, inguinal bölge ve burun örneklerinin beraber alındığında izolasyon şansının arttığını belirlemişlerdir.

Stafilocoklar kedilerde idrar yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonları, otitis, stomatitis, solunum yolu enfeksiyonları, konjunktivitis, osteomyelitis, yumuşak doku ve yara enfeksiyonları (operasyon bölgesi ile ilgili enfeksiyonlar dahil) ve endokarditis gibi enfeksiyonlara sebep olurlar (Weese, 2012). *S. felis* deri enfeksiyonlarından, otitis, oküler enfeksiyonlar, apse ve yaralardan izole edilmektedir (Igimi ve ark., 1989; Litster, Moss, Honnery, Rees, & Trott, 2007; Patel, Lloyd, Howell, & Noble, 2002; Worthing ve ark., 2018b). *S. pseudintermedius* kedilerde deri enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları yara enfeksiyonlarından izole edilmiştir (Weese, & van Duijkeren, 2010; Wettstein, Descloux, Rossano, & Perreten, 2008). *S. epidermidis* kedilerde idrar yolu enfeksiyonları, ürolithiasis, abse içeriği, konjunktivitis, korneal ülser ve flegmon olgularından, *S. haemolyticus* idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilmiştir (Kern, & Perreten, 2013). *S. felis* ve *S. capitis* alerjik deri yapısına sahip kedilerde en yaygın türler olarak belirlenmiştir (Older ve ark., 2021). Qekwana, Sebola, Oguttu, & Odoi (2017) çalışmalarında 2007-2012 yılları arasında kedi

örneklerini incelemişer ve kedilerde deri enfeksiyonlarında en yaygın SIG türlerini bulmuşlardır. Deri örneklerinden aynı zamanda *S. aureus*, *S. felis* ve *S. simulans* türlerini de izole etmişlerdir.

*S. pseudintermedius* sağlıklı köpeklerde en yaygın türdür. Primer olarak köpeklerde anal mukoza ve burunda kolonize olur. Bunun yanında ağız, yutak, alın, kasık ve inguinal bölgeden de izole edilmektedir (Devriese, & De Pelsmaecker,1987). Kanada’da sağlıklı köpeklerde yapılan çalışmada burun, ağız ve rektal bölgeden % 87,4 oranında *S. pseudintermedius* izole edilmiştir (Rubin, & Chirino-Trejo, 2011). Bir yıllık süre boyunca, 11 sağlıklı köpeğin tüyleri (5 adet) ve mukozalarından (7 adet) aylık olarak alınan örnekler ile yapılan çalışmada, en yaygın KPS’nin % 40,2 oran ile *S. (pseud)intermedius* olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada en yaygın KNS’nin *S. xyloso* olduğu bulunmuştur (Cox ve ark., 1988). White ve ark. (1983) *S. aureus*’un sağlıklı köpek vücutlarında kolonize olma yeteneği olduğunu belirtmişlerdir ancak *S. aureus*’un izolasyon oranları *S. pseudintermedius* ile kıyaslandığında sağlıklı köpeklerde kolonizasyon eğilimi azdır (Griffeth, Morris, Abraham, Shofer, & Rankin, 2008). *S. schleiferi*’nin her iki alt türü de sağlıklı köpek kulak kanalında bulunmaktadır ve özellikle *S. schleiferi* subsp. *coagulans*’ın spesifik olarak köpeklerde kolonize olabileceği bildirilmiştir (Weese, 2012). Yukarıda sağlıklı kedilerde kolonizasyon ile ilgili verilen Iverson ve ark. (2015) çalışmalarında köpekler de incelenmiş ve kedilerde olduğu gibi köpeklerde de aynı bölgelerin duyarlı olduğu bulunmuştur.

*S. pseudintermedius* köpeklerde süperfisiyal (yüzeysel) ve derin piyoderma, otitis, idrar yolu enfeksiyonları, yara ve operasyon bölgesi enfeksiyonlarının primer nedenidir. Aynı zamanda bronkopneumoni, osteomyelitis, okuler enfeksiyonlar, ve vücut boşluklarındaki enfeksiyonlara neden olmaktadır. *S. aureus* köpeklerde piyoderma, otitis, idrar yolu enfeksiyonları, osteomyelitis, operasyon bölgesi enfeksiyonları ve bakteriyemiye neden olmaktadır. *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* ve *S. schleiferi* subsp. *coagulans* primer olarak köpeklerde süperfisiyal piyoderma ve otitise neden olmaktadır. *S. schleiferi* kaynaklı idrar yolu ve solunum yolu enfeksiyonları ise köpeklerde nadiren bildirilmektedir (Weese, 2012). Köpeklerde *S. haemolyticus* abse, kronik konjunktivitis, idrar yolu enfeksiyonu, *S. epidermidis* solunum yolu enfeksiyonu, otitis, *S. hominis* ülser ve otitis, *S. capitis* artrit, *S. warneri* otitis olgularından izole edilmiştir (Kern, & Perreten, 2013). *S. chromogenes*, *S. sciuri*, *S. aureus*, *S.*

*saprophyticus*, *S. epidermidis*, ve *S. capitis* köpek dermatitis olgularından izole edilmiştir (Hauschild, & Wójcik, 2007).

Sağlıklı kedi ve köpeklerde Stafilokokların kolonizasyonları ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı anatomik bölgeler ve farklı anatomik bölge kombinasyonları araştırmalarda değerlendirilmesine rağmen, özellikle incelenmesi önerilen anatomik bölgeler bulunmamaktadır. Ancak kolonizasyonu belirlemede tek bir anatomik bölgenin incelenmesi yerine birden fazla anatomik bölgenin incelenmesi izolasyon oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (Bierowiec, Płoneczka-Janeczko, & Rypuła, 2016; Iverson ve ark., 2015).

Stafilokok enfeksiyonlarında bulaşma direkt, indirekt temas ve aerosol yol ile şekillenmektedir (Becker ve ark., 2015; Thompson, Bennett, & Walker 2011). Özellikle sağlık tesislerinde personelden eller ile hastadan hastaya veya kontamine objeler ile bakteri taşınabilmekte ve personel rezervuar olabilmektedir (Albrich, & Harbarth, 2008).

Genellikle travma yoluyla veya kateter uygulamaları gibi tıbbi müdahaleler sırasında kutanöz ve muköz epitel bariyerindeki zedelenmeler sonucu stafilokok kaynaklı enfeksiyonlar oluşabilmektedir. Konakçıda bir patolojik durum oluşması konak, çevre ve etken ile ilişkili birçok duruma bağlıdır. Stafilokokların temel virülans faktörleri olan kapsüler polisakkaritler, biyofilm formasyonu, Protein A ve Clumping (kümelenme) faktör gibi yüzey proteinleri, stafilokokal hemolizinler (alfa, beta, gama ve delta toksinleri), stafilokokal enterotoksinler, Panton-Valentine lökosidin (PVL) ekzotoksini, toksik şok sendrom toksinleri, stafilokokal eksfoliatif toksinleri gibi ekstrasellüler toksinleri ve koagülaz, stafilokinaz, nükleaz, proteaz, hyaluronidaz gibi ekstrasellüler enzimleri ile konakçının bağışıklık tepkisinden kaçmak için çeşitli stratejilere sahiptir. Ayrıca patojen, çoğu antimikrobiyal ajana karşı da dirençli hale gelmiştir (Algammal ve ark., 2020; Becker ve ark., 2015; Von Eiff, Peters, & Heilman, 2002).

Deri ve yara enfeksiyonlarından ve otitis eksternadan izole edilen *S. (pseud)intermedius*'ta eksfoliatif toksin geninin varlığı, klinik semptomlar için bir rolü olduğunu göstermektedir (Iyori ve ark., 2010; Lautz ve ark., 2006;). *S. pseudintermedius*'un yüzey proteinlerinin de köpeklerde piyodermada virülans

belirleyicileri olması ve köpek korneositlerine adezyonda rol oynadığı düşünülmektedir (Geoghegan, Smith, Speziale, & Foster, 2009).

Stafilokoklar zoonotik karaktere sahiptir ve özellikle metisilin dirençli (MR) ve/veya çoklu antimikrobiyal dirençli (MDR) Stafilokokların direnç kodlayan mobil genetik elementleri, insanlar ile hayvanların yakın ilişkisi ve mikrobiyotalarının da yakın teması sonucu çapraz bulaşma riskine neden olmaktadır (Atoum, Akel, & Battikhi, 2003; Walther ve ark., 2012a; Weese, & van Duijkeren, 2010 ). İnsanlarda *S. pseudintermedius* 'un sebep olduğu kateter ilişkili bakteriyemi olguları raporlanmış ve bu durum pet hayvanları ile temasla ilişkilendirilmiştir (Diaz, Gardner & Libertin, 2019; Vandenesch ve ark., 1995).

Multilocus sekans tiplendirme (MLST) yöntemleri ile Stafilokoklar, klonal kompleksler (CC) halinde düzenlenebilen sekans tiplerinde (ST) gruplandırılabilir. Aynı zamanda Stafilokokal protein A (*spa*) geni sekans analizleri ile *spa* tipleri belirlenebilir. Böylelikle insanlar ve hayvanlar arasında çoğunlukla ortak bulunan klonlar ve soylar belirlenebilmektedir (Kaspar ve ark., 2018; Paul, Moodley, Ghibardo, & Guardabassi, 2011). Örneğin; domuzlara spesifik ST398 MRSA'ya bağlı insanlarda ortaya çıkan enfeksiyonlar tanımlanmıştır (Golding ve ark., 2010; Kosecka-Strojek ve ark., 2016). Bu ST'nin domuzlar ile ilgilenen çiftçilerde hızla kolonize olması nedeni ile çiftlikle ilişkili MRSA (farm-associated MRSA, FA-MRSA) veya hayvancılıkla ilişkili MRSA (livestock-associated MRSA LA-MRSA) olarak tanımlanmaya başlamıştır (Loo ve ark., 2007). Almanya'da petlerden izole edilen *S. aureus* suşları ile Avrupa'da yaygın bulunan insan ST22 referans suşları arasında benzerlik bulunmuştur. Bu da petler ve insanlar arasında çapraz bulaşmanın meydana gelmiş olabileceğini göstermektedir (Strommenger ve ark., 2006). ST9 LA-MRSA suşlarının hem hayvan hem de insanlarda kolonize olduğu ve insanlarda hafiften şiddetliye değişen derecelerde enfeksiyonlara neden olduğu da bulunmuştur (Chen, ve ark., 2018; Jin ve ark., 2020). İtalya'da yapılan çalışmada sığır izolatları ve insan izolatlarının yüksek ( $\geq$ %90 ila %100) benzerlikle aynı SCCmec tip IVa'yı taşıdığı ve sığır izolatlarının insanla ilişkili CC1 ile genellikle tipik genetik özellikler gösterdikleri saptanmıştır (Alba ve ark., 2015). Çin'de yapılan çalışmada toplumla ilişkili MRSA (Community acquired MRSA, CA-MRSA) ST59 ve LA MRSA ST9 hem insanlarda hem de domuzlarda tanımlanmış ve izolatların genotipik ve fenotipik

karşılaştırılmaları sonucu köylerde insanlar ve domuzlar arasında MRSA'nın çift yönlü geçişinin gerçekleştiğini tanımlanmıştır (Bi ve ark., 2018). Tayland'daki köpekler ve insanlardan izole edilen metisilin dirençli *S. pseudintermedius*'un (MRSP) genomik karşılaştırmalı analizleri sonucu, insan ve köpek MRSP klonları ST45, ST112 ve ST181 olarak belirlenmiş ve aralarındaki ST benzerlikleri aynı bulunmuştur (Phumthanakorn ve ark., 2021).

### 2.3. Antimikrobiyal Direnç

Antimikrobiyaller bakterilerin hücre duvarı sentezi, protein sentezi, folat antagonistlerinin inhibisyonu ve bakteriyel nükleik asitlerin sentezini veya metabolizmasını etkileme gibi çeşitli mekanizmalar ile bakterisit veya bakteriyostatik etki oluştururlar. Genel bir ifade ile bakterilerin antimikrobiyal ajanlara karşı duyarsızlaşması antimikrobiyal direnç olarak tanımlanır. Bakteriler çeşitli mekanizmalar ile antimikrobiyallere karşı direnç geliştirebilmektedir.

Stafilokoklardaki antimikrobiyal direnç ile ilgili insan ve veteriner hekimliğinde yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Stafilokoklar için Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (National Healthcare Safety Network, NHSN), Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARS), Dirençli Patojenlerin Sürveyansı için Asya Ağı (Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens, ANSORP), Uluslararası Hastane Enfeksiyon Kontrol Konsorsiyumu (International Nosocomial Infection Control Consortium, INICC) gibi çevrimiçi veya yayınlanmış direnç verileri sağlayan ağlar kurulmuştur (Becker ve ark., 2015).

Hayvanlarda deri ve mukoz membranların florasında bulunan Stafilokoklar konakçısındaki diğer bakteriler ile de yakın ilişki içerisindedir ve bu durum direnç genlerini de bulunduran genetik elementlerin Stafilokoklarda tür içi, türler arası ve diğer Gram pozitif türler ile değiştirebilmelerine neden olur (Schwarz ve ark., 2018).

Stafilokoklarda en çok dikkat çeken beta-laktam grubu antimikrobiyalle karşı gelişen dirençtir. Bu grupta yer alan penisilinin, Alexander Fleming tarafından 1929 yılında keşfinin ardından, 1940'lı yıllarda klinik kullanımı başlanmıştır (Fleming, 1929; Henderson, 1997).

Beta-laktam grubu antimikrobiyaller biyokimyasal açıdan değerlendirildiğinde yapılarında 3 Karbon ve 1 Nitrojen halkası (beta-laktam halkası) içermektedir. Beta-laktam grubu antimikrobiyaller Penisilinler, Sefolosporinler, Karbapenemler, Monobaktamlar, ve beta-laktamaz inhibitörleri olarak sınıflandırılırlar. Penisilinler, mantarlardan elde edilen doğal veya sentetik maddelerdir. Yapılarında 6-aminopeniclanik asit, tiazoldin halkasına bağlanmış beta-laktam halkası ve yan zincirleri bulundurlar. Penisilinler doğal penisilinler, penisilnaz dirençli penisilinler, aminopenisilinler, geniş spektrumlu penisilinler ve aminopenisilin/beta laktamaz inhibitör kombinasyonları olmak üzere 5 temel kategoriye ayrılmıştır (Miller, 2002; Pandey, & Cascella, 2020). Aynı zamanda penisilinler Stafilokokal penisilnaz (beta-laktamaz) tarafından hidrolize edilmelerine göre penisilnaz labil (kararsız) penisilinler ve penisilnaz stabil (kararlı) penisilinler olarak iki gruba ayrılabilirler ve araştırmacılar tarafından da bu terimler kullanılmaktadır (Dien Bard, Hindler, Gold, & Limbago, 2014; Uddin, & Ahn, 2017). Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam) kendi başlarına çok az antibakteriyel aktiviteye sahip olmalarına karşın beta-laktamazlara yüksek afiniteye sahiptirler. Beta-laktamazların bu inhibitörlere bağlanmaları irreversible olarak gelişmekte ve böylece aktif beta-laktam (amoksisilin, piperasilin, vb.) beta-laktamazın etkin bir şekilde bulunmadığı ortamda mikroorganizmaya etki edebilmektedir.

Tablo 2. Penisilinler

Penisilnaz Labil (Kararsız) Penisilinler*	Doğal Penisilinler	Penisilin G sodyum Penisilin G potasyum Penisilin G benzathine Penisilin G prokaine Penisilin V
Penisilnaz Labil (Kararsız) Penisilinler*	Aminopenisilinler	Ampisilin Amoksisilin Bakampisilin
Penisilnaz Labil (Kararsız) Penisilinler*	Geniş Spektrumlu Penisilinler	Karbenisilin Mezlosilin Piperasilin Tikarasilin
Penisilnaz Stabil (Kararlı) Penisilinler**	Penisilnaz Dirençli Penisilinler	Metisilin Kloksacillin Dikloksasin Oksasilin
Aminopenisilin/Beta-laktamaz İnhibitör Kombinasyonları		Amoksisilin/Klavulanik asit Ampisilin/Sülbaktam Piperasilin/Tazobaktam

\*Stafilokokal penisilnaz tarafından hidrolize edilir. \*\* Stafilokokal penisilnaz tarafından hidrolize edilmez.

Sefalosporinlerin yapısını 7-aminosefalosporanik asit, dihidrotiazin halkası ve beta-laktam halkası oluştururlar. Gerçek sefalosporinler, *Cephalosporium acremonium*'un yaygın 7-aminosefalosporanik asidini içerirler. Sefamisinler ise *Streptomyces* derivatlarıdır (sefotetan, sefoksitin) ya da kükürt (latamoksef) yerine oksijen kullanılarak üretilen sentetik derivatlardır. Sefalosporinler geniş bir antimikrobiyal aktivite yelpazesine sahiptir. Sınıflandırmalarında 'kuşak-nesil' terimleri kullanılmaktadır. Her bir kuşağın birbirine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Sefalosporinlerin kuşakları ve ilgili kuşakta yer alan antimikrobiyaller Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Sefalosporinler

Birinci Kuşak Sefalosporinler	Sefasetril
	Sefhaloridin
	Sefalotin
	Sefapirin
İkinci Kuşak Sefalosporinler	Sefazolin
	Sefadroksil
	Sefadrin
Üçüncü Kuşak Sefalosporinler	Sefaleksil
	Sefaklor
	Sefotetan
	Sefoksitin
Dördüncü Kuşak Sefalosporinler	Sefuroksim
	Sefamandol
	Sefotaksim
Beşinci Kuşak Sefalosporinler	Seftiofur
	Seftriakson
	Latamoksef
Altıncı Kuşak Sefalosporinler	Sefetamet
	Sefiksim
	Sefpodoksim
Yedinci Kuşak Sefalosporinler	Sefoperazon
	Sefovesin
	Sefsulodin
Sekizinci Kuşak Sefalosporinler	Seftazidim
	Sefepim
	Sefkuinom
Dokuzuncu Kuşak Sefalosporinler	Sefpirom
	Sefpirom

Birinci kuşak sefalosporinler; öncelikle Gram pozitiflerde etkili, ikinci kuşak sefalosporinler; Gram-pozitif ve Gram-negatiflere etkili, üçüncü kuşak sefalosporinler; Gram-pozitiflere azalan Gram-negatiflere artan etkili, dördüncü kuşak



sefalosporinler; Gram-pozitif ve Gram-negatiflere etkili antimikrobialeri içerir. Beşinci ve altıncı kuşak sefalosporinler dördüncü kuşak sefalosporinlere benzer etki göstermektedir. Yedinci kuşak sefalosporinler bazen altıncı kuşak olarak tanımlanabilmektedir. Özellikle Enterobacteriaceae bakterilerine karşı yüksek etki göstermektedir. Birinci kuşak sefalosporinler başlangıçta penisilinaz dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla kullanılmıştır (Prescott, 2013). Karbapenem ve monobaktam sınıfı antimikrobialer insan hekimliğine girmiştir ancak hayvan sağlığında kullanımları onaylanmamıştır (Prescott, 2013).

Penisilin ilk kullanımından itibaren 3 yıl içerisinde *S. aureus*'ta direnç gözlenmeye başlanmış ve 1948'de hastane suşlarının % 50'si, 1957'de % 80'i dirençli bulunmuştur (Gootz, 1990). İlk semisentetik penisilinaz dirençli penisilin olan metisilin 1950'lerin sonlarında kullanılmaya başlanmış ardından kısa süre içerisinde MRSA suşları raporlanmıştır (Barber, 1961; Jevons, 1961). MRSA, 1970'li yıllarda ABD'de ciddi bir sorun oluşturmuş ve İngiltere, İrlanda gibi başka ülkelerdeki hastanelerde de sporadik şekilde sorunlar başlamıştır (Cooke ve ark., 1986; Panlilio ve ark., 1992). MRSA, 1990'lara gelindiğinde dünya çapında ciddi bir hastane enfeksiyonu nedeni haline gelmiştir (Anonim, 2001; Ayliffe, 1997). Geçmişte *S. (pseud)intermedius* izolatları genellikle penisilinaz stabil beta-laktamlara duyarlı bulunmuştur (Medleau, Long, Brown, & Miller, 1986; Pellerin, Bourdeau, Sebbag, & Person, 1998; Werckenthin, Cardoso, Martel, & Schwarz, 2001). İlk fenotipik metisiline dirençli *S. (pseud)intermedius* (MRSP) suşları, 1980'lerin ortalarında Fransa'da sağlıklı köpeklerden ve piyodermalı köpeklerden izole edilmiştir (Pellerin ve ark., 1998). İlk *mecA* geni ise köpek piyoderma izolatında 1999'da ABD'de ve 2005'te Avrupa'da rapor edilmiştir (Gortel ve ark., 1999; Loeffler ve ark., 2007). Ancak bu suşlar sporadik olarak gözlenmiş ve daha sonra MRSP suşları artmaya başlamıştır (Bond, & Loeffler, 2012; Hanselman, Kruth, & Weese, 2008; Sasaki ve ark., 2007; Vengust, Anderson, Rousseau, & Weese, 2006; Zubeir ve ark., 2007). Bu durum günümüzde hem veteriner hekimlikte hem de insan hekimliğinde önemli sorun oluşturmaktadır.

Beta-laktam antimikrobialeri, peptidoglikan sentezinin son aşamasına müdahale ederek bakteri hücre duvarının oluşmasını engeller. Hücre duvarını oluşturan glikopeptid polimer birimlerinin çapraz bağlanmasını katalize eden penisilin

bağlayıcı proteinler (PBP'ler) olarak adlandırılan transpeptidaz ve diğer peptidoglikan aktif enzimlerinin aktivitesini inhibe ederler. İlaçlar bakterisidal bir etki gösterir, ancak yalnızca büyüyen hücrelerin, yani aktif hücre duvarı sentezi geçiren bakterilerin lizisine neden olurlar (Prescott, 2013).

Beta-laktam grubu antimikrobiyallere karşı direnç iki mekanizma ile gerçekleşir. Bunlardan birincisi beta-laktamaz üretimi diğeri ise alternatif bir Penisilin bağlayan protein (PBP) sentezidir.

Beta-laktamaz enzim üretimi *blaZ* geni tarafından kodlanır. *blaZ*, Tn552 transpozonunda tanımlanmıştır (Rowland, & Dyke, 1989). Plazmidler ve kromozomal DNA'da da saptanabilmektedir (Lyon, & Skurray, 1987). *S. aureus*'a ait dört tip penisilinaz (A–D) tanımlanmıştır ve tümü Ambler sınıf A beta-laktamazlar arasında yer almaktadır (Kaase, Lenga, & Friedrich, 2008; Zygmunt, Stratton, & Kernodle, 1992). A, C ve D penisilinaz tipleri genellikle plazmidler tarafından kodlanırken, B tipi ise kromozom üzerinde kodlanmaktadır (Nannini ve ark., 2009; Olsen, Christensen, & Aarestrup, 2006). *blaZ* tarafından kodlanan beta-laktamaz enzimi ile penisilinaz labil penisilinlere direnç sağlanmaktadır (Schwarz ve ark., 2018). Bu enzim beta-laktam halkasını hidrolize ederek beta-laktam grubu antimikrobiyalleri inaktive eder.

Beta-laktam grubu antimikrobiyallere karşı dirençte diğeri mekanizma *mecA* geni aracılığıyla gerçekleşir. Bu gen bakteri kromozomunda, Stafilokok kaset kromozomu (SCCmec) olarak adlandırılan hareketli genetik element üzerinde bulunur. Alternatif Penisilin Bağlayan Protein (PBP) olan PBP-2a'yı kodlar. PBP-2a, beta-laktam antimikrobiyalleri tarafından inhibe edilemeyen bir transpeptidazdır ve bu antimikrobiyallerin varlığında Stafilokoklar hücre duvarı sentezinde alternatif olarak *mecA* geninin kodladığı bu proteini kullanırlar. PBP-2a ile seftarolin ve seftobiprol (anti-MRSA sefalosporinler) dışındaki tüm beta-laktam grubu antimikrobiyallerine afinite düşürülerek direnç sağlanır (Lim, & Strynadka; 2002) Diğeri bir ifade ile penisilinaz labile penisilinler, penisilinaz stabil penisilinler, beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, sefalosporinler ve karbapenemler olmak üzere tüm beta-laktam grubu antimikrobiyallere direnç sağlanmaktadır. *S. aureus* dört doğal PBP içerir bunlar; PBP1, PBP2, PBP3 ve PBP4'tür. Beta-laktamların varlığında transpeptidaz aktivitesine sahip bu dört PBP inhibe edildiğinde, PBP-2a ile peptidoglikan çapraz bağ

oluşumu devam edebilmektedir (Fishovitz, Hermoso, Chang, & Mobashery, 2014). Metisiline duyarlı *S. aureus* suşlarının, koagülaz negatif Stafilokok suşlarından SCCmec elementinin alınması yoluyla metisiline dirençli hale geldiği ve bunun birçok durumda oluşabileceğine dair kanıtlar vardır (Robinson, & Enright, 2004). Günümüzde metisilin üretilmemesine karşı *mecA* geninin aracılık ettiği direnç metisilin direnci olarak ifade edilir. Bu terim yerleşmiş bir terimdir ve beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnci kapsamaktadır (Paterson, Harrison, & Holmes, 2014).

Fenotipik olarak metisilin dirençli ancak *mecA* geni taşımayan ve *mecA* geninin kodladığı PBP-2a ile aglütinasyon vermeyen Stafilokoklarda metisilin direnci kodlayan farklı bir *mecA* homoloğu (*mecA<sub>LGA251</sub>*) keşfi ile metisilin direncine yeni bir yaklaşım gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu keşif Garcia-Alvarez ve ark. (2011) sığır mastitis örnekleri ile yaptıkları çalışma sonucunda gerçekleşmiş, bu yeni tip izolatlar tüm gen dizileme işlemine tabi tutulmuştur ve metisilin direnci kodlayan farklı bir *mecA* homoloğu (*mecA<sub>LGA251</sub>*) bulunmuştur. Daha sonra Ito ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmalar sonucu *mecA* homoloğu (*mecA<sub>LGA251</sub>*) *mecC* olarak yeniden adlandırılmıştır. *mecA* ve *mecC* genlerinin kodladıkları PBP-2a arasında belirgin biyokimyasal farklar bulunur ancak her iki gen de metisilin direnci sağlamaktadır. MRS'nin saptanmasında altın standart yöntem PCR ile *mecA* geninin teşhisidir (Paterson ve ark., 2014; Van Duijkeren ve ark. 2014;). Ancak *mecC* geninin keşfi ile bir Stafilokok suşunun kesin olarak MRS olarak tanımlanması için her iki gen bölgesinde incelenmesi gerekir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar sonucunda *mecA* taşıyıcılığının yanısıra daha az oranda da olsa *mecC* geni taşıyan MRSA suşları tespit edilmiştir. *S. aureus* dışındaki diğer Stafilokok türlerinde de *mecA* ve *mecC* genleri saptanmıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda *mecC* geni mastitisli ineklerden, kedi, köpek, rat, kobay, ispinoz kuşu, tavşan ve koyundan izole edilen *S. aureus* suşlarında belirlenmiştir (Medhus, Slettemeås, Marstein, Larssen, & Sunde, 2013; Paterson ve ark., 2012; Walther ve ark., 2012b). Japonyada bir yarış atının enjeksiyon bölgesinde oluşan yaradan alınan örnekte hem *mecA* hem de *mecC* genlerini bir arada bulunduran *S. aureus* saptanmıştır (Sekizuka ve ark., 2020). İspanya'da 3 farklı yabani tavşandan izole edilen *S. aureus*'ta *mecC* geni bulunmuştur (Ruiz-Ripa ve ark., 2019). Türkiye'de

mastitisli inek sütlerinden *mecC* geni bulunduran MRSA tespit edilmiştir (Sayın ve ark., 2016). Avusturya’da bir vaşaktan izole edilen *S. stepanovicii*, Fransa’da mastitisli inekten izole edilen *S. xylosus*, Belçika mavisı sığırın sezaryen yarasından izole edilen *S. siciuri* suşu *mecC* geni taşıyan diğer Stafilokok türleridir (Harrison ve ark., 2013; Loncaric ve ark., 2013). Loncaric ve ark. (2019a) yabani ve evcil hayvanlardan izole edilen koagülaz negatif Stafilokoklarda *mecC* gen varlığını araştırdıkları çalışmada, Avrasya su samuru, kızıl tilki ve vaşaktan izole edilen *S. stepanovicii* suşlarında, kunduzdan izole edilen *S. caprae*’da, kahverengi rattan izole edilen *S. xylosus*’ta, kediden izole edilen *S. warneri*’de *mecC* geni saptamış ve sığır, koyun, keçi, buzağı ve alpakadan izole edilen *S. sciuri*’de hem *mecA* hem *mecC* geni saptamışlardır. Almanya’da köpekler ve sahiplerini içeren çalışmada *mecA* geni taşıyan *S. pseudintermedius* (Walther ve ark., 2012a), İran’da kedi, köpek ve veteriner hekimleri içeren çalışmada, *mecA* geni taşıyan *S. aureus* ve *S. pseudintermedius* (Tabatabaei ve ark., 2019), Avusturya’da pet hayvanlarından yapılan çalışmada *mecA* geni taşıyan *S. pseudintermedius*, *S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. cohnii*, *S. hominis*, *S. siciuri*, *S. haemolyticus*, *S. fleuretti*, *S. lentus* izole edilmiştir (Loncaric ve ark., 2019b).

Ülkemizde kedi ve köpeklerde Stafilokok varlığını ve metisilin direncini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Sağlıklı köpeklerin burunlarından izole edilen 80 adet *S. aureus* izolatında metisilin dirençliliğini belirlemek amacıyla *mecA* geni varlığı araştırılmış ve 3 adet *S. aureus* suşunda *mecA* geni saptanmıştır (Findik, Akan, Onuk, Çakıroğlu, & Ciftci, 2009). Otitis externa, piyoderma ve deri yarası bulunan 96 köpektan izole edilen 54 adet koagülaz pozitif Stafilokok (33 adet *S. aureus* ve 21 adet *S. intermedius*) izolatu *mecA* geni varlığı yönünden araştırılarak metisilin direnci değerlendirilmiş ve 4 adet *S. aureus* ve 1 adet *S. intermedius* suşunda *mecA* geni saptanmıştır (Öztürk, Avki, Türütoğlu, Yiğitarıslan, & Sağnak, 2010). Bağcıgil ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, fakülte ve kliniklerde çalışan 18 personelden nazal svab ve 7 kedi, 21 köpektan alınan nazal ve oral svablar ve 33 adet çevresel svabtan MRS varlığı araştırılmış ve toplamda 41 adet KNS izolatında *mecA* geni saptanırken MRSA’ya rastlanmamıştır. Aslantaş, Türkyılmaz, Yılmaz, & Yılmaz (2013) 162 adet köpek nazal svab örneği ile yaptıkları çalışmada, *mecA* aracılı MRS’nin prevalansı araştırılmış ve çalışma sonucunda 25 adet MR *S. epidermidis*, *S. lentus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. arlettae* ve *S. haemolyticus* izole edildiği

bildirilmiştir. Deri enfeksiyonu bulunan 53 köpekten elde edilen 33 adet *S. pseudintermedius* izolatında *mecA* geni varlığını incelenmiş ve 11 adet *S. pseudintermedius* suşunda *mecA* geni saptanmıştır (Sareyyüpoğlu, Müştak, Cantekin, & Diker, 2014).

Beta-laktam direncinin tanımlanmasında dikkate alınması gereken bir diğer nokta sınırlı oksasilin dirençli *S. aureus* (Borderline Oxacillin Resistant *Staphylococcus aureus*, BORSA) suşlarının belirlenmesidir. BORSA suşları henüz net olarak anlaşılmamıştır. Bu suşlar *mecA* ve *mecC* geni taşımazlar ancak fenotipik olarak metisilin direnci gösterirler. Oluşturdukları direnç beta-laktamaz enzimin aşırı üretimi veya bazı durumlarda PBP genlerindeki nokta mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak daha çok beta-laktamaz enzimin aşırı üretimi ile ilişkili *Staphylococcus aureus* suşları BORSA, PBP genlerindeki mutasyonlarla ilişkili *Staphylococcus aureus* suşları ise Modifiye *Staphylococcus aureus* (MODSA) olarak tanımlanır (Hryniewicz, & Garbacz, 2017; Shore, & Coleman, 2013). BORSA suşları metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ya da metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) olarak sınıflandırılmazlar. Genellikle beta-laktamaz enzimleri sınıf II plazmidler tarafından kodlanır ve ortamda bulunan antibiyotikler tarafından indüklenerek salgılandıkları (Keseru, Gál, Barabás, Benko, & Szabó, 2005). BORSA suşlarının penisilinaz dirençli penisilinlere (PRP) karşı beta-laktamaz aşırı üretimine bağlı oluşan direnci klavulanik asit veya sülbaktam gibi enzim inhibitörleriyle engellenmektedir. Bu amaçla BORSA suşlarının amoksisilin, ampisilin, amoksisilin klavulanik asit ve ampisilin sülbaktam antibiyotikleri yönünden birlikte değerlendirilerek, MRSA suşlarından ayrımı yapılmaktadır (Hryniewicz & Garbacz, 2017). Ancak kistik fibrozisli hastalarda yapılan çalışmada izole edilen *S. aureus* suşlarının beta-laktamaz enzim inhibitörleri varlığında oksasilin karşı oluşan direnç değişmemiştir (Leahy ve ark., 2011). Bunun sebebinin beta-laktamaz aşırı üretimi ile ilgili değil PBP deki nokta mutasyonlarından kaynaklandığı bulunmuştur. Bu suşların BORSA'dan ayrılması için MODSA olarak ifade edilmiştir. BORSA suşlarında termonükleaz veya koagülaz gibi türe özgü proteinleri ve Panton-Valentine toksininin ekspresyonundan sorumlu PVL lokusu bulunmaz. Blondeau ve ark. (2021) tarafından sınırlı oksasilin dirençli *S. pseudintermedius* (Borderline Oxacillin Resistant *S.*

*pseudintermedius*, BORSP) römatooid artritli bir insandan izole edilmiştir ve bu insanlardaki rapor edilmiş ilk BORSP olgusudur.

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından oluşturulan uluslararası terminolojiye göre, çoklu ilaç direnci (MDR) üç veya daha fazla antimikrobiyal grupta yer alan en az birer ajana karşı kazanılmış direnç olarak tanımlanmaktadır. Gagetti ve ark. (2020) tarafından Arjantin'de bir insandan izole edilen MRSP ST1412 izolatu altı antimikrobiyal ajan sınıfına fenotipik ve genotipik olarak dirençli bulunmuştur. Petler ve sahiplerinde KNS türlerini araştırıldığı çalışmada MDR % 68,4 oranında bulunmuş ve MDR suşlarının daha çok insanlar ile ilişkili suşlar olduğu saptanmıştır (Gómez-Sanz, Ceballos, Ruiz-Ripa, Zarazaga, & Torres, 2019). Kanada, ABD, Danimarka, Almanya, Fransa, İtalya, İsveç, İsviçre ve Hollanda'daki köpeklerden elde edilen epidemiyolojik olarak alakasız 103 MRSP izolatu üzerinde yapılan bir çalışmada beta-laktam direncine ek olarak 11 farklı antimikrobiyale direnç gözlenmiş ve tüm izolatların % 80'i yedi veya daha fazla antimikrobiyale dirençli bulunurken, sadece % 3'ü  $\beta$ -laktamlar dışındaki tüm antimikrobiyallere duyarlı bulunmuştur (Perreten ve ark. 2010). Hindistan'da peritonitli bir kediden MDR *S. pettenkoferi* tanımlanmıştır (Dutta ve ark., 2018). MDR *S. haemolyticus*, dört ayrı hayvan kafesinin tabanından ve bir kedinin ameliyat sonrası yara enfeksiyonundan izole edilmiştir ve tüm izolatlar *mecA*, *blaZ*, *tetK* (tetrasiklin), *ermB* (makrolidler) ve *cat* (kloramfenikol) direnç genlerini bulundurduğu ve ayrıca bir izolatta gentamisine direnç kazandıran *aacA-aphD* geni taşıdığı saptanmıştır (Sidhu, Oppegaard, Devor, & Sorum, 2007).

#### **2.4. Laboratuvar Tanısı**

Kedi ve köpeklerde *Staphylococcus* spp. enfeksiyonlarının tanısı amacıyla seçilecek örnekler genel prensiplere göre enfeksiyon ile ilgili bölgelerden alınmalıdır. Örneğin; deri enfeksiyonları, otitis, stomatitis, konjunktivitis, yumuşak doku ve yara enfeksiyonları için svap örnekleri, solunum yolu enfeksiyonları için transtarakeal yıkantı içeriği, burun akıntısı ile bulaşmış svaplar, osteomyelitis için biyopsi, abse için içerik, idrar yolu enfeksiyonları için sistosentez ile alınan idrar örnekleridir. Svap örnekleri toplanırken izolasyon şansının üst düzeyde tutulması amacıyla enfeksiyonla

ilgili bölgede basınç uygulayarak sürüntü örneği alınmalıdır (Baron, 2015; Quinn ve ark., 2011).

*Staphylococcus* spp.'nin temel izolasyon prosedürü için örneklerden Kanlı agar (KA) gibi temel besiyerine koloni morfolojilerini net görebilmek için separe ekim yöntemi ile inokülasyon gerçekleştirilir (Kasprowicz, Bialecka, & Bialecka, 2018). Bakteriyel üreme KA'da genellikle 35-37 °C'de aerobik atmosferde 18-24 sa içerisinde kolonilerin oluşması ile gözlenir. Koloniler 1-3 mm çapında yuvarlak, kabarık, pürüzsüz ve parlaktır. Kolonileri beyaz, sarı ve altın rengi arasında farklı tonlarda olabilmektedir. Koloni renklerinin yoğunluğu ışık, sıcaklık, besiyeri bileşimi gibi kültür koşullarına bağlıdır. KA'da hemoliz oluşumu birçok *Staphylococcus* spp.'de gözlenir. (Kasprowicz ve ark., 2018). Stafilokok enfeksiyonlarının rutin tanısında izolasyon amacıyla Baird Parker agar (BPA), Mannitol Salt agar (MSA), SASelect agar, Columbia colistin-nalidixic acid agar (CCNA), Phenylethl Alcohol agar gibi selektif besiyerleri ve CHROMagar Staph aureus, Brilliance Staph 24 agar, chromID *S. aureus* kromojenik besiyerleri kullanılmaktadır. BPA, glisin, kazeinin, piruvat özü, sığır özü, lityum klorür, maya özü içerir ve ayrıca yumurta ve tellürit emülsiyonu eklenebilir. Koagülaz pozitif stafilokokların selektif izolasyonu ve sayımı için kullanılır (Kasprowicz ve ark., 2018, Becker, 2015). Bu besiyerinde *S. aureus*'un potasyum tellüriti indirgemesi ve yumurta sarısını proteolize etmesi ile lipaz aktivitesi saptanır. Lityum klorür ve tellürit, koagülaz pozitif stafilokokları inhibe etmeden çoğu bakterinin büyümesini baskılayan selektif faktörlerdir. Piruvat ve glisin Stafilokokların büyümesini uyarır. İnkübasyon periyodundan sonra *S. aureus*, belirgin siyah koloniler oluşturur ve potasyum tellüriti indirger. Yumurta sarısının proteolizi nedeniyle kolonilerin çevresinde berrak bölgeler oluşabilir ve lipaz aktivitesi nedeniyle opak bir çökelme bölgesi oluşabilmektedir (Kasprowicz ve ark., 2018).

Sağlıklı hayvanlara ait örneklerden *Staphylococcus* spp. kolonizasyonunu tespit etmek amacıyla yapılan araştırmalarda ilk olarak ön zenginleştirme işlemi uygulanmaktadır. Bunun için *Staphylococcus* spp.'nin üremesini destekleyen sodyum klorid çeşitli oranlarda (% 2,5, % 6, % 6,5) Tryptic Soy Broth (TSB) veya Müeller Hinton Broth (MHB) besiyerlerine eklenir. Örnekler bu sıvı besiyerlerine aktarılarak 18-20 sa 35-37 °C'de aerobik koşullarda inkübe edilir ve ardından Mannitol Salt agar, Baird Parker gibi selektif besiyerlerine veya kromojenik besiyerlerine inokule

edilmektedirler (Buyukcangaz ve ark., 2013; Huang, & Chou, 2019; Rynhoud ve ark., 2021; Van Balen, Landers, Nutt, Dent, & Hoet, 2017; Van Duijkeren ve ark., 2010; Yadav, Kumar, Singh, Jayshree, Yadav, 2018).

Besiyeri üzerinde oluşan kolonilerin öncelikle makroskopik morfolojileri ve ardından Gram boyama ile mikroskopik morfolojileri değerlendirilir. Gram pozitif kok mikroskopik morfolojisine sahip kokların temel ayrımı için katalaz testi ve katalaz pozitif kokların ayrımı içinde oksidaz testi uygulanmaktadır. Stafilocokların diğer Gram pozitif koklardan ayırt etmek için kullanılan bir başka yöntem de furazolidon duyarlılık testidir. Bu testte *Staphylococcus* spp. duyarlı iken diğerleri dirençlidir (Kasprovicz ve ark., 2018). Gram pozitif kok mikroskopik morfolojisine sahip katalaz pozitif, oksidaz negatif, (O/F) testi fermentatif özellikteki koloniler *Staphylococcus* spp. olarak cins düzeyinde tanımlanmaktadır (Quinn, Carter, Markey, & Carter, 1994).

Tarihsel açıdan bakıldığında, 1975 yılına kadar Stafilocokların tür düzeyinde identifikasyonu amacıyla Baird Parker tarafından önerilen klasifikasyon kullanılmıştır. Kloos ve Schleifer (1975b) tarafından önerilen ve koagülaz aktivitesi, nitratların indirgenmesi ile aerobik asit üretimi gibi 13 karakteristik özelliğe dayanan şema rutin laboratuvarlarda kullanılmıştır. Günümüzde ise insan ve hayvan hekimliğinde klinik olarak önemli türler ve diğer türler, koagülaz üretimi, clumping (kümeleşme) faktör, protein A, ve kapsüller polisakkaritler için hızlı aglütinasyon testleri, novobiosin ve polimiksin B duyarlılığı gibi temel özellikler ile ve klasik fermentasyon, oksidasyon, çeşitli substratların hidroliz deneyleri ticari manuel ve otomatik biyokimyasal sistemler ile tanımlanabilmektedirler (Becker ve ark., 2015).

Stafilocok türlerinin identifikasyonunda kullanılan mikro identifikasyon kitleri ve otomatize identifikasyon sistemleri; ID 32 STAPH (BioMerieux), RAPIDEC Staph, API STAPH VITEK, Vitek 2 (BioMerieux), MicroScan Pos ID paneli, MicroScan Rapid Pos ID paneli (Baxter Diagnostics Inc.), Crystal Gram-pozitif tanımlama sistemi, Crystal hızlı Gram-pozitif tanımlama sistemi, BD Phoenix (Becton, Dickinson and Company), Pasco MIC/ID Gram pozitif paneli (MIDI Inc.) ve GP MicroPlate test panelidir. Stafilocokları tanımlamak için biyokimyasal testler kullanmanın yanı sıra MIDI Sherlock tanımlama sistemi gibi kromatografik yöntemler de uygulanabilir. BD Phoenix otomatize sisteminde Gram pozitif panellerde kullanılan



test substratları ve çalışma prensibi Tablo 4’te ve tanımlanan Stafilocok türleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 4. BD Phoenix otomatize sisteminde Gram pozitif panel içerisinde yer alan reaktif maddeler

Substrat	Prensibi
Selobiyozid	Prolin
Alanin	Piroglutamik asit
Glikozid	Triptofan
Fenilalanin	Fosfat
Metionin	Glikozid
Arginin-Arginin	Glisin-Prolin
Glukuronid	Arginin
Asetli-Galikozaminid	Trehaloz-Fosfat
Histidin	İzolökin
Galaktozid	
Kolistin	Polimiksin B
İminodiasetik asit	Fruktoz
Glukonik asit	D-mannitol
Metil Glutarik asit	Metiladipikasıit
Alfa Ketolutarik asit	Timidin
Alanin-Alanin	Valin-Alanin
Prolin	
Beta Gentabioz	Sükroz
Asetil-Glikozamin	Maltotrioz
Trehaloz	Tagatoz
Maltoz	Dekstroz
Üre	
Eskülin	
Nitrosefin	

Amit veya glikozidik bağın enzimatik hidrolizi bir floresan kumarin veya 4-metilumbelliferon türevi çıkmasına neden olur.

Antimikrobiyal maddeye direnç resazurin bazlı göstergenin düşüşüne neden olur.

Karbon Kaynağı kullanımı resazurin bazlı göstergenin düşüşüne neden olur

Renksiz amit substratının enzimatik hidrolizi sarı p-nitroanilin çıkarır

Karbonhidrat kullanımı pH düşmesine ve göstergede değişime (fenol kırmızı) neden olur.

Üre hidrolizi ve oluşan amonyak değişimi pH yükselmesine ve floresan göstergesi değişimine neden olur.

Eskülin hidrolizi ferrik iyon varlığında siyah çökelti oluşumuna neden olur

Beta-laktam halkasının enzimatik hidrolizi renk değişikliğine neden olur.

Tablo 5. Gram pozitif panel ile Phoenix omatize sisteminde identifiye edilen Stafyokok türleri

Stafyokok Türleri			
<i>S. arlettae</i>	<i>S. cohnii ssp urealyticum</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>S. schleiferi</i>
<i>S. aureus</i>	<i>S. condimenti</i>	<i>S. kloosii</i>	<i>S. schleiferi ssp coagulans</i>
<i>S. auricularis</i>	<i>S. delphini</i>	<i>S. lentus</i>	<i>S. schleiferi ssp schleiferi</i>
<i>S. capitis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. sciuri</i>
<i>S. capitis ssp capitis</i>	<i>S. equorum</i>	<i>S. lutrae</i>	<i>S. simulans</i>
<i>S. capitis ssp ureolyticus</i>	<i>S. felis</i>	<i>S. muscae</i>	<i>S. succinus ssp casei</i>
<i>S. caprae</i>	<i>S. fleurettii</i>	<i>S. pasteurii</i>	<i>S. succinus ssp succinus</i>
<i>S. carnosus</i>	<i>S. gallinarum</i>	<i>S. piscifermentans</i>	<i>S. vitulinus</i>
<i>S. chromogenes</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. pulvereri</i>	<i>S. warneri</i>
<i>S. cohnii</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. saccharolyticus</i>	<i>S. xylosus</i>
<i>S. cohnii ssp cohnii</i>	<i>S. hyicus</i>	<i>S. saprophyticus</i>	

Stafyokokların tür düzeyinde doğru bir şekilde karakterize edilmesi oldukça zahmetlidir ve fenotipik yöntemler ile identifikasyon genellikle sorunludur. Layer ve ark (2006), üç farklı fenotipik ticari identifikasyon yöntemini referans bir moleküler yöntem (*gap* tabanlı RFLP analizi) ile karşılaştırmıştır. Çalışmaya göre BD Phoenix ID-13 sistemi ile 27 referans suşun 18'ini ve 86 klinik izolatın 70'ini doğru şekilde, VITEK 2 ID-GP sistemi ile 27 referans suşun 20'sini ve 86 klinik izolatın 80'ini doğru, ID 32 STAPH sistemi ile 27 referans suşun 23'ü ve 20 klinik izolatın 19'u doğru tanımlanmıştır. Bu nedenle mikrobiyoloji laboratuvarlarında nükleik asit temelli moleküler yöntemler ve Matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş süresi (MALDI-TOF) kütle spektrometrisi (MS) Stafyokokların rutin tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Uygulanan moleküler analizler içerisinde, 16S rRNA gen sekans analizleri, PCR- özgün fragman uzunluğu polimorfizmi analizi (PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP), amplifiye fragman uzunluğu polimorfizmi parmak izi (amplified fragment length polymorphism fingerprinting) ve tüm genom sekanslama analizleri bulunmaktadır. Ayrıca 16S rRNA 16S-23S rRNA intergenik ara bölge ve 1s1 şoku proteini 60 (*hsp60*) geni, *femA* geni, *sodA* geni, *tuf* geni, *rpoB* geni ve *gap* geni gibi gen bölgeleri de identifikasyonda yararlı bulunmuştur.

Tür bazında identifikasyonda sorun yaşanan bir diğer konu da *Staphylococcus intermedius* Grup (SIG) türlerinin tanımlanmalarıdır. SIG, *S. intermedius*, *S. pseudintermedius* ve *S. delphini*'yi içerir. Bu türlerin ayrımı için arjinin dihidrolaz reaksiyonu, Beta-gentobiozdan aerobik koşullarda ve D-mannitolden anaerobik

koşullarda asit üretimi, mannitol ve trehaloz şekerlerinin fermentasyonu gibi fenotipik testler kullanılabilir (Sasaki ve ark., 2007; Gobeli, Kaderli, & Thomann, 2009).

Tablo 6. SIG türlerinin ayırımında kullanılan fenotipik testler

Stafilokok Türleri	Arginin Dihidrolaz Reaksiyonu	Beta-gentobioz'dan asit üretimi (aerobik)	D-Mannitol'den asit üretimi (anaerobik)	Mannitol fermentasyonu	Trehaloz Fermentasyonu
SI	-	+	+	+	+
SP	+	-	-	-	+
SD	+	-	-	+	-

SI: *S. intermedius*, SP: *S. pseudintermedius*, SD: *S. delphini*

SIG üyelerinin fenotipik tanımlanması güncel bilgiler ışığında yeterli görülmemektedir (Baron ve ark., 2004). SIG suşları, *S. aureus* ile birçok ortak fenotipik özelliği paylaşır ve bu onların tanımlanmasını daha da karmaşık hale getirir. Otomatize sistemlerle izolatlar genellikle SIG olarak tanımlanmakta ve grup içerisinde tür bazında identifikasyon yapılamamaktadır. Fenotipik testlerin matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş süresi kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) ve PCR tabanlı sekans analizleri ile konfirme edilmeleri gerekmektedir (Decristophoris, Fasola, Benagli, Tonolla, & Petrini, 2011; Sahin-To'th ve ark., 2021). SIG üyelerinin tanımlanmasında spesifik gen bölgelerinin saptanmasına yönelik PCR teknikleri bulunmaktadır ve bu tekniklerde oluşabilen insersiyon mutasyonları nedeni ile *S. pseudintermedius*'un moleküler identifikasyonu sınırlanabilmektedir (Sasaki ve ark., 2010). SIG türlerinin ayırt edilmesi için RFLP, PFGE ve sekanslama kullanılan diğer moleküler yöntemlerdir (Bannoehr ve ark., 2007; Szabó ve ark., 2009). Ancak bu yöntemler maliyetli, zaman alıcı ve uygulanmaları zordur. MALDI-TOF MS ise kullanım kolaylığı, küçük numune miktarı ile çalışılabilmesi nedeniyle mikroorganizmaların tanımlanmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır (Carbonnelle ve ark., 2007; Dubois ve ark., 2010). Matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon (MALDI) yöntemi ilk olarak 1987'de tanıtılmış ve ardından 1988'de benzer deneylerde rapor edilmiş olsa da MALDI-TOF MS, klinik laboratuvarlarda 2000'li yıllardan itibaren çeşitli mikroorganizmaların karakterizasyonu için hızlı ve oldukça güvenilir bir analitik araca dönüşmüştür. (Fenselau, & Demirev, 2001; Karas, Bachmann, Bahr, & Hillenkamp, 1987; Lay, 2001; Tanaka ve ark., 1988;). Bakterilerin veya mantarların tanımlanmasında direkt kültürde üreyen koloniler analiz edilebileceği gibi bazı durumlarda direkt idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya protein ekstratları

analiz edilebilmektedir. Matriks solüsyonu, başarılı iyonizasyon için temel reagenttir ve analiz edilen materyal için proton desteği sağlamaktadır. Metal plaka üzerine yerleştirilen materyal ve matriks kristalize bir yapı oluşturmaktadır. Bu yapı materyalin aşırı ısınmadan kaynaklanabilecek hasarını önlemek için kısa bir süre UV lazer ışını kullanılarak ışınlanmaktadır. Lazer ışını, materyal-matriks kristali yüzeyindeki 0,05-0,2 mm çapında küçük bir noktaya odaklanır ve lazerden gelen fotonlar ve ışından enerji alımı ile matriks molekülleri arasındaki etkileşim gerçekleşir ve matriksin gaz fazına geçmesi ve iyonlaşması tetiklenir, bunu takiben materyal iyonlaşması gerçekleşmektedir. Ortaya çıkan bu iyonlar, bir TOF tüpü aracılığıyla kütle/yük oranlarına göre ayrılır ve bu iyonların spektral bir temsili, MS yazılımı tarafından üretilip analiz edilerek bir MS profili oluşturulmaktadır. Bu profil daha sonra bir referans MS spektrumları veri tabanı ile karşılaştırılır ve veri tabanında bulunan ya özdeş ya da en ilgili spektrumlarla eşleştirilerek sonuçta bakteri ya da ilgili materyal için bir tanımlama oluşturulmaktadır (Clark, Kaleta, Arora, & Wolk, 2013).

Stafilokoklarda, beta-laktamaz enzim üretimine bağlı oluşan penisilinaz-labil antimikrobiyallere direnç ve metisilin direnci tanısında çeşitli fenotipik ve genotipik yöntemler kullanılmaktadır.

Beta-laktamaz üretimini, penisilloik asit oluşumu ile pH değişimine dayanan asidometrik yöntemler, iyotun penisilin yerine penisilloik asit ile reaksiyona girmesine dayanan iyodometrik yöntemler, beta-laktam halkasının parçalanması sonucu renk değişimine dayanan kromojenik sefalosporin yöntemleri, clover leaf (yonca yaprağı) testi, penisilin G disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile tanımlanabilmektedir. (Devi, Rao, & Shivananda, 2002; Hayes, Thomson, & Amyes, 1996; Gill, Manning, & Ingalls, 1981; Petersson, Eliasson, Kamme, & Miorner, 1989; Wheldon & Slack, 1978).

MRS'nin tanımlanmasında kullanılan fenotipik testler arasında PBP-2a lateks aglutinasyon testleri, kromojenik besiyerleri, oksasilin agar tarama testleri, oksasilin ve sefoksitin gradient difüzyon, disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon testleri yer almaktadır (Farahani, Mohajeri, Gholamine, Rezaei, & Abbasi, 2013; Merlino, Leroi, Bradbury, Veal, & Harbour, 2000; Novak, Hindler, & Bruckner, 1993; Perry ve ark. 2004; Simor, Goodfellow, Louie, & Louie, 2001; van Leeuwen, van Pelt, Luijendijk, Verbrugh, & Goessens, 1999). PBP-2a lateks aglutinasyon testi *mecA* tarafından

kodlanan metisilin direncinde (% 97,3) yüksek sensitivite göstermesi nedeni ile standart metot olarak kullanılabilir (Alipour, Ahmadi, & Javadi, 2014; Medhus ve ark., 2013). Ancak *mecC* ve *mecA* geninin kodladığı PBP-2a arasında biyokimyasal olarak farklılıklar bulunmaktadır ve *mecC* tarafından kodlanan alternatif PBP, PBP-2a lateks aglutinasyon testinde pozitif reaksiyon oluşturmaz (Garcia-Alvarez ve ark. 2011; Paterson ve ark., 2014).

Stafilokoklarda beta-laktamaz üretiminin tespiti ve metisilin direncinin fenotipik tespiti amacıyla Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI], M100 ED31:2021 ) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European National Breakpoint Committees [EUCAST], 2021) tarafından önerilen referans yöntemler bulunmaktadır. Bu standartlara göre, fenotipik olarak penisiline dirençli bulunan Stafilokok izolatları beta-laktamaz enzimine sahiptir ve tüm penisilinaz labile penisilinlere (benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin) dirençli bulunmaktadır. Metisilin direncinin belirlenmesinde iki standart arasında farklılıklar gözlenmekle birlikte, temel olarak metisilin direncinin tanımlanmasında Stafilokoklarının türleri dikkate alınmakta ve bu amaçla seçilen antimikrobiyal duyarlılık belirleme yöntemine göre (disk difüzyon, broth mikrodilüsyon, agar mikrodilüsyon) sefoksitin ve/veya oksasilin antimikrobiyalleri kullanılmaktadır. Metisilin dirençli bulunan izolatlar penisilinaz labile penisilinler, penisilinaz stabil penisilinler, beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, sefalosporinler (seftarolin ve seftobiprol dışındaki) ve karbapenemler olmak üzere tüm beta-laktam grubu antimikrobiyallere dirençli bulunmaktadır.

Beta-laktamaz enzim üretimi Stafilokoklarda *blaZ* geni tarafından kodlanmaktadır. Yukarıda da belirtildiği üzere fenotipik olarak beta-laktamaz aktivitesi tespit edilebilmektedir ancak fenotipik metodlar PCR yöntemiyle *blaZ* tespit edilmesi ile kıyaslandığında sensitivite % 72'nin altına düşmektedir (El Feghaly, Stamm, Fritz , & Burnham, 2012; Kaase ve ark., 2008). CLSI penisilin kullanılması gereken ciddi enfeksiyonlarda izole edilen *Staphylococcus* spp'nin penisiline duyarlı bulunması durumunda, *blaZ* geni yönünden de izolatın değerlendirilmesini önermektedir. PCR ile *blaZ* geninin tanımlanması beta-laktamaz enzimi tespitinde gold standart metot olarak tanımlanmaktadır (Kaase ve ark., 2008). Konvansiyonel

PCR teknikleri dışında uygulanması kolay ve daha kısa sürede sonuç alınması nedeniyle Real-time PCR ile *blaZ* tespitine yönelik çalışmalar da yapılmaktadır (Pereira, Harnett, Hodge, Cattell, & Speers, 2014).

Metisilin direnci *mecA* ve *mecC* genleri tarafından kodlanmaktadır. Metisilin direncinin tespiti için *mecA* geninin PCR ile tespiti gold standart metot olarak ifade edilmektedir (Chambers, 1997; Paterson ve ark., 2014; Van Duijkeren, Box, Heck, Wannet, & Fluit, 2004). Ancak *mecC* tarafından kodlanan metisilin direncinin keşfi nedeni ile klinik laboratuvarlarda bu gen yönünden de suşların araştırılması gerekliliği ortaya çıkmıştır (Garcia-Alvarez ve ark., 2011). *mecC* geninin kodladığı metisilin dirençli suşlar PBP-2a ile lateks aglutinasyon oluşturmamaktadır. Bu nedenle bu tip suşlara nadiren rastlansada teşhisi için *mecC* geninin PCR ile tanımlanması gerekmektedir. Kriegeskorte ve ark. (2017) *mecC* geni saptanan MRSA suşlarında metisilin direncinin tanımlanmasında otomatize sistemler, kromojenik besiyerleri, sefoksitin disk difüzyonu ve oksasilin broth mikrodilüsyon gibi fenotipik yöntemlerinin tanıdaki etkisini incelemişler ve kromojenik besiyerlerinde MRSA üremeleri olmasına karşın azalan üremeler görülmüş, otomatik sistemler ise *mecC* tarafından kodlan metisilin direncini tespit etmede % 64-97 değişen sentisitivite göstermişlerdir. Oksasilin broth mikrodilüsyon ile sefoksitin disk difüzyonu karşılaştırıldığında, *mecC* geni tarafından kodlanan MRSA izolatlarını saptamada sefoksitin disk difüzyonu daha duyarlı bulunmuştur. Metisilin direncinin tespitindeki fenotipik testler arasındaki tutarsızlıkların moleküler testler ile doğrulanması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

PCR, nükleik asitleri (DNA veya RNA) enzimatik olarak çoğaltmak amacıyla kullanılan bir moleküler biyoloji tekniğidir (Rahman, Uddin, Sultana, Moue, & Setu, 2013). Karris Mullis tarafından 1983 te geliştirilen bu teknik günümüzde birçok laboratuvarında kalıtsal hastalıkların tespiti, genetik izlerin tanımlanması, bulaşıcı hastalıkların teşhisi, genlerin klonlanması gibi çeşitli amaçlar için yaygın olarak kullanılmaktadır. PCR analizi için temel olarak amplifiye edilecek bölgeyi içeren kalıp DNA, amplifiye edilecek bölgenin başlangıcını ve sonunu belirleyen primerler, amlifikasyon için gerekli enzim olan Taq polimeraz, nükleotidler ve uygun bir kimyasal ortam sağlayan tampon solüsyonu gerekmektedir (Rahman ve ark., 2013).

Multipleks PCR birden fazla hedef DNA'nın hedeflere yönelik primer çiftleri ile aynı anda amplifiye edilmesinin sağlayan PCR tekniklerinden birisidir.

Antimikrobiyal direncin tanımlanmasında laboratuvarlar tarafından dirençten sorumlu genlerin tespitine yönelik çeşitli PCR yöntemleri kullanılmaktadır. Stafilokoklarda beta-laktamaz enzim üretimini kodlayan (*blaZ*) ve metisisilin direncini kodlayan (*mecA*, *mecC*) genlerin tanımlanmasında özellikle *S. aureus* kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlarda tıbbi laboratuvarlar tarafından Real-time PCR, multipleks PCR gibi teknikler kullanılarak direkt örnekten analizi gerçekleştirmeye yönelik prosedürleri uygulanabilmektedir (Francois ve ark., 2003; Geha, Uhl, Gustafarro, & Persing, 1994). Stegger ve ark. (2012) *mecA* veya *mecC* barındıran MRSA'nın hızlı tespiti, ayrımı ve tiplendirilmesi için 11 farklı primer çifti kullanarak *mecA*, *mecC*, *blaZ*, *lukF-PV* (PVL kodlayan gen) ve *spa* tespitine yönelik tasarladıkları multipleks PCR birçok araştırmacı tarafından referans alınmış ve farklı modifikasyonları laboratuvarlar ve araştırmalarda kullanılmaktadır.

## 2.5. Tedavi ve Koruma-Kontrol

Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisine yaklaşım, enfeksiyon bölgesine ve hastalığın şiddetine bağlıdır. Antimikrobiyal ilaçlarla tekrarlanan tedavi yerine, altta yatan nedenin belirlenmesi ve yönetimi dirençli organizmaların en aza indirmek için önem arz etmektedir. Herhangi bir yabancı madde (kateter, implant gibi) varsa mutlaka çıkarılmalıdır. Antimikrobiyal ilaç tedavisine alternatif olarak piyoderma için banyo ve topikal tedaviler ve enfeksiyonun yüzeysel olması koşuluyla, hızlandırılmış hidrojen peroksit, klorheksidin veya gümüş sülfadiazin gibi topikal yara tedavilerinin kullanımı da düşünülebilir (Borio ve ark., 2015; Mueller, Bergvall, Bensignor, & Bond, 2012; Sykes, 2013). Sistemik antimikrobiyal tedavi gerekli olduğunda, Stafilokok enfeksiyonları ideal olarak kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testi (AST) sonuçlarına ve/veya metisilin direnci ve çoklu ilaç direncinin bölgesel prevalansına ilişkin bilgilere dayanarak tedavi edilmelidir (Hillier ve ark., 2014). Metisilin direnci (MR) ve çoklu ilaç direnci (MDR) aynı ülke içerisinde farklı bölgeler arasında ve hatta şehirler arasında değişkenlik gösterebilir. MR'nin nadir olduğu bölgelerde, sefalekssin, klavulanik asit-amoksisilin gibi bir beta-laktam ilacı veya penisilinaz dirençli penisilin kullanılabilir (Summers, Hendricks, & Brodbelt, 2014; Sykes, 2013). Bölgede

metisilin direncinin yaygın olduğu durumlarda kültür ve AST yapılması önerilir. Bu mümkün değilse, hayatı tehdit etmeyen ve komplike olmayan enfeksiyonlar için makul ilk tercih klindamisindir (Sykes, 2013). Birçok enfeksiyonun deri, ortopedik veya yumuşak doku enfeksiyonlarında etkilidir. Aynı zamanda stafilokokların toksin üretimini engellemektedir. Hayatı tehdit eden MR ve MDR enfeksiyonları için düşünülebilecek antimikrobialler arasında trimetoprim/ sülfametoksazol, doksisisiklin, aminoglikozitler, rifampin, kloramfenikol, vankomisin, tigesiklin, quinupristin-dalfopristin ve linezolid bulunur (Sykes, 2013).

İnsanlarda MRSA kontrolüne ilişkin çok sayıda belge yayınlanmıştır (<https://www.cdc.gov/mrsa/healthcare/inpatient.html>; Coia ve ark., 2006). Bu koruma kontrol ilkelerin birçoğu hayvanlar için uygulanabilir niteliktedir. Şu anda, hayvanlarda kolonizasyon ve enfeksiyon prevalansı ve kalıcılığı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olsa da, hayvanlar ve insanlar arasında bulaşma kolaylığı ve hayvanlarda dekolonizasyon prosedürlerinin etkinliği konusunda kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Hayvanlarda MRSA enfeksiyonunun kontrolü ve önlenmesi için bazı bireysel kurumlar tarafından kılavuzlar hazırlanmıştır (Nutall, 2006; Weese, 2006). British Small Animal Veterinary Association (İngiliz Küçük Hayvan Hekimleri Derneği), kendi sitesinde mevcut olan yönergeler hazırlamıştır (<http://www.bsava.com/>).

El hijyeni, diğer enfeksiyonlar gibi MRSA ve MRSP'nin hayvanlar arasında ve hayvanlar ile insanlar arasında yayılmasının önlenmesinde faydalıdır. Her hastanın klinik muayeneleri öncesi ve sonrası el yıkama, yüzeylerin ve ekipmanların dezenfeksiyonu uygulanabilir diğer kontrol önlemleri arasında yer alır. Uygun yerlerde el antiseptiklerinin bulunması da el hijyeninin sağlanmasında hatırlatıcı rol oynar. Enfeksiyonu önlemek için diğer rutin önlemler arasında, sahada yıkanabilen üniformaların giyilmesi, tek kullanımlık önlükler, eldiven ve maskeler yer alır. Ameliyat sırasında aseptik teknikler uygulanmalıdır. Hastane ve kliniklerde yüksek standartlarda temizlik önemlidir (Leonard, & Markey, 2008, Tablo 2).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Etik Kurul İzin Belgesi

‘Kedi ve Köpek Kökenli Stafilokok Türlerinde Beta-laktam Direncinin Fenotipik ve Genotipik Karakterizasyonu’ isimli bu tez çalışması için gerekli izin belgesi Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 03.09.2019 tarihli 2019-07/11 nolu karar ile onaylandı.

##### 3.1.2. Örnekler

Örnekler sağlıklı grup ve hasta grup olmak üzere iki grupta değerlendirildi.

Sağlıklı grupta yer alan kedi ve köpekler klinik olarak hastalık belirtisi bulundurmeyen Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Hastanesi’ne rutin kontrol ve aşı uygulaması amacıyla getirilen hayvanlar ile diğer sahipli hayvanları kapsamaktadır.

Hasta grupta yer alan kedi ve köpekler klinik muayene sonucunda otitis, konjunktivitis, dermatitis-piyoderma, stomatitis, yara enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı konulan sahipli hayvanlardan oluşmaktadır.

Sağlıklı kedi (n:165) ve sağlıklı köpeklerden (n:85) olmak üzere toplam 250 adet örnek alındı. Hasta kedilerden (n:56) ve hasta köpeklerden (n:95) olmak üzere toplam 151 adet örnek alındı.

Örnek alınan hayvanlara ait ırk, cinsiyet ve yaş bilgileri sahipleri tarafından veilen bilgilere ve fiziksel muayeneleri sonrası elde edilen verilere göre kaydedildi. Kedi ırkları evcil kısa tüylü ve evcil uzun tüylü olmak üzere iki ana grup altında ele alındı (Ma, Worthing, Ward, & Norris, 2020). Köpek ırkları vücut ağırlıkları baz alınarak üç ana grup (küçük, orta, büyük) altında ele alındı (American Kennel Club [AKC] Taylor, Reby, & McComb, 2010). Kedi ve köpeklere ait örnekler bir yaşından küçük (< 1 yaş), bir beş yaş arası (1-5 yaş) ve beş yaşından büyük (> 5 yaş) olmak üzere üç ana grup altında ele alındı (Ma, Worthing, Ward, & Norris, 2020, Tablo 2).

Örneklere ait bilgiler Tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7. Örneklere ait bilgiler

	Değişkenler	Toplam (n)
Hayvan Türü	Kedi	221
	Köpek	180
Örnek Grubu (Kedi)	Sağlıklı	165
	Hasta	56
Örnek Grubu (Köpek)	Sağlıklı	85
	Hasta	95
İrk (Kedi)	Evcil Kısa Tüylü	186
	Evcil Uzun Tüylü	32
	Bilinmiyor	3
İrk (Köpek)	< 10 kg	61
	10-20 kg	27
	20-40 kg	80
	Bilinmiyor	12
Yaş (Kedi)	< 1 yaş	56
	1-5 yaş	138
	>5 yaş	25
	Bilinmiyor	2
Yaş (Köpek)	< 1 yaş	28
	1-5 yaş	84
	>5 yaş	58
	Bilinmiyor	10
Cinsiyet (Kedi)	Dişi	141
	Erkek	78
	Bilinmiyor	2
Cinsiyet (Köpek)	Dişi	81
	Erkek	90
	Bilinmiyor	9

Hasta grupta yer alan örneklerin % 36,4 (55/151)’ünü kulak svabları, % 25,2 (38/151)’sini deri svabları, % 16,6 (25/151)’sini göz svabları, % 12,6 (19/151)’sini ağız bölgesinden alınan svablar, % 5,3 (8/151)’ünü burun svabları, % 4 (6/151)’ünü yara svabları oluşturdu (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grupta incelenen örneklerin hayvan türleri ve örnekleme türlerine göre dağılımı

Örnek türü	Kedi		Köpek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kulak Svabı	10	17,9	45	47,4	55	36,4
Deri Svabı	21	37,5	17	17,9	38	25,2
Göz Svabı	11	19,6	14	14,7	25	16,6
Ağız Svabı	9	16,1	10	10,5	19	12,6
Burun Svabı	3	5,4	5	5,3	8	5,3
Yara Svabı	2	3,6	4	4,2	6	4
Genel Toplam	56	100	95	100	151	100

### 3.1.3. Bakteriyolojik Analizlerde Kullanılan Besiyerleri, Test Malzemeleri, Alet ve Ekipmanlar

#### 3.1.3.1. Besiyerleri

Mueller Hinton Broth (Oxoid; CM0405, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)

Baird-Parker Agar Base (Oxoid; CM0275, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)

Egg Yolk-Tellurite Emulsion (Merck; 106404, Darmstadt, Almanya)

Blood Agar Base (Oxoid; CM0271, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)

Tryptic Soy Broth (Merck; VM670259 448, Darmstadt, Almanya)

ID broth (BD Phoenix; 246001, Maryland, Amerika)

AST Broth (BD Phoenix; 246003, Maryland, Amerika)

AST indikatörü (BD Phoenix; 246004, Maryland, Amerika)

Mueller Hinton Agar (Oxoid; CM0337, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)

Gliserol (Merck; K24325491 737, Darmstadt, Almanya)

#### 3.1.3.2. Test Malzemeleri

Gram boyama seti: Kristal violette, Lugol solüsyonu, Absolute alkol, Safranin

Katalaz Testi: %3'lük Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Merck; K40027400 934, Darmstadt, Almanya)

Oksidaz Testi (Merck; 1.00181.0002, Darmstadt, Almanya)

Gram Pozitif Paneller (BD Phoenix; PMIC/ID-600, 449057),

Penicillin G 1U (Oxoid; CT0152B, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)

Oxacillin 1µg (Oxoid; CT0159B, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)

Cefoxitin 30 µg (Oxoid; CT0119B, Basingstoke, Hampshire, İngiltere)

Su: LC-MS Grade (Kromatografi için) (Merck; I845729 631, Darmstadt, Almanya)  
Ethanol (Merck; K48303083 638)

Formik Asit (Merck; K4910 964 720, Darmstadt, Almanya),

Acetonitrile (Merck; I845729 631), LC MS Grade (Merck; Z0460933 733, Darmstadt, Almanya)

IVD Matrix Solüsyonu (Bruker; 7020220023, Darmstadt, Almanya)

MALDI TOF MS Pozitif Kontrolü; *S. pseudintermedius* ED99 ( Edinburg Üniversitesi, Roslin Enstitüsü, Prof. Ross FITZGERALD)

### **3.1.3.3. Alet ve Ekipmanlar**

Su Banyosu (Elektro-Mag; M2535-(6), Ankara, Türkiye)

Otoklav (Nüve; OT4060, Ankara, Türkiye)

Biyogüvenlik Kabini (Nüve; MN 120, Ankara, Türkiye )

Etüv (Thermo Scientific; IGS60, Langenselbold, Almanya)

Buzdolabı (Arçelik; 5011 NFI, Eskişehir, Türkiye)

McFarland Dansitometresi (BD PhoenixSpec; 440910, Maryland, Amerika)

Vortex (Elektro-Mag; M16, İstanbul, Türkiye)

Otomatik Mikropipet 20-200 µl (Thermofischer Scientific; GJ38194, Massachusetts, Amerika)

Mikropipet Ucu 200 µl, 10 µl (Neptune; 2100U, 2040U, California, Amerika)

Phoenix 100 Otomatize Cihazı ( BD Diagnostics, Oxford, İngiltere)

Target: MALDI Hedef Plakası (MSP 96 BC zemin çelik hedefi, Bruker Daltonik GmbH; Bremen, Germany)

MALDI-TOF MS Analiz Cihazı (Bruker, Bremen, Germany).

### **3.1.4. Moleküler Analizlerde Kullanılan Test Malzemeleri, Alet ve Ekipmanlar**

#### **3.1.4.1. Test Malzemeleri**

Multiplex Tempase Master Mix (Amligon; A260303, Odense, Danimarka),

Primerler (Oligomer, Ankara, Türkiye )

Tablo 9. Primer dizileri

Primerler	Primer Dizisi	Boyut	Kaynak
mecA-P1	5'-TCCAGATTACAACCTCACCAGG-3'	162 bp	(Stegger ve ark; 2012)
mecA-P2	5'-CCACTTCATATCTTGTAACG-3		
mecC-P1	5'-GAAAAAAGGCTTAGAACGCCTC-3'	138 bp	(Stegger ve ark; 2012)
mecC-P2	5'-GAAGATCTTTTCCGTTTTCAGC-3'		
blaZ P1	5'-CAAAGATGATATAGTTGCTTATTCTCC-3	421 bp	(Ferreira, Martins, Silva, Mondelli, & Cunha, 2017).
blaZ P2	5'-TGCTTGACCACTTTTATCAGC-3'		

PCR pozitif kontrolleri; *S. aureus* ATCC 33591 (*mecA* pozitif),  
*S. aureus* ATCC 29213 (*blaZ* pozitif)  
*S. aureus* NCTC 13552 (*mecC* pozitif).

Moleküler Biyolojik Su (Lonza, BE51200, Verviers, Belçika)

Agarose Jel (Biomax; D00286PR, Munich, Germany)

Etidium Bromide (Bio Basic; C21H20BRN3, Toronto, Kanada)

DNA Ladder (Hibrogen; MG-LDR-100P, İstanbul, Türkiye)

DNA Boyama (GeneDirex, LD001-1000, Amerika)

50X TAE (Tris-Acetate-EDTA) Solüsyonu (Hibrogen, 0620-CC-850, İstanbul, Türkiye)

### 3.1.4.2. Alet ve Ekipmanlar

Kuru Blok Isıtıcı (Labnet, D1200, Woodbridge, New Jersey, Amerika ),

Biyogüvenlik Kabini (Bilser; BLF 2000, Ankara, Türkiye)

Thermal Cycler (Biorad, T100),

Elektroforez Tankı (Thermoscientific; B2, Massachusetts, Amerika )

Hassas Terazı (Sartorius, ED224S, Göttingen, Almanya)

Mikrodalga Fırın (Beko; MD1510, Eskişehir, Türkiye)

Mikrosantrifüj (Sigma;1-14ED, Osterode, Almanya)

Görüntüleme Cihazı (Vilbert Lourmat Quantum ST4; 12-640370, Marne-la-Vallée, Fransa)

Otomatik Mikropipet 2-20 µl, 20-200 µl (Thermofischer Scientific; GJ03872, GJ38194, Massachusetts, Amerika)

PCR Tüpü 0,2 ml (Thermo Scientific; AB-0620, Çin)

Mikropipet Ucu 200 µl, 10 µl (Neptune; 2100U, 2040U, California, Amerika)

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Örneklerin Toplanması

Sağlıklı grupta yer alan kedi ve köpeklerden tek bir svab kullanılarak sırası ile burun, ağız, kasık ve perineal bölgeden ve her bölgede en az 5 sn svab ile temas olacak şekilde örnekleme gerçekleştirildi (Morris ve ark., 2012).

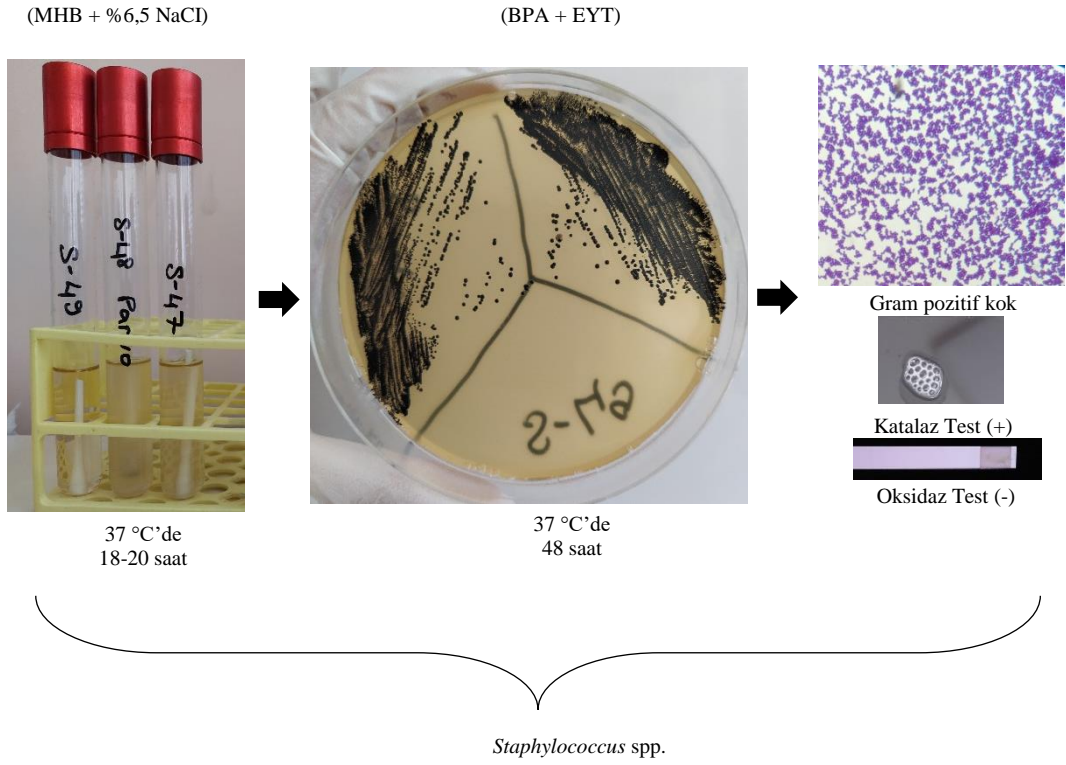
Hasta grupta yer alan kedi ve köpeklerden hastalık bulguları ile ilişkili bölgelerden örnekleme yapıldı (Baron, 2015; Quinn ve ark., 2011). Otitis için kulak svabı, konjunktivitis için göz svabı, stomatitis için ağız svabı, dermatitis-piyoderma için deri svabı, yara enfeksiyonu için yara bölgesi svabı, solunum yolu enfeksiyonu için burun svabı örnekleri alındı.

Hasta gruptan örnekleme yapılan hayvanlarda en az 10 gün antibiyotik kullanılmaması şartı arandı. Toplanan örnekler aynı gün içerisinde laboratuvara ulaştırılarak işleme alındı.

### 3.2.2. Bakteriyolojik Analizler

#### 3.2.2.1. İzolasyon

Örnekler % 6,5 oranında NaCl içeren Müeller Hinton brotha ( MHB + % 6,5 NaCl ) ekim yapıldı ve 37 °C’de aerobik koşullarda 18-20 sa inkübe edildi. İnkübasyon sonrası besiyerinden bir öze dolusu alınarak Egg Yolk Tellurite emülsiyonu eklenmiş Baird Parker agara (BPA) pasajlandı ve 37 °C’de aerobik koşullarda 48 sa inkübe edildi (Buyukcangaz ve ark., 2013; Van Balen ve ark., 2017; Velasco, Sherwood, Rojas-García, & Logue, 2014). İnkübasyon süresi sonunda BPA üzerinde oluşan koloniler renk, boyut, zon oluşturma durumları özellikleri yönünden ve Gram boyama, katalaz ve oksidaz özellikleri ile değerlendirildi. Gram pozitif kok mikroskobik morfolojisine sahip, katalaz testi pozitif ve oksidaz testi negatif saptanan koloniler *Staphylococcus* spp. olarak belirlendi ve tür bazında identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık durumlarının değerlendirilmesi amacıyla % 5 Koyun Kanlı Agarında saf kültürü hazırlandı. Aynı gün identifikasyonu yapılmayacak örnekler gliserol içeren TSB içerisinde -20 °C’de saklandı.

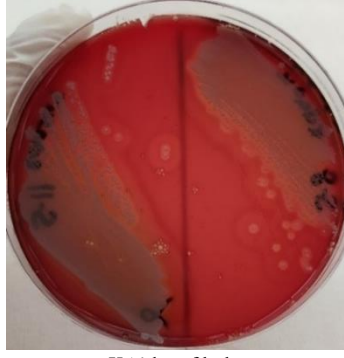


Şekil 1. *Staphylococcus spp.* izolasyon aşamaları

### 3.2.2.2. İdentifikasyon ve Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

*Staphylococcus spp.* olarak cins düzeyinde tanımlamaları yapılan örneklerin identifikasyonları ve antimikrobiyal duyarlılık testleri BD Phoenix 100 otomatize cihazı ile yapıldı.

Bu amaçla, üretici firmanın talimatlarına göre (BD Diagnostics, Oxford, United Kingdom); hazırlanan saf kültür ID Broth içerisinde süspanse edilerek 0,5 McFarland bulanıklığına ayarlandı. AST Broth içerisinde AST indikatöründen bir damla eklendi ve bir kere altüst edilerek homojenize edildi. ID Brothtan (0,5 McFarland) 25 µl alınarak indikatör eklenmiş AST Broth'a aktarıldı ve bir kere altüst edilerek homojenize edildi. Panel üzerindeki ID bölümüne hazırlanan ID Brothtan ve AST bölümüne hazırlanan AST Broth aktarıldı. Aktarım esnasında panel kuyucukları içerisinde hava kalmamasına dikkat edildi. Tüm kuyucuklar broth ile dolduktan sonra panel tıparları kapatılarak BD Phoenix 100 cihazına kayıt ve yükleme işlemi gerçekleştirildi.



KA'da saf kültür



Gram pozitif panel, ID ve AST brothlar



BD Phoenix 100 Otomatize Sistemi

## Şekil 2. İdentifikasyon ve AST hazırlığı ve BD Phoenix 100 cihazı

Antimikrobiyal duyarlılık testi EUCAST kriterleri temel alınarak, broth mikrodilüsyon yöntemi ile uygulandı. KNS'de penisilnaz labil penisilinler için EUCAST kriterlerine göre bir değerlendirme önerilmemesi ve *S. pseudintermedius* ile *S. schleiferi*'de fenotipik metisilin direnci için uygulanabilir oksasilin MİK referans değerleri bulunmaması nedeniyle değerlendirilmede CLSI standartları kullanıldı. Gram pozitif panel içerisinde yer alan Amikasin (AN) 4-16 µg/ml, Amoksisilin/Klavulanat (AMC) 2/1-8/4 µg/ml, Ampisilin (AM) 2-16 µg/ml, Sefoksitin (FOX) 2-16 µg/ml, Siprofloksasin (CIP) 1-4 µg/ml Klindamisin (CC) 0,25-1 µg/ml, Daptomisin (DAP) 1-4 µg/ml, Eritromisin (E) 0,25-4 µg/ml, Fosfomisin (FF) 8-32 µg/ml, Fusidik Asit (FA) 1-8 µg/ml, Gentamisin (GM) 1-4 µg/ml, Levofloksasin (LVX) 1-8 µg/ml, Linezolid (LZD) 2-8 µg/ml, Moksifloksasin (MXF) 0,25-1 µg/ml, Oksasilin (OX) 0,25-4 µg/ml, Penisilin (P) 0,125-0,5 µg/ml, Rifampisin (RA) 0,25-1 µg/ml, Teikoplanin (TEC) 1-8 µg/ml, Tetrasiklin (TE) 0,5-2 µg/ml, Trimetoprim/Sulfametaksazol (SXT) 2/38-8/152 µg/ml ve Vancomisin (VA) 1-16



$\mu\text{g/ml}$  antimikrobiyalleri yönünden incelendi. Test identifikasyon ile eş zamanlı olarak BD Phoenix 100 otomatize cihazı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar 18-20 saat sonrasında alınarak veri kayıt işlemleri gerçekleştirildi.

### 3.2.2.3. MALDI TOF MS Analizi

BD Phoenix 100 otomatize cihazı ile *Staphylococcus intermedius* grup (SIG) olarak belirlenen suşların tür ayrımları MALDI TOF MS analizi ile gerçekleştirildi. Bu amaçla önce SIG olarak belirlenen suşların KA'da subkültürü hazırlandı.

#### 3.2.2.3.1. Protein Ekstraksiyonu

Standart formic acid/asetonitrile prosedürü uygulanarak protein ekstraksiyonu yapıldı. Bu amaçla:

- 1000  $\mu\text{l}$  LC-MS Grade boş bir ependorfa aktarıldı.
- KA'daki 24 saatlik taze kültürden steril öze ile bol miktarda alınarak LC-MS Grade içerisine aktarıldı ve homojenizasyon amacıyla vortexlendi.
- Hazırlanan bakteri süspansiyonu 13.000 rpm'de 2 dk santrifüj edildi ve santrifüj sonrası üstte kalan süpernatant atıldı.
- Pelet üzerine 900  $\mu\text{l}$  etanol ve 300  $\mu\text{l}$  LC-MS Grade aktarıldı ve homojenizasyon amacıyla vortexlendi.
- Hazırlanan süspansiyon 13.000 rpm'de 2 dk santrifüj edildi ve santrifüj sonrası üstte kalan süpernatant atıldı.
- Santrifüj işlemi 13.000 rpm'de 2 dk olacak şekilde tekrar edildi ve kalan yaklaşık 2-20  $\mu\text{l}$  süpernatant atılarak ependorf kapakları açık olacak şekilde oda ısısında kurumaya bırakıldı.
- Kuruyan pelet üzerine %70'lik formik asitten 50  $\mu\text{l}$  eklendi ve homojenizasyon amacıyla vortexlendi.
- Formik asit ve bakteri peleti karışımına 50  $\mu\text{l}$  asetonitril eklenerek, homojenizasyon amacıyla tekrar vortexlendi.
- Son olarak 13.000 rpm'de 2 dk santrifüj edildi ve santrifüj sonrası üstte kalan süpernatant kullanıma hazır hale getirildi.

### 3.2.2.3.2. Analizin Gerçekleştirilmesi

Ekstraksiyon sonrası elde edilen süpernatanttan 1 µl alınarak target (MALDI hedef plakası) üzerine bulunan alanlara yerleştirildi ve oda ısısında kurumaya bırakıldı. Kurumasının ardından her bir örneğe 1 µl matrix solüsyonu (a-siyano-4-hidroksi sinamik asit çözeltisi) eklendi ve oda ısısında kurumaya bırakıldı. Kuruma işlemi sonrası target MS cihazına yerleştirildi ve ölçümler bir Microflex LT cihazı ile FlexControl 3.0 yazılımı (Bruker Daltonics, Leipzig, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi (Murugaiyan, Ahrholdt, Kowbel, & Roesler,2012).



SIG suslarının KA'da subkültür hazırlığı



MALDI-TOF MS cihazı



Bilgisayarda sonuçların izlenmesi

Şekil 3. MALDI-TOF MS analiz hazırlığı ve cihaz

### 3.2.3. Moleküler Analizler

#### 3.2.3.1. DNA Ekstraksiyonu

Hazırlanan saf kültürden bir adet koloni alınarak 300 µl moleküler biyolojik su içerisinde süspansiyon edildi. Vortex ile 10 sn homojenize edildi. Sıcaklık ayarı 99 °C'de kuru blok ısıtıcı içerisinde 5 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 13.000 rpm'de 5 dk boyunca santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan süpernatant kısımdan 200 µl alınarak temiz bir ependorfa aktarıldı ve -20 °C'de moleküler analizler yapılincaya kadar depolandı (Büyükcangaz ve ark., 2013; Stegger ve ark., 2012).

### 3.2.3.2. Multiplex PCR Protokolü

Standart Multiplex PCR, 25 µl hacimde Master mix hazırlanarak gerçekleştirildi. PCR tüplerinde tek örnek için 12,5 µl multiplex temphase master mix (Ampliqon A260303), *mecA*, *mecC* ve *blaZ* primerlerinin her birinden 1 µl (Oligomer), template DNA'dan 1 µl ve 5,5 µl moleküler biyolojik su olacak şekilde hesaplandı ve çalışılacak örnek sayısına göre toplam master mix miktarı hazırlandı. Elde edilen toplam master mix PCR tüplerine 24 µl olacak şekilde dağıtıldı. Son olarak PCR tüplerine 1 µl Template DNA eklenerek Thermal Cycler cihazına yüklendi.

Amplifikasyon, 95°C'de 15 dk TEMPhase hot start enzim aktivasyonu, 95 °C'de 20 sn denatürasyon, 55 °C'de 20 sn primer bağlanması (annealing) ve 72 °C'de 25 sn primer uzaması (extention) aşamalarını kapsayan 34 siklus ve sonunda 72°C'de 5 dk ilave ekstensiyon işlemlerinden oluşmuştur. PCR pozitif kontrolleri; *S. aureus* ATCC 33591 (*mecA* pozitif), *S. aureus* ATCC 29213 (*blaZ* pozitif), *S. aureus* NCTC 13552 (*mecC* pozitif), PCR negatif kontrol için ise moleküler biyolojik su kullanıldı.

### 3.2.3.3. Agaroz Jel Elektroforez

Ethidium bromide içeren %1'lik agaroz jel TAE solüsyonu bulunan Jel elektroforezis tankına yerleştirildi. Her bir örneğe ve pozitif kontrollere ait 10 µl amplikon 2 µl boya ile boyandı. Jel üzerindeki ilk kuyucuk boş bırakılarak belirlenen sıra dahilinde jele yüklemeleri yapıldı. Daha sonra DNA ladder 5 µl hacimde jel üzerindeki ilk kuyucuğa yüklendi ve 110 voltta 65 dk süreyle elektroforez işlemi yapıldı. Bu işlem sonunda, pozitif kontrol ve DNA Marker yardımıyla elde edilen spesifik DNA bantları UV-görüntüleyici sistemi ile görüntülenerek değerlendirildi.

### 3.2.4. Kirby Bauer Disk Difüzyon Testi

Metisilin Dirençli suşlar için Oxacillin (1 µg/disk) ve Cefoxitin (30 µg/ disk) ile teyit amacıyla EUCAST 2021 standartlarına göre Kirby Bauer disk difüzyon testi uygulandı. Bunun için belirlenen suşların kanlı agarda subkültürü hazırlandı ve subkültürden Mueller Hinton Broth içerisinde 0,5 McFarland bulanıklığında saf kültür hazırlanarak steril svab ile Mueller Hinton agar üzerine inoküle edildi. Diskler

yerleştirilerek, 35±1°C'de 18±2 saat inkübe edildi ve oluşan inhibisyon zon çapları değerlendirildi (Matuschek, Brown, & Kahlmeter, 2014).

Tablo 10. EUCAST 2021 Disk difüzyon testi değerlendirme kriterleri

	Cefoxitin (30 µg)		Oxacillin (1 µg)	
	S ≥	R <	S ≥	R <
<i>S. aureus</i>	22	22	-	-
CoNS ( <i>S. epidermidis</i> hariç)	22	22	-	-
<i>S. epidermidis</i>	25	25	-	-
<i>S. pseudintermedius</i> ve <i>S. schleiferi</i>	-	-	20	20

### 3.2.5. İstatistiksel Analiz

Veriler (*Staphylococcus* spp. prevalansı, KNS ve KPS prevalansı, fenotipik antimikrobiyal direnç oranları) SPSS 20.0 programı (Statistical Package for the Social Sciences, IBM-PC 20.0; SPSS Inc., Amerika) kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin (Hayvan türü, örnek grupları, ırk, yaş, cinsiyet grupları, *S. pseudintermedius*, *S. felis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*) normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson's Ki-kare testi veya Fisher's Exact testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Bakteriyolojik Analiz Sonuçları

#### 4.1.1. İzolasyon Sonuçları

##### 4.1.1.1. Kedilerde *Staphylococcus* spp. Prevalansı

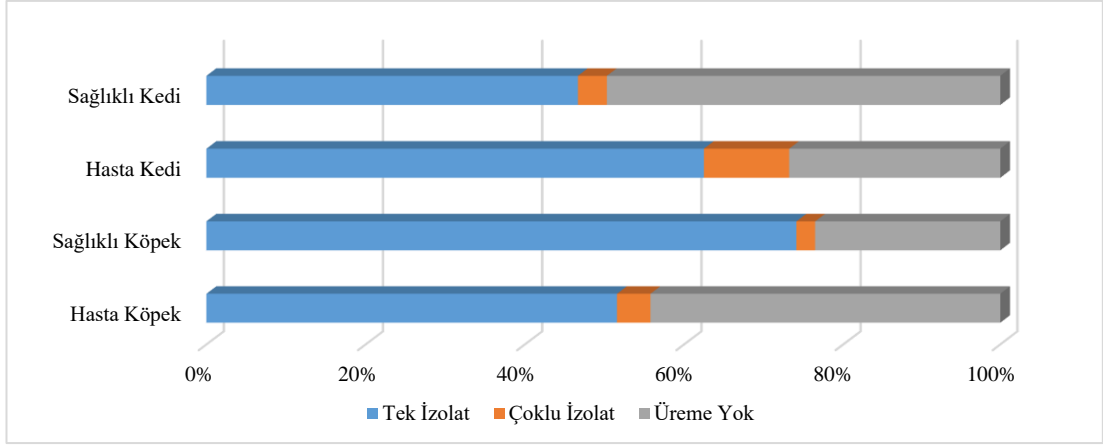
Sağlıklı kedilerin % 50,3 (83/165)'ünden en az bir *Staphylococcus* spp. izole edildi. Toplamda 83 kediden 89 adet *Staphylococcus* spp. izolatu elde edildi. Hasta kedilerin ise % 73,2 (41/56)'sinden en az bir *Staphylococcus* spp. izole edildi. Toplamda 41 kediden 47 adet *Staphylococcus* spp. izolatu elde edildi (Tablo 11). Genel olarak değerlendirildiğinde sağlıklı kedilerden % 53,9 ve hasta kedilerden % 83,9 oranında izolasyon gerçekleştirildi.

##### 4.1.1.2. Köpeklerde *Staphylococcus* spp. Prevalansı

Sağlıklı köpeklerin % 76,5 (65/85)'inden en az bir *Staphylococcus* spp. izole edildi. Toplamda 65 köpekten 67 adet *Staphylococcus* spp. izolatu elde edildi. Hasta köpeklerin % 55,8 (53/95)'inden en az bir *Staphylococcus* spp. izole edildi. Toplamda 53 köpekten 57 adet *Staphylococcus* spp. izolatu elde edildi (Tablo 11). Genel olarak değerlendirildiğinde sağlıklı köpeklerden %78,8 ve hasta köpeklerden % 60 oranında izolasyon gerçekleştirildi.

Tablo 11. Kedi ve köpeklerde sağlıklı ve hasta örnek gruplarına göre *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları

	Kedi				Köpek			
	Sağlıklı (n:165)		Hasta (n:56)		Sağlıklı (n:85)		Hasta (n:95)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tek Tür	77	46,7	35	62,5	63	74,1	49	51,6
İki Farklı Tür	6	3,6	6	10,7	2	2,4	4	4,2
Toplam	83	50,3	41	73,2	65	76,5	53	55,8



Şekil 4. Kedi ve köpeklerde *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları

#### 4.1.1.3. Hasta Kedi ve Köpeklerde Örnek Dağılımına göre *Staphylococcus* spp. Prevalansı

Hasta grupta yer alan hayvanlardan alınan örnek türlerindeki izolasyon oranları incelendiğinde, kedi yara, ağız ve deri svablarından sırasıyla %100, % 88,8 ve % 85,7 oranında, köpek deri, burun ve yara svablarından sırasıyla % 82,3, % 80 ve % 75 oranında *Staphylococcus* spp. izole edildi. Kedilerde deri, ağız ve yara svablarındaki yüksek izolasyon oranlarını % 66,6 oran ile burun svabları, % 54,5 oran ile göz svabları % 50 oran ile kulak svabları izledi. Köpeklerde deri, burun ve yara svablarındaki yüksek izolasyon oranlarını % 53,3 oran ile göz svabı, % 48,8 oran ile kulak svabı ve % 22,2 oran ile ağız svabları izledi (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta kedi ve köpeklerde örnek türlerine göre *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları

Örnek türü	Örnek (n)	Kedi			Köpek			
		İzolasyon (n)	İzolasyon (%)	İzolat (n)	Örnek (n)	İzolasyon (n)	İzolasyon (%)	İzolat (n)
Kulak Svabı	10	5	50	5	45	22	48,8	23
Deri Svabı	21	18	85,7	22	17	14	82,3	16
Göz Svabı	11	6	54,5	6	15	8	53,3	9
Ağız Svabı	9	8	88,8	10	9	2	22,2	2
Burun Svabı	3	2	66,6	2	5	4	80	4
Yara Svabı	2	2	100	2	4	3	75	3
Toplam	56	41	73,2	47	95	53	55,8	57

#### 4.1.1.4. İncelenen Örneklerin Hayvan Türü, Örnek Grubu, Irk, Yaş ve Cinsiyet Bilgilerine göre *Staphylococcus* spp. İzolasyon Oranları ve İstatistik Analiz Sonuçları

İncelenen kedi ve köpek türlerine ait örneklerde *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Örnek grupları yönünden istatistiksel olarak değerlendirildiğinde *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları hasta kedi grubunda ve sağlıklı köpek grubunda önemli derecede yüksek bulundu ( $P<0,05$ ). *Staphylococcus* spp. izolasyon oranı kedilerde ırk ve cinsiyet, köpeklerde ırk, yaş, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Beş yaş üzeri kedilerde *Staphylococcus* spp. izolasyon oranının önemli derecede yüksek olduğu bulundu ( $P<0,05$ ).

Tablo 13. İncelenen örneklerin hayvan türü, örnek grubu, ırk, yaş ve cinsiyet bilgilerine göre *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları ve istatistik analiz sonuçları

	Değişkenler	N	n (%)	P değeri
Hayvan Türü	Kedi	221	124 (56,1)	0,054
	Köpek	180	118 (65,6)	
Örnek Grubu (Kedi)	Sağlıklı	165	83 (50,3)	<b>0,003**</b>
	Hasta	56	41 (73,2)	
Örnek Grubu (Köpek)	Sağlıklı	85	65 (76,5)	<b>0,004**</b>
	Hasta	95	53 (55,8)	
İrk (Kedi)	Evcil Kısa Tüylü	186	107 (57,5)	0,642
	Evcil Uzun Tüylü	32	17 (53,1)	
	Bilinmiyor*	3	0	
İrk (Köpek)	< 10 kg	61	41 (67,2)	0,890
	10-20 kg	27	17 (63)	
	20-40 kg	80	51 (63,8)	
	Bilinmiyor*	12	9 (75)	
Yaş (Kedi)	< 1 yaş	56	24 (42,9)	<b>0,015**</b>
	1-5 yaş	138	81 (58,7)	
	>5 yaş	25	19 (76)	
	Bilinmiyor*	2	0	
Yaş (Köpek)	< 1 yaş	28	20 (71,4)	0,589
	1-5 yaş	84	55 (65,5)	
	>5 yaş	58	35 (60,4)	
	Bilinmiyor*	10	8 (80)	
Cinsiyet (Kedi)	Dişi	141	82 (58,2)	0,538
	Erkek	78	42 (53,8)	
	Bilinmiyor*	2	0	
Cinsiyet (Köpek)	Dişi	81	55 (67,9)	0,355
	Erkek	90	55 (61,1)	
	Bilinmiyor*	9	8 (88,9)	

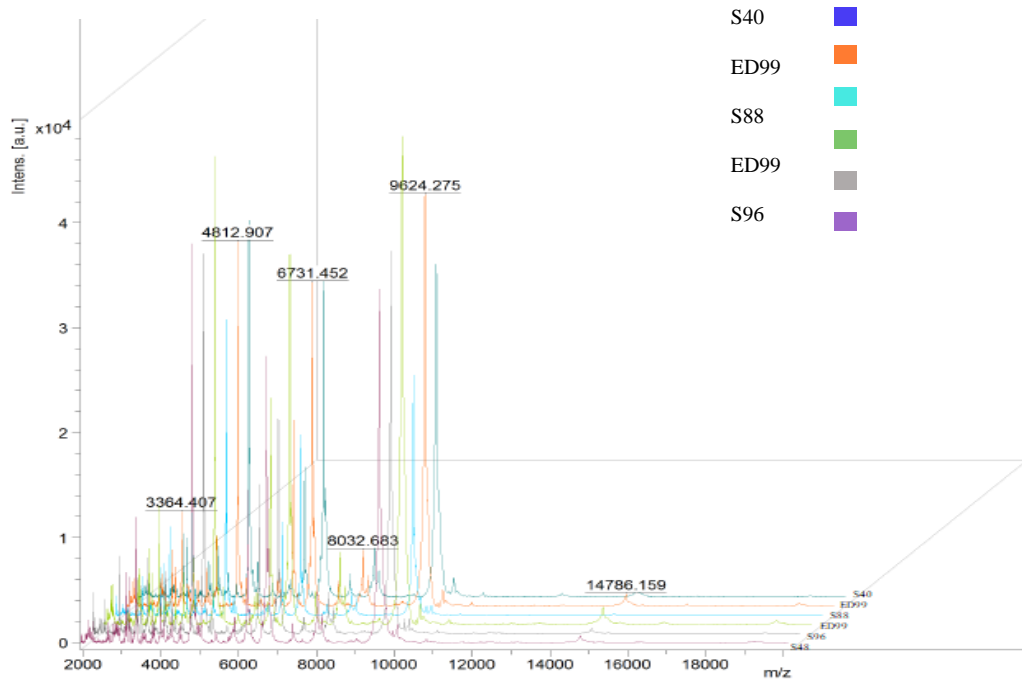
\*: İstatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi. N: örnek sayısı, n: *Staphylococcus* spp. izole edilen örneklerin sayısı, \*\* $P<0,05$

#### 4.1.2. İdentifikasyon Sonuçları

İdentifikasyon BD Phoenix 100 otomatize sistemi ile yapıldı. BD Phoenix 100 otomatize sistemi ile SIG olarak tanımlanan izolatlar bu grup içerisinde yer alan türlerin identifikasyonu amacıyla MALDI-TOF MS analizi ile uygulandı. İdentifikasyon sonuçlarında bütünlüğün korunması ve karışıklığa yol açmaması amacıyla ilk olarak MALDI-TOF MS sonuçları verildi. Elde edilen verilere göre çalışmada incelenen gruplarda tüm Stafilokok türlerinin dağılımı birlikte değerlendirildi.

##### 4.1.2.1. MALDI-TOF MS Analiz Sonuçları

Sağlıklı kedilerden (n:2), hasta kedilerden (n:6), sağlıklı köpeklerden (n:58) ve hasta köpeklerden (n:44) izole edilen toplam 110 adet *Staphylococcus intermedius* grup (SIG) suşlarının grup içi tür ayrımlarının yapılması amacıyla MALDI-TOF MS analizi uygulandı. Yapılan analiz sonrası tüm suşlar, MALDI Biotyper yazılımının tavsiye edilen kriterlerine göre  $\geq 2,0$  skor verdi ve *S. pseudintermedius* olarak identifiye edildi. İncelenen S40, S48, S88 ve S96 nolu izolatlar ve Pozitif kontrollere (ED99 *S. pseudintermedius* suşu) ait kütle spektrum grafikleri Şekil 5’de gösterildi.



Şekil 5. İncelenen SIG izolatları ve Pozitif Kontrollere ait kütle spektrum grafiği



#### 4.1.2.2. Kedilerde Stafilokok Türlerinin Prevalansı

Sağlıklı kedilerden izole edilen stafilokok türleri; % 58,4 (52/89) *S. felis*, % 15,7 (14/89) *S. epidermidis*, % 7,9 (7/89) *S. aureus*, % 4,5 (4/89) *S. simulans*, % 2,2 (2/89) oranı ile *S. pseudintermedius*, *S. hominis*, *S. pettenkoferi*, % 1,1 (1/89) oranı ile *S. xylosus*, *S. capitis*, *S. cohnii* subsp. *cohnii*, *S. caprae*, *S. warneri* ve *S. haemolyticus* olarak tanımlandı (Tablo 14).

Hasta kedilerden izole edilen stafilokok türleri; % 38,3 (18/47) *S. felis*, % 25,5 (12/47) *S. aureus*, % 12,8 (6/47) *S. epidermidis*, % 12,8 (6/47) *S. pseudintermedius*, ve % 6,4 (3/47) *S. capitis*, % 2,1 (1/47) oran ile *S. simulans* ve *S. schleiferi* olarak tanımlandı (Tablo 14).

#### 4.1.2.3. Köpeklerde Stafilokok Türlerinin Prevalansı

Sağlıklı köpeklerden izole edilen stafilokok türleri; % 86,5 (58/67) *S. pseudintermedius*, % 7,5 (5/67) *S. aureus*, % 4,5 (3/67) *S. simulans* ve % 1,5 (1/67) *S. schleiferi* olarak tanımlandı (Tablo 14).

Hasta köpeklerden izole edilen stafilokok türleri ; % 77,2 (44/57) *S. pseudintermedius*, % 8,7 (5/57) *S. aureus*, % 7 (4/57) *S. schleiferi*, % 3,5 (2/57) *S. epidermidis* ve, %1,7 (1/57) oran ile *S. xylosus* ve *S. hominis* olarak tanımlandı (Tablo 14).

Tablo 14. Stafilokok türlerinin sağlıklı ve hasta hayvanlarda dağılımı

Stafilokok Türleri	Sağlıklı		Kedi Hasta		Toplam		Sağlıklı		Köpek Hasta		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. aureus</i>	7	7,9	12	25,5	19	14	5	7,5	5	8,7	10	8,1
<i>S. pseudintermedius</i>	2	2,2	6	12,7	8	5,9	<b>58</b>	<b>86,5</b>	<b>44</b>	<b>77,2</b>	102	82,3
<i>S. felis</i>	<b>52</b>	<b>58,4</b>	<b>18</b>	<b>38,2</b>	70	51,5	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	14	15,7	6	12,7	20	14,7	-	-	2	3,5	2	1,6
<i>S. simulans</i>	4	4,5	1	2,1	5	3,7	3	4,5	-	-	3	2,4
<i>S. capitis</i>	1	1,1	3	6,3	4	2,9	-	-	-	-	-	-
<i>S. caprae</i>	1	1,1	-	-	1	0,7	-	-	-	-	-	-
<i>S. haemolyticus</i>	1	1,1	-	-	1	0,7	-	-	-	-	-	-
<i>S. schleiferi</i>	-	-	1	2,1	1	0,7	1	1,5	4	7	5	4
<i>S. hominis</i>	2	2,2	-	-	2	1,5	-	-	1	1,7	1	0,8
<i>S. xylosus</i>	1	1,1	-	-	1	0,7	-	-	1	1,7	1	0,8
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	1	1,1	-	-	1	0,7	-	-	-	-	-	-
<i>S. warneri</i>	1	1,1	-	-	1	0,7	-	-	-	-	-	-
<i>S. pettenkoferi</i>	2	2,2	-	-	2	1,5	-	-	-	-	-	-
Toplam	89	65,4	47	34,6	136	100	67	54	57	46	124	100

#### 4.1.2.4. Hasta Kedi ve Köpeklerde Stafilokok Türlerinin Örneklere göre Dağılımı

Hasta kedilerde yüksek prevalansa sahip olan, *S. felis*, *S. aureus*, *S. pseudintermedius*, *S. epidermidis*'in örnek türlerine göre dağılımı:

*S. felis*; % 44,4 (8/18) deri svabı, % 22,2 (4/18) göz svabı, % 16,7 (3/18) kulak svabı, % 11,1 (2/18) ağız svabı ve % 5,6 (1/18) yara svabı örneklerinden tanımlanmıştır.

*S. aureus*; % 75 (9/12) deri svabı, % 8,3 (1/12) oran ile kulak, ağız ve burun svabı örneklerinden tanımlanmıştır.

*S. pseudintermedius*; % 16,7 (1/6) oran ile kulak, deri, göz, ağız, yara, burun svabı örneklerinden tanımlanmıştır.

*S. epidermidis*; % 50 (3/6) deri svabı, % 33,3 (2/6) ağız svabı ve % 16,7 (1/6) göz svabı örneklerinden tanımlanmıştır.

Hasta kedilerden tanımlanmış diğer stafilokok türlerinin dağılımı Tablo 15'de gösterildi.

Tablo 15. Hasta kedilerden tanımlanmış stafilokok türleri

Stafilokok türleri	Kulak		Deri		Göz		Ağız		Yara		Burun	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. aureus</i> (n:12)	1	8,3	9	75	-	-	1	8,3	-	-	1	8,3
<i>S. pseudintermedius</i> (n:6)	1	16,7	1	16,7	1	16,7	1	16,7	1	16,7	1	16,7
<i>S. felis</i> (n:18)	3	16,7	8	44,4	4	22,2	2	11,1	-	-	1	5,6
<i>S. epidermidis</i> (n:6)	-	-	3	50	1	16,7	2	33,3	-	-	-	-
<i>S. capitis</i> (n:3)	-	-	1	33,3	-	-	2	66,7	-	-	-	-
<i>S. schleiferi</i> (n:1)	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-
<i>S. simulans</i> (n:1)	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-

Hasta köpeklerde yüksek prevalansa sahip olan, *S. pseudintermedius*, *S. aureus*, *S. schleiferi*'nin örnek türlerine göre dağılımı:

*S. pseudintermedius*; % 43,2 (19/44) kulak svabı, % 20,5 (9/44) deri svabı, % 18,2 (8/44) göz svabı, % 6,8 (3/44) oran ile yara ve burun svabı, % 4,5 (2/44) ağız svabı örneklerinden tanımlanmıştır.

*S. aureus*; % 40 (2/5) deri svabı, % 20 (1/5) oran ile kulak, göz ve burun svabı örneklerinden tanımlanmıştır.

*S. schleiferi*; % 75 (3/4) kulak svabı ve % 25 (1/4) deri svabı örneklerinden tanımlanmıştır.

Hasta köpeklerden tanımlanmış diğer stafilokok türlerinin dağılımı Tablo 16'da gösterildi.

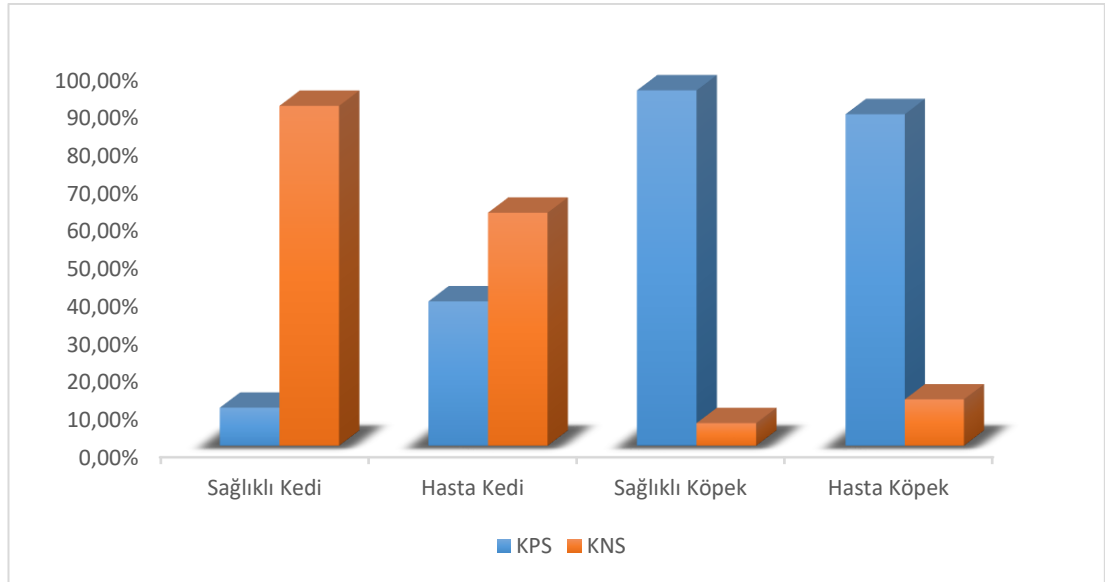
Tablo 16. Hasta köpeklerden identifiye edilen stafilokok türleri

Stafilokok Türleri	Kulak		Deri		Göz		Ağız		Yara		Burun	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. aureus</i> (n:5)	1	20	2	40	1	20	-	-	-	-	1	20
<i>S. pseudintermedius</i> (n:44)	19	43,2	9	20,5	8	18,2	2	4,5	3	6,8	3	6,8
<i>S. epidermidis</i> (n:2)	-	-	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. schleiferi</i> (n:4)	3	75	1	25	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. hominis</i> (n:1)	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. xylosus</i> (n:1)	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-

#### 4.1.2.5. Kedi ve Köpeklerde Koagülaz Pozitif *Staphylococcus* spp. ve Koagülaz Negatif *Staphylococcus* spp. Türlerinin Dağılımı

Sağlıklı kedilerden izole edilen stafilokok türlerinin % 10,1 (9/89)'i Koagülaz Pozitif *Staphylococcus* spp. (KPS) ve % 89,9 (80/89)'u Koagülaz Negatif *Staphylococcus* spp. (KNS) olduğu belirlendi. Hasta kedilerde ise bu oran % 38,3 (18/47) KPS ve % 61,7 (29/47) KNS olarak belirlendi.

Sağlıklı köpeklerden izole edilen Stafilokok türlerinin % 94 (63/67)'ü KPS ve % 6 (4/67)'sı KNS olduğu belirlendi. Hasta köpeklerde ise bu oran % 87,7 (50/57) KPS ve % 12,3 (7/57) KNS olarak belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Sağlıklı ve hasta kedi ve köpeklerden izole edilen KPS ve KNS Türlerinin Dağılımı

Kedi ve köpeklerde KPS ve KNS türlerinin prevalansı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kedilerde KNS türlerinin, köpeklerde ise KPS türlerinin prevalansının yüksek olduğu saptandı ( $P < 0,05$ ). Hem kedilerde hem de köpeklerde sağlıklı ve hasta gruba ait örnekler arasında KNS türleri yönünden önemli bir fark gözlenmedi ( $P > 0,05$ ). KPS türleri yönünden değerlendirildiğinde ise, hasta kedilerde ve sağlıklı köpeklerde KPS türlerinin prevalansının önemli derecede yüksek olduğu bulundu ( $P < 0,05$ ) (Tablo 17).

Tablo 17. KPS ve KNS türlerinin hayvan türü ve örnek gruplarına göre prevalansı ve istatistik analiz sonuçları

		KNS			KPS	
		N	n (%)	P değeri	n (%)	P değeri
Tür	Kedi	221	101 (45,7)	<b>0,000**</b>	27 (12,2)	<b>0,000**</b>
	Köpek	180	11 (6,1)		109 (60,6)	
Örnek grubu (Kedi)	Sağlıklı	165	74 (44,8)	0,662	9 (5,5)	<b>0,000**</b>
	Hasta	56	27 (48,2)		18 (32,1)	
Örnek grubu (Köpek)	Sağlıklı	85	4 (4,7)	0,457	61 (71,8)	<b>0,004**</b>
	Hasta	95	7 (7,4)		48 (50,5)	

\*\*  $P < 0,005$

Kedilerde KNS türlerinin prevalansı ve köpeklerde KPS türlerinin prevalansı ırk, yaş ve cinsiyete göre istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Kedilerde KNS türlerinin ve köpeklerde KPS türlerinin örnek grubu, ırk, yaş ve cinsiyete göre prevalansı ve istatistik analiz sonuçları

Kedi	Değişkenler	KNS			Köpek	Değişkenler	KPS		
		N	n (%)	P değeri			N	n (%)	P değeri
İrk	EKT	186	87 (46,8)	0,751	İrk	< 10 kg	61	40 (65,6)	0,452
	EUT	32	14 (43,8)			10-20 kg	27	14 (51,9)	
	Bilinmiyor*	3	-			-	20-40 kg	80	
Yaş	< 1 yaş	56	22 (39,3)	0,438	Yaş	Bilinmiyor*	12	-	0,452
	1-5 yaş	138	68 (49,3)			< 1 yaş	28	18 (64,3)	
	>5 yaş	25	11 (44)			1-5 yaş	84	53 (63,1)	
	Bilinmiyor*	2	-			>5 yaş	58	31 (53,4)	
Cinsiyet	Dişi	141	70 (49,6)	0,159	Cinsiyet	Bilinmiyor*	10	-	0,195
	Erkek	78	31 (39,7)			Dişi	81	52 (64,2)	
	Bilinmiyor*	2	-			Erkek	90	49 (54,4)	
						Bilinmiyor*	9	-	

\*: İstatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi. N: örnek sayısı, n: KNS ve KPS. izole edilen örneklerin sayısı, EKT: Evcil Kısa Tüylü, EUT: Evcil Uzun Tüylü

#### 4.1.2.6. Kedilerde Çoklu İzolatlara ait Bilgiler

Sağlıklı kedilerin % 3,6 (6/165; n: 89)'sında ve hasta kedilerin % 10,3 (6/56; n:47)'ünde birlikte iki farklı Stafilocok türü izole edildi.

Sağlıklı kedilerden birlikte izole edilen her iki Stafilocok türünün koagülaz negatif olduğu belirlendi. *S. felis* (n:5) ve *S. epidermidis*'in (n:3) çoğunluğu oluşturduğu tespit edildi.

Hasta kedi grubunda incelenen örneklerin 4 adedinde KPS'nin ve KNS'nin birlikte bulunduğu ve iki adedinde ise her iki Stafilocok türünün KNS olduğu belirlendi. KPS ve KNS'in birlikte bulunduğu örnekler deri svablarıydı ve örneklerin tümünde *S. felis* ve *S. aureus* birlikte bulunduğu belirlendi. Bu grupta *S. felis* (n:5) ve *S. aureus*'un (n:4) çoğunluğu oluşturduğu tespit edildi. Sağlıklı ve hasta kedilerdeki çoklu izolatlara ait identifikasyon bilgileri Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19. Kedilerden izole edilen çoklu izolatlara ait bilgiler

Örnek No	Sağlıklı Kedi	Örnek No	Hasta Kedi
S17	<i>S. felis</i> ve <i>S. epidermidis</i>	H11	<i>S. felis</i> ve <i>S. aureus</i> (Deri)
S155	<i>S. felis</i> ve <i>S. epidermidis</i>	H22	<i>S. felis</i> ve <i>S. aureus</i> (Deri)
S81	<i>S. felis</i> ve <i>S. haemolyticus</i>	H23	<i>S. felis</i> ve <i>S. aureus</i> (Deri)
S6	<i>S. felis</i> ve <i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	H46	<i>S. felis</i> ve <i>S. aureus</i> (Deri)
S201	<i>S. felis</i> ve <i>S. simulans</i>	H27	<i>S. felis</i> ve <i>S. capitis</i> (Ağız)
S16	<i>S. epidermidis</i> ve <i>S. warneri</i>	H3	<i>S. epidermidis</i> ve <i>S. schleiferi</i> (Ağız)

#### 4.1.2.7. Köpeklerde Çoklu İzolatlara ait Bilgiler

Sağlıklı köpeklerin % 2,4 (2/85; n: 67)'ünde ve hasta köpeklerin % 4,3 (4/95, n:57)'ünde iki farklı Stafilocok türü izole edildi.

Sağlıklı köpeklerden izole edilen her iki Stafilocok türünün KPS ve her iki örnekte de *S. pseudintermedius* ve *S. aureus*' un birlikte bulunduğu belirlendi.

Hasta köpek grubunda incelenen örneklerin iki adedinde KPS'nin, bir adedinde KNS'nin ve diğer bir adedinde hem KPS hem de KNS'nin birlikte bulunduğu tespit edildi. Çoklu izolatlarda *S. aureus* (n:3), *S. pseudintermedius* (n:2) ve *S. epidermidis*'in (n:2) çoğunluğu oluşturduğu tespit edildi. Sağlıklı ve hasta köpeklerdeki çoklu izolatlara ait identifikasyon bilgileri Tablo 20'de gösterildi.

Tablo 20. Köpeklerden izole edilen çoklu izolatlara ait bilgiler

Örnek No	Sağlıklı Köpek	Örnek No	Hasta Köpek
S31	<i>S. pseudintermedius</i> ve <i>S. aureus</i>	19336	<i>S. pseudintermedius</i> ve <i>S. aureus</i> (Göz)
S229	<i>S. pseudintermedius</i> ve <i>S. aureus</i>	H8	<i>S. pseudintermedius</i> ve <i>S. aureus</i> (Kulak)
		H54	<i>S. epidermidis</i> ve <i>S. aureus</i> (Deri)
		H30	<i>S. epidermidis</i> ve <i>S. xylosus</i> (Deri)

## 4.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Sonuçları

Elde edilen toplam 260 adet Stafilocok izolatına BD Phoenix 100 otomatize cihazında identifikasyon ile eş zamanlı olarak antimikrobiyal duyarlılık testi uygulandı. Bu test ile 9 farklı antimikrobiyal grubunda yer alan 21 antimikrobiyal değerlendirildi.

Gram pozitif panel içerisinde bulunan nitrosefin tabanlı test ile de izolatların beta-laktamaz aktiviteyi değerlendirildi.

### 4.2.1. Beta-laktam Grubu Antimikrobiyallere Duyarlılık Test Sonuçları

İzolatların beta-laktamaz aktivitesi tespiti (penisilinaz labil penisilinlere direnç durumları) penisilin MİK'lerine ve nitrosefin test sonuçlarına göre değerlendirildi. Penisiline dirençli bulunan Stafilocok türleri diğer penisilinaz-labil penisilinlere de (örn: ampisilin) dirençli kabul edildi.

Çalışmada kedilerden izole edilen *Staphylococcus* spp.'nin % 57,4 (78/136) oranında beta-laktamaz enzim aktivitesine sahip olduğu tespit edildi. Bu oran sağlıklı kedilerde % 55,1 (49/89) ve hasta kedilerde ise % 61,7 (29/47) olarak saptandı.

Köpeklerden izole edilen *Staphylococcus* spp.'nin % 50 (62/124) oranında beta-laktamaz enzim aktivitesine sahip olduğu tespit edildi. Bu oran sağlıklı köpeklerde % 46,3 (31/67) ve hasta köpeklerde ise % 54,4 (31/57) olarak saptandı.

Tablo 21. *Staphylococcus* spp.'nin penisilin direnci ve nitrosefin test sonuçları

	<i>Staphylococcus</i> spp. (n)	P		Nitrosefin Test		
		n	%	n	%	
Kedi	Sağlıklı	89	49	55,1	49	55,1
	Hasta	47	29	61,7	29	61,7
	Toplam	136	78	57,4	78	57,4
Köpek	Sağlıklı	67	31	46,3	31	46,3
	Hasta	57	31	54,4	31	54,4
	Toplam	124	62	50	62	50
Genel Toplam	260	140	53,8	140	53,8	

P: Penisilin

Sağlıklı kedilerde beta-laktamaz enzim aktivitesinin en fazla görüldüğü türler % 42,9 (21/49) *S. felis* ve % 22,4 (11/49) *S. epidermidis* ve hasta kedilerde ise % 34,5 (10/29) *S. aureus* ve % 20,7 (6/29) *S. felis* ve *S. epidermidis* olarak saptandı. Sağlıklı ve hasta köpeklerde ise sırasıyla % 90,3 (28/31) ve %77,4 (24/31) oran ile beta-laktamaz enzim aktivitesinin en fazla görüldüğü türün *S. pseudintermedius* olduğu saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. Beta-laktamaz enzim aktivitesi bulunan Stafilokok türlerinin kedi ve köpeklerdeki dağılım

Stafilokok Türleri	Kedi						Köpek						Genel	
	Sağlıklı (n:49)		Hasta (n:29)		Toplam (n:78)		Sağlıklı (n:31)		Hasta (n:31)		Toplam (n:62)		Toplam (n:140)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. aureus</i>	4	8,2	10	34,5	14	17,9	3	9,7	3	9,7	6	9,7	20	14,3
<i>S.pseudintermedius</i>	1	2	4	13,8	5	6,4	28	90,3	24	77,4	52	83,9	57	40,7
<i>S. felis</i>	21	42,9	6	20,7	27	34,6	-	-	-	-	-	-	27	19,3
<i>S. epidermidis</i>	11	22,4	6	20,7	17	21,8	-	-	1	3,2	1	1,6	18	12,9
<i>S. simulans</i>	3	6,1	1	3,4	4	5,1	-	-	-	-	-	-	4	2,9
<i>S. hominis</i>	2	4,1	-	-	2	2,6	-	-	1	3,2	1	1,6	3	2,1
<i>S. pettenkoferi</i>	1	2	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-	1	0,7
<i>S. capitis</i>	1	2	2	6,9	3	3,8	-	-	-	-	-	-	3	2,1
<i>S. caprae</i>	1	2	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-	1	0,7
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	1	2	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-	1	0,7
<i>S. haemolyticus</i>	1	2	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-	1	0,7
<i>S. xylosus</i>	1	2	-	-	1	1,3	-	-	1	3,2	1	1,6	2	1,4
<i>S. warnerii</i>	1	2	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-	1	0,7
<i>S. schleiferi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,2	1	1,6	1	0,7

Metisilin direncini saptamak amacıyla *S. aureus*'ta sefoksitin ve/veya oksasilin MİK'leri, KNS, *S. pseudintermedius* ve *S. schleiferi*'de yalnızca oksasilin MİK'leri değerlendirildi. Stafilokok türlerine göre yapılan değerlendirme sonucu oksasilin ve/veya sefoksitin dirençli bulunan izolatlar fenotipik olarak metisilin dirençli *Staphylococcus* spp. olarak ifade edildi.

Toplam 260 Stafilokok suşunun 41 adedi (% 15,8) fenotipik MRS olarak tanımlandı. Çalışmada kedilerden izole edilen *Staphylococcus* spp.'nin % 17,6 (24/136), oranında fenotipik MRS olduğu saptandı. Bu oran sağlıklı kedilerde % 16,9 (15/89) ve hasta kedilerde ise % 19,1 (9/47) idi. Köpeklerden izole edilen *Staphylococcus* spp.'nin % 13,7 (17/124) oranında fenotipik MRS olduğu saptandı. Bu

oran sağlıklı köpeklerde % 13,4 (9/67) ve hasta köpeklerde ise % 14 (8/57) idi (Tablo 23).

Fenotipik MRS saptanan izolatlar, oksasilin (penisilinaz-stabil penisilinler), sefoksitin (sefalosporinler), amoksisilin/klavulanat (beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları), penisilin ve ampisiline (penisilinaz-labil penisilinler) dirençli olarak değerlendirildi.

Tablo 23. Hayvan türlerine ve stafilocok türlerine göre oksasilin ve sefoksitin direnç durumları ve fenotipik MRS oranları

		OX		FOX		Toplam MRS					
		N	n	%	n	%	n	%			
Sağlıklı (n:89)	<i>S. aureus</i>	7	0	0	0	0	15	16,9			
	<i>S. pseudintermedius</i>	2	1	50	-	-					
	KNS	80	14	17,5	-	-					
	<i>S. aureus</i>	12	1	8,3	1	8,3					
	Hasta Kedi (n:47)	<i>S. pseudintermedius</i>	6	4	66,6	-			-	9	19,1
		<i>S. schleiferi</i>	1	0	0	-			-		
KNS		28	4	14,3	-	-					
Toplam (n:136)	<i>S. aureus</i>	19	1	5,3	1	5,3	24	17,6			
	<i>S. pseudintermedius</i>	8	5	62,5	-	-					
	<i>S. schleiferi</i>	1	0	0	-	-					
	KNS	108	18	16,6	-	-					
Sağlıklı (n:67)	<i>S. aureus</i>	5	2	40	2	40	9	13,4			
	<i>S. pseudintermedius</i>	58	7	12,1	-	-					
	<i>S. schleiferi</i>	1	0	0	-	-					
	KNS	3	0	0	-	-					
	Hasta Köpek (n:57)	<i>S. aureus</i>	5	1	20	1			20	8	14
		<i>S. pseudintermedius</i>	44	6	13,6	-			-		
		<i>S. schleiferi</i>	4	0	0	-			-		
		KNS	4	1	25	-			-		
	Toplam (n:124)	<i>S. aureus</i>	10	3	30	3			30	17	13,7
		<i>S. pseudintermedius</i>	102	13	12,7	-			-		
<i>S. schleiferi</i>		5	0	0	-	-					
KNS		7	1	14,3	-	-					
Genel Toplam (n:260)	<i>S. aureus</i>	29	4	13,8	4	13,8	41	15,8			
	<i>S. pseudintermedius</i>	110	13	11,8	-	-					
	<i>S. schleiferi</i>	6	0	0	-	-					
	KNS	115	19	16,5	-	-					

N: örnek sayısı, OX: oksasilin, FOX: sefoksitin

Kedi ve köpeklerde fenotipik MRS'nin türlere göre dağılımı Tablo 24'de ayrıca verildi.



Tablo 24. Fenotipik metisilin dirençli Stafilocok türlerinin kedi ve köpeklerdeki dağılım

Stafilokok Türleri	Kedi						Köpek						Genel	
	Sağlıklı (n:15)		Hasta (n:9)		Toplam (n:24)		Sağlıklı (n:9)		Hasta (n:8)		Toplam (n:17)		Toplam (n:41)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. aureus</i>	-	-	1	11,1	1	4,1	2	22,2	1	12,5	3	17,6	4	9,8
<i>S.pseudintermedius</i>	1	6,7	4	44,4	5	20,8	7	77,8	6	75	13	76,5	18	43,9
<i>S. felis</i>	1	6,7	1	11,1	2	8,3	-	-	-	-	-	-	2	4,9
<i>S. epidermidis</i>	6	40	2	22,2	8	33,3	-	-	-	-	-	-	8	19,5
<i>S. hominis</i>	2	13,3	-	-	2	8,3	-	-	1	12,5	1	5,9	3	7,3
<i>S. pettenkoferi</i>	2	13,3	-	-	2	8,3	-	-	-	-	-	-	2	4,9
<i>S. capitis</i>	-	-	1	11,1	1	4,1	-	-	-	-	-	-	1	2,4
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	1	6,7	-	-	1	4,1	-	-	-	-	-	-	1	2,4
<i>S. haemolyticus</i>	1	6,7	-	-	1	4,1	-	-	-	-	-	-	1	2,4
<i>S. xylosus</i>	1	6,7	-	-	1	4,1	-	-	-	-	-	-	1	2,4

#### 4.2.2. Diğer Grup Antimikrobiyallere Duyarlılık Test Sonuçları

Aminoglikozit grubu içerisinde yer alan amikasin ve gentamisin antimikrobiyalleri yönünden değerlendirme yapıldı. Elde edilen Stafilocok şuşları % 0,4 oranında amikasine dirençli bulundu. Sağlıklı kedilerden izole edilen *S. felis*'in amikasine dirençli tek suş olduğu saptandı. Tüm izolatların gentamisine % 13,5 oranında dirençli olduğu bulundu.

Glikopeptit grubu içerisinde yer alan teikoplanin ve vankomisin antimikrobiyalleri yönünden değerlendirme yapıldı. Elde edilen tüm Stafilocok şuşları vankomisine duyarlı bulunurken, teikoplanine % 0,4 oranında dirençli bulundu. Hasta köpek grubunda piyoderma vakasından izole edilen *S. pseudintermedius* suşu teikoplanine dirençli tek suş olduğu saptandı.

Makrolid grubu içerisinde yer alan eritromisin, linkozamid grubu içerisinde yer alan klindamisin ve oksazolidinonlardan linezolid antimikrobiyali yönünden değerlendirme yapıldı. Stafilocok şuşları % 31,5 oranında eritromisine, % 19,6 oranında klindamisine dirençli bulunurken, tüm şuşların linezolide duyarlı olduğu bulundu.

Florokinolon grubu içerisinde yer alan siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin antimikrobiyali yönünden değerlendirme yapıldı. Stafilocok şuşları %

8,1 oranında siprofloksasine, % 8,5 oranında levofloksasine ve % 7,7 oranında moksifloksasine dirençli bulundu.

Tetrasiklin grubu içerisinde yer alan tetrasiklin antimikrobiyal yönünden değerlendirme yapıldı. Elde edilen Stafilocok şuşları % 25,8 oranında tetrasikline dirençli bulundu. Tetrasiklin direnci sağlıklı köpek izolatlarında % 35,8 ve hasta köpek izolatlarında % 50,9 oranında bulundu.

Daptomisin, fosfomisin, fusidik asit, rifampisin ve trimetoprim /sulfametaksazol antimikrobialleri yönünden değerlendirme yapıldı. Elde edilen Stafilocok şuşları daptomisine % 0,4 oranında, fosfomisine % 13,5 oranında, fusidik asite % 6,5 oranında, rifampisine % 5,8 oranında, trimetoprim/sulfametaksazole % 10 oranında dirençli bulundu. Hasta köpek grubunda otitis vakasından izole edilen *S. pseudintermedius* suşu daptomisine dirençli tek suş olduğu saptandı.

Tablo 25. Sağlıklı ve hasta grup izolatlarında beta-laktam grubu dışındaki diğer antimikrobiyallere duyarlılık testi sonuçları

Antimikrobiyal Grupları	Antimikrobiyaller	Kedi									Köpek						Toplam (n:260)														
		Sağlıklı (n:89)			Hasta (n:47)			Sağlıklı (n:67)			Hasta (n:57)			Sağlıklı		Hasta		Sağlıklı		Hasta											
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	S	I	S	I												
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%										
Aminoglikozit	AN	88	98,9	-	1	1,1	45	95,7	2	4,3	-	67	100	-	-	56	98,2	1	1,8	-	256	98,5	3	1,2	1	0,4					
	GM	83	93,4	-	6	6,7	38	80,9	-	9	19,1	58	86,6	-	9	13,4	46	80,7	-	11	19,3	225	86,5	-	35	13,5					
Glikopeptit	TEC	89	100	-	-	-	47	100	-	-	-	67	100	-	-	56	98,2	-	1	1,8	259	99,6	-	1	0,4						
	VA	89	100	-	-	-	47	100	-	-	-	67	100	-	-	-	-	-	-	-	260	100	-	-	-	-					
Makrolid	E	53	59,6	-	36	40,4	31	66	-	16	34	55	82,1	-	12	17,9	39	68,4	-	18	31,6	178	68,5	-	82	31,5					
Linkozamid	CC	47	52,8	21	23,6	21	23,6	28	59,6	7	14,9	12	25,5	42	62,7	19	33,3	6	9	32	56,1	13	22,8	12	21,1	149	57,3	60	23,1	51	19,6
Oksazolidinon	LZD	89	100	-	-	-	47	100	-	-	-	67	100	-	-	57	100	-	-	-	260	100	-	-	-	-	-	-			
Florokinolon	CIP	85	95,5	-	4	4,5	43	91,5	-	4	8,5	61	91	-	6	9	50	87,7	-	7	12,3	239	91,9	-	21	8,1					
	LVX	85	95,5	-	4	4,5	43	91,5	-	4	8,5	61	91	-	6	9	49	86	-	8	14	238	91,5	-	22	8,5					
	MXF	85	95,5	-	4	4,5	42	89,4	-	5	10,6	61	91	-	6	9	52	91,2	-	5	8,8	240	92,3	-	20	7,7					
Tetrasiklin	TE	78	87,6	4	4,5	7	7,9	40	85,1	-	7	14,9	43	64,2	-	24	35,8	28	49,1	-	29	50,9	189	72,7	4	1,5	67	25,8			
	DAP	89	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56	98,2	-	1	1,8	259	99,6	-	1	0,4					
	FF	64	71,9	-	25	28,1	39	83	-	8	17	67	100	-	-	55	96,5	-	2	3,5	225	86,5	-	35	13,5						
Diğer	FA	78	87,6	-	11	12,4	45	95,7	-	2	4,3	67	100	-	-	53	93	-	4	7	243	93,5	-	17	6,5						
	RA	87	97,8	-	2	2,2	44	93,6	-	3	6,4	61	91	-	6	9	53	93	-	4	7	245	94,2	-	15	5,8					
	SXT	87	97,8	-	2	2,2	42	89,4	-	5	10,6	54	80,6	-	13	19,4	51	89,5	-	6	10,5	234	90	-	26	10					

Çalışmada prevalansı yüksek saptanan *S. pseudintermedius*, *S. felis*, *S. aureus* ve *S. epidermidis* türlerinin kendi aralarında farklı antimikrobilyallere dirençleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Yukarıda bildirilen Stafilokok türlerinde en yüksek oranda direnç penisilin ve ampisiline karşı saptandı. Bu türler arasında *S. epidermidis*'in % 81,8 oran ile en yüksek penisiline ve ampisiline direnç gösteren tür olduğu belirlendi (P< 0,05). Fenotipik metisilin direnci ise türler arasında çeşitlilik gösterdi ve yine *S. epidermidis*'in % 36,4 oran ile oksasilin, sefoksitin ve amoksisilin klavulanik asit antimikrobilyallerine en yüksek dirençli tür olduğu belirlendi (P<0,05). Diğer antimikrobilyaller yönünden değerlendirildiğinde, *S. aureus*'un % 27,6 ile gentamisine, *S. epidermidis*'in % 68,2 ve % 40,9 oranları ile eritromisine ve fusidik asite, *S. felis*'in % 38,6 oran ile fosfomisine en dirençli türler olduğu saptandı (P<0,05). *S. pseudintermedius*'un % 48,2, % 12,7 ve % 20,9 oranları ile ise tetrasiklin, rifampisin ve trimetoprim sülfametoksazole en dirençli tür olduğu tespit edildi (P<0,05).

Tablo 26. En fazla izole edilen Stafilokok türlerinin antimikrobiyal direnç profili ve istatistiksel analiz sonuçları

	<i>S. pseudintermedius</i> (n:110)		<i>S. felis</i> (n:70)		<i>S. aureus</i> (n:29)		<i>S. epidermidis</i> (n:22)		P değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	
P	57	<b>51,8</b>	27	<b>38,6</b>	20	<b>69</b>	18	<b>81,8</b>	0,001**
AM	57	<b>51,8</b>	27	<b>38,6</b>	20	<b>69</b>	18	<b>81,8</b>	0,001**
AMC	18	16,4	2	2,9	4	13,8	8	36,4	0,001**
OX	18	16,4	2	2,9	4	13,8	8	36,4	0,001**
FOX	18	16,4	2	2,9	4	13,8	8	36,4	0,001**
AN	0	0	1	1,4	0	0	0	0	0,511
GM	24	21,8	1	1,4	8	<b>27,6</b>	0	0	0,000**
TEC	1	0,9	0	0	0	0	0	0	0,776
VA	0	0	0	0	0	0	0	0	-*
E	31	28,2	17	24,3	6	20,7	15	<b>68,2</b>	0,000**
CC	20	18,2	17	<b>24,3</b>	5	17,2	4	18,2	0,749
LZD	0	0	0	0	0	0	0	0	-*
CIP	18	16,4	0	0	0	0	3	13,6	0,001**
LVX	18	16,4	0	0	0	0	4	18,2	0,000**
MXF	16	14,5	0	0	0	0	4	18,2	0,001**
TE	53	<b>48,2</b>	2	2,9	2	6,9	4	18,2	0,000**
DAP	1	0,9	0	0	0	0	0	0	0,775
FF	2	1,8	27	<b>38,6</b>	0	0	1	4,5	0,000**
FA	1	0,9	0	0	0	0	9	<b>40,9</b>	0,000**
RA	14	12,7	0	0	0	0	0	0	0,000**
SXT	23	20,9	0	0	1	3,4	2	9,1	0,000**

\*:istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. \*\*: p<0,05

### 4.2.3. Çoklu Antimikrobiyal Direnç (MDR) Sonuçları

İzole edilen toplam 260 adet Stafilokok suşunun 70 adedinin en az üç farklı gruba ait antimikrobiyallere karşı dirençli olduğu bulundu. Buna göre % 26,9 oranında çoklu antimikrobiyal dirençli (MDR) *Staphylococcus* spp. tespit edildi. Kedi ve köpeklerden elde edilen *Staphylococcus* spp.'nin tek, iki ve en az üç grup antimikrobiyallere dirençlilik durumu Tablo 27'de gösterildi.

Tablo 27. Kedi ve köpeklerdeki *Staphylococcus* spp.'nin antimikrobiyal grup sayılarına göre direnç dağılımları

Direnç	Kedi				Köpek				Toplam	
	Sağlıklı (n:89)		Hasta (n:47)		Sağlıklı (n:67)		Hasta (n:57)		Toplam (n:260)	
Antimikrobiyal Grup Sayısı	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	25	28,1	17	36,2	15	22,4	10	17,5	67	25,8
2	19	21,3	7	14,9	11	12,4	11	19,3	48	18,5
En az 3*	26	29,2	14	29,8	12	17,9	18	31,6	70	26,9

\*Bu gruptakiler MDR olarak belirlendi.

### 4.3. PCR Analiz sonuçları

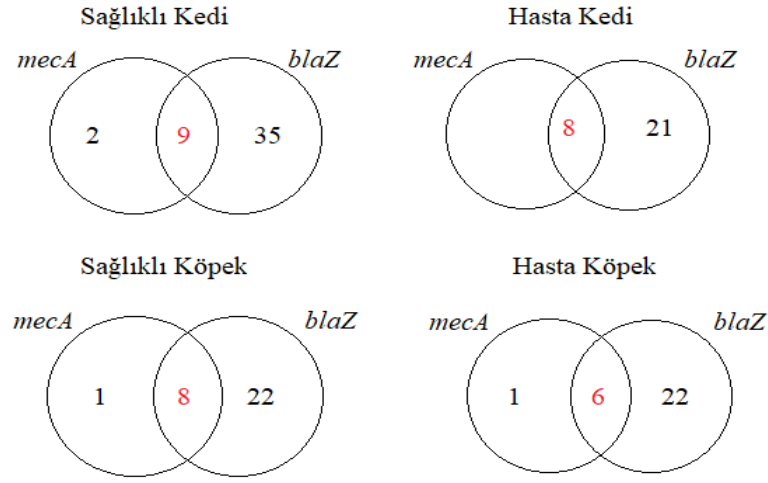
Toplam 260 Stafilokok suşu multiplex PCR ile *mecA*, *mecC* ve *blaZ* genleri yönünden incelendi. *mecA* (162 bç) ve *mecC* (138 bç) gen bölgelerinin bant büyüklüklerinin birbirine yakın olması nedeniyle, incelenen örneklerin bu gen bölgelerinde pozitif bant saptandığı durumlarda sözkonusu genler yönünden tekrar ayrı ayrı PCR işlemi yapılarak sonuç teyit edildi.

PCR analizleri sonucunda izolatların % 50,4 (131/260) oranında *blaZ* geni, %13,5 (35/260) oranında *mecA* genini taşıdıkları, *mecC* genini ise taşımadıkları saptandı. Sağlıklı ve hasta grup kedi ve köpek izolatlarında *blaZ* ve *mecA* genlerinin bulunma oranları Tablo 28'de gösterildi.

Tablo 28. Stafilokok suşlarının *mecA*, *mecC*, ve *blaZ* genlerini bulundurma oranları

	İzolat (n)	<i>blaZ</i> (%)	<i>mecA</i> (%)	<i>mecC</i> (%)	
Kedi	Sağlıklı	89	44 (49,4)	11 (12,4)	-
	Hasta	47	29 (61,7)	8 (17)	-
	Toplam	136	73 (53,7)	19 (14)	-
Köpek	Sağlıklı	67	30 (44,8)	9 (13,4)	-
	Hasta	57	28 (49,1)	7 (12,3)	-
	Toplam	124	58 (46,8)	16 (12,9)	-
<b>Genel Toplam</b>	<b>260</b>	<b>131 (50,4)</b>	<b>35 (13,5)</b>	<b>-</b>	

Stafilokok suşlarının *mecA* ve *blaZ* genlerini tek ve birlikte bulundurma durumları Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7. Kedi ve köpeklerde Stafilokok suşlarının *mecA* ve *blaZ* genlerini bulundurma durumları

Beta-laktamaz enzim üretimi kodlayan *blaZ* geni kedilerden izole edilen stafilokokların % 53,7 (73/136) ve köpeklerden izole edilen stafilokokların % 46,8’inde (58/124) tespit edildi. Buna göre sağlıklı kedi izolatlarının % 49,4 (44/89) ve hasta kedi izolatlarının % 61,7 (29/47) oranlarında, sağlıklı köpek izolatlarının % 44,8 (30/67) ve hasta köpek izolatlarının % 49,1 (28/57) oranlarında beta-laktamaz enzim aktivitesine sahip olduğu tespit edildi.

Bu gen bölgesini barındıran 131 adet Stafilokok suşunun % 42 (55/131) *S. pseudintermedius*, % 19,8 (26/131) *S. felis*, % 15,3 (20/131) *S. aureus* % 12,2 (16/131) *S. epidermidis*, % 3,1 (4/131) *S. simulans*, % 1,5 (2/131) oranları ile *S. capitis* ve *S. hominis*, % 0,8 (1/131) oranları ile *S. caprae*, *S. pettenkoferi*, *S. haemolyticus*, *S. schleiferi*, *S. warnerii* ve *S. xylosus* türleriydi.

Kedilerden izole edilen *blaZ* aracılı beta-laktamaz enzim aktivitesine sahip Stafilokok türleri % 35,6 (26/73) *S. felis*, % 21,9 (16/73) *S. epidermidis*, % 19,2 (14/73) *S. aureus*, % 6,8 (5/73) *S. pseudintermedius*, % 5,5 (4/73) *S. simulans*, % 2,7 (2/73) *S. capitis* ve *S. hominis*, % 1,4 (1/73) oranı ile *S. pettenkoferi*, *S. caprae*, *S. haemolyticus* ve *S. warnerii* olduğu belirlendi (Tablo 29).

Köpeklerden izole edilen beta-laktamaz enzim aktivitesine sahip Stafilokok türlerinin % 86,2 (50/58) *S. pseudintermedius*, % 10,3 (6/58) *S. aureus*, % 1,7 (1/58) oranı ile *S. schleiferi* ve *S. xylosus* olduğu belirlendi (Tablo 29).

Tablo 29. *blaZ* geni saptanan Stafilokok türlerinin kedi ve köpeklerdeki dağılımı

Stafilokok türleri	Kedi						Köpek						Genel	
	Sağlıklı (n:44)		Hasta (n:29)		Toplam (n:73)		Sağlıklı (n:30)		Hasta (n:28)		Toplam (n:58)		Toplam (n:131)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. aureus</i>	4	9,1	10	34,5	14	19,2	3	10	3	10,7	6	10,3	20	15,3
<i>S. pseudintermedius</i>	1	2,3	4	13,8	5	6,8	27	90	23	82,1	50	86,2	55	42
<i>S. felis</i>	20	45,5	6	20,7	26	35,6	-	-	-	-	-	-	26	19,8
<i>S. epidermidis</i>	10	22,2	6	20,7	16	21,9	-	-	-	-	-	-	16	12,2
<i>S. simulans</i>	3	6,8	1	3,4	4	5,5	-	-	-	-	-	-	4	3,1
<i>S. hominis</i>	2	4,5	-	-	2	2,7	-	-	-	-	-	-	2	1,5
<i>S. pettenkoferi</i>	1	2,3	-	-	1	1,4	-	-	-	-	-	-	1	0,8
<i>S. capitis</i>	-	-	2	6,9	2	2,7	-	-	-	-	-	-	2	1,5
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. caprae</i>	1	2,3	-	-	1	1,4	-	-	-	-	-	-	1	0,8
<i>S. haemolyticus</i>	1	2,3	-	-	1	1,4	-	-	-	-	-	-	1	0,8
<i>S. xylosus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,6	1	1,7	1	0,8
<i>S. warnerii</i>	1	2,3	-	-	1	1,4	-	-	-	-	-	-	1	0,8
<i>S. schleiferi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,6	1	1,7	1	0,8

Toplam 260 Stafilokok suşunun 35 adedi (% 13,5) genotipik olarak MRS olduğu tespit edildi. MRS türlerinin % 51,4'ü MRSP, % 22,9'u MR *S. epidermidis* (MRSE), % 11,4'ü MRSA, % 5,7'si MR *S. hominis*, % 2,9 oran ile MR *S. cohnii* subsp. *cohnii*, MR *S. haemolyticus*, MR *S. capitis* olduğu tespit edildi.

Tüm kedilerde MRS prevalansı % 8,6 (19/221) olarak belirlendi. Bu oran sağlıklı kedilerde % 6,7 (11/165) ve hasta kedilerde % 14,3 (8/56) idi.

Kedilerden izole edilen *Staphylococcus* spp.'nin % 14 (19/136)'ü MRS olarak tanımlandı. Bu oran sağlıklı kedilerde % 12,4 (11/89) ve hasta kedilerde % 17 (8/47)'si idi.

Kedilerden izole edilen MR türlerin % 42,1'i (8/19) *S. epidermidis*, % 26,3'ü (5/19) *S. pseudintermedius*, % 10,5'i (2/19) *S. hominis*, % 5,7 (1/19) oran ile *S. aureus*, *S. cohnii* subsp. *cohnii*, *S. haemolyticus* ve *S. capitis* olduğu saptandı. En yüksek oranlarda metisilin direnci gözlenen türler, sağlıklı kedilerde *S. epidermidis* (% 54,5),

*S. hominis* (% 18,2) ve hasta kedilerde *S. pseudintermedius* (% 50), *S. epidermidis* (% 25) idi (Tablo 30).

Tüm köpeklerde MRS prevalansı % 8,9 (16/180) olarak belirlendi. Bu oran sağlıklı köpeklerde % 10,6 (9/85) ve hasta köpeklerde % 7,4 (7/95) idi.

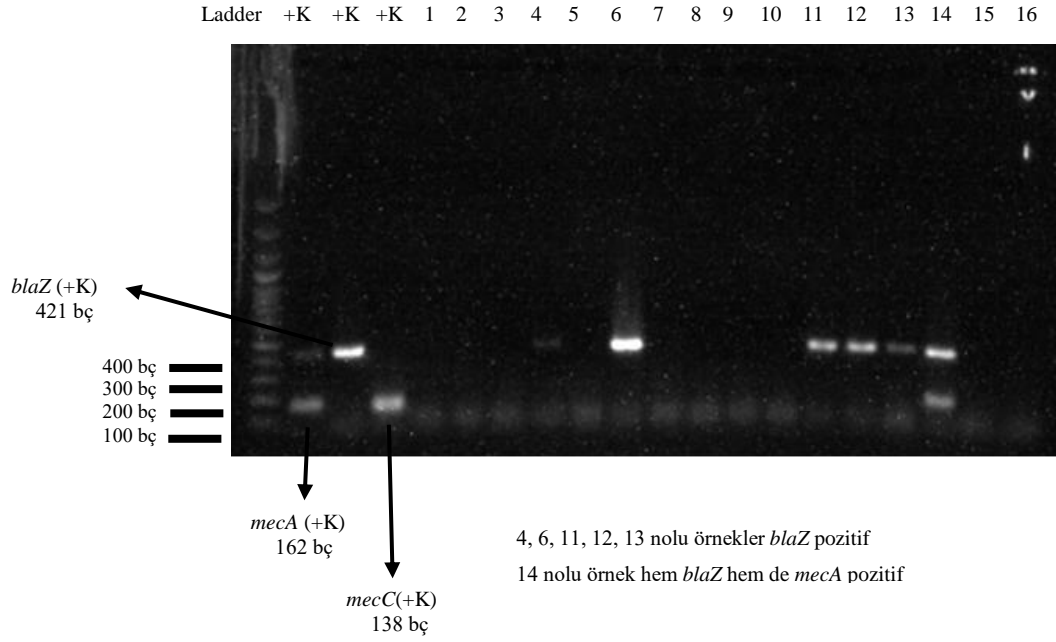
Köpeklerden izole edilen *Staphylococcus* spp.'nin % 12,9 (16/124)'u MRS olarak tanımlandı. Bu oran sağlıklı köpeklerde % 13,4 (9/67) ve hasta köpeklerde % 12,3 (7/57) idi.

Köpeklerden izole edilen MR türlerin % 81,3 (13/16)'ü *S. pseudintermedius*, % 18,8 (3/16)'i *S. aureus* olduğu belirlendi. En yüksek oranda metisilin direnci gözlenen tür sağlıklı ve hasta köpeklerde (% 78,8 ve % 85,7) *S. pseudintermedius*'tu (Tablo 30).

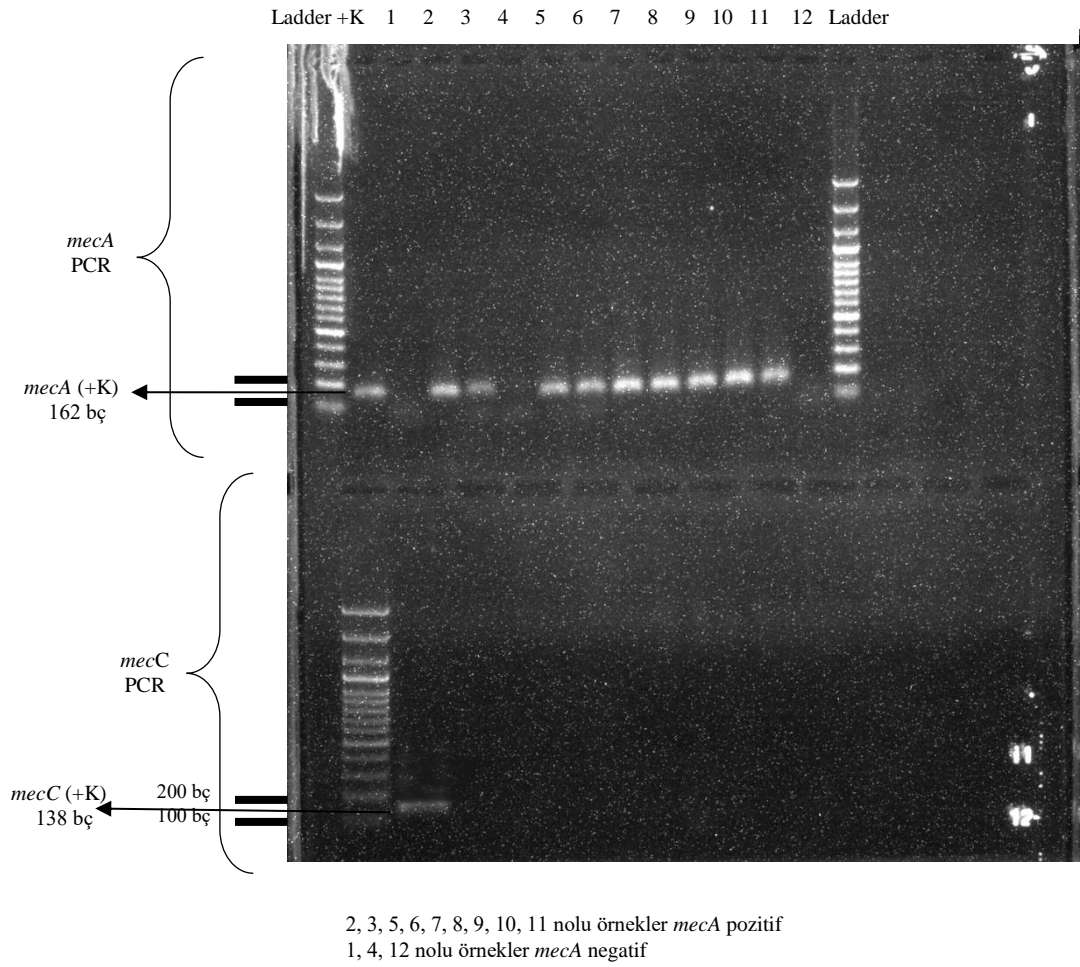
Tablo 30. *mecA* geni saptanan Stafilokok türlerinin kedi ve köpeklerdeki dağılımı

Stafilokok türleri	Kedi						Köpek						Genel	
	Sağlıklı (n:11)		Hasta (n:8)		Toplam (n:19)		Sağlıklı (n:9)		Hasta (n:7)		Toplam (n:16)		Toplam (n:35)	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. aureus</i>	-	-	1	12,5	1	5,3	2	22,2	1	14,3	3	18,8	4	11,4
<i>S. pseudintermedius</i>	1	9,1	4	<b>50</b>	5	26,3	7	<b>78,8</b>	6	<b>85,7</b>	13	81,3	18	51,4
<i>S. felis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	6	<b>54,5</b>	2	<b>25</b>	8	42,1	-	-	-	-	-	-	8	22,9
<i>S. hominis</i>	2	<b>18,2</b>	-	-	2	10,5	-	-	-	-	-	-	2	5,7
<i>S. pettenkoferi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. capitis</i>	-	-	1	12,5	1	5,3	-	-	-	-	-	-	1	2,9
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	1	9,1	-	-	1	5,3	-	-	-	-	-	-	1	2,9
<i>S. haemolyticus</i>	1	9,1	-	-	1	5,3	-	-	-	-	-	-	1	2,9





Şekil 8. Multipleks PCR analiz sonuçları



Şekil 9. *mecA* ve *mecC* PCR analiz sonuçları

#### 4.4. Beta-laktam Direncinin Fenotipik ve Genotipik Değerlendirilmesi

Tüm izolatların beta-laktamaz enzimi yönünden fenotipik ve genotipik test sonuçları karşılaştırıldığında fenotipik beta-laktamaz aktivitesi oranlarının (% 53,8) genotipik oranlardan (% 50,4) daha yüksek olduğu saptandı. Metisilin direnci yönünden yapılan değerlendirmede de fenotipik metisilin direncinin (% 15,8) genotipik metisilin direncinden (% 13,5) daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 31).

Tablo 31. Kedi ve köpeklerde beta-laktamaz aktivitesi ve MRS'nin fenotipik ve genotipik karşılaştırılması

		Nitrosefin Test ve		<i>blaZ</i>		Fenotipik MRS		<i>mecA</i>		
		Penisilin Direnci		n	%	n	%	n	%	
Kedi	Sağlıklı	89	49	55,1	44	49,4	15	16,9	11	12,4
	Hasta	47	29	61,7	29	61,7	9	19,1	8	17
	Toplam	136	78	57,4	73	53,7	24	17,6	19	14
Köpek	Sağlıklı	67	31	46,3	30	44,8	9	13,4	9	13,4
	Hasta	57	31	54,4	28	49,1	8	14	7	12,3
	Toplam	124	62	50	58	46,8	17	13,7	16	12,9
Genel Toplam		260	140	53,8	131	50,4	41	15,8	35	13,5

Fenotipik olarak beta-laktamaz aktivitesine sahip ancak *blaZ* geni bulundurmayan türler, sağlıklı kedilerde *S. felis* (n:1), *S. epidermidis* (n:1), *S. capitis* (n:1), *S. cohnii* subsp. *cohnii* (n:1) ve *S. xylosum* (n:1), sağlıklı köpeklerde *S. pseudintermedius* (n:1), hasta köpeklerde *S. pseudintermedius*, *S. epidermidis*, *S. hominis* 'tir (n:1).

Fenotipik MRS ancak *mecA* ve *mecC* geni bulundurmayan suşlar sağlıklı kedilerde, *S. felis* (n:1) ve *S. pettenkoferi* (n:2), hasta kedilerde *S. felis* (n:1) ve hasta köpeklerde *S. hominis* (n:1) türleridir.

Tablo 32. Kedi ve köpeklerdeki Stafilokok türlerine göre fenotipik ve genotipik direnç durumunun karşılaştırılması

Stafilokok türleri	Kedi (n:136)				Köpek (n:124)			
	Nitrosefin	<i>blaZ</i>	Fenotipik MRS	<i>mecA</i>	Nitrosefin	<i>blaZ</i>	Fenotipik MRS	<i>mecA</i>
	test pozitif ve Penisilin dirençli				test pozitif ve Penisilin dirençli			
<i>S. aureus</i>	14	14	1	1	6	6	3	3
<i>S. pseudintermedius</i>	5	5	5	5	52	50	13	13
<i>S. felis</i>	27	26	2	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	17	16	26	8	1	-	-	-
<i>S. simulans</i>	4	4	16	-	-	-	-	-
<i>S. hominis</i>	2	2	4	2	1	-	1	-
<i>S. pettenkoferi</i>	1	1	2	-	-	-	-	-
<i>S. capitis</i>	3	2	1	1	-	-	-	-
<i>S. caprae</i>	1	1	2	-	-	-	-	-
<i>S. cohnii subsp. cohnii</i>	1	-	1	1	-	-	-	-
<i>S. haemolyticus</i>	1	1	-	1	-	-	-	-
<i>S. xylosus</i>	1	-	1	-	1	1	-	-
<i>S. warnerii</i>	1	1	-	-	-	-	-	-
<i>S. schleiferi</i>	-	-	-	-	1	1	-	-
Toplam	78	73	24	19	62	58	17	16

#### 4.5. Kirby Bauer Disk Difüzyon Testi

Fenotipik ve genotipik testler sonucu metisilin direnci saptanan Stafilokok türlerinde teyit amacıyla Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemi kullanılarak sefoksitin (30 µg/disk) ve oksasiline (1 µg/disk) karşı duyarlılık durumları değerlendirildi. Metisilin direnci bulunan tüm türlerin incelenen antimikrobiyaller yönünden de dirençli olduğu bulundu (Tablo 33 ve Tablo 34).

Tablo 33. Kedilerden izole edilen MRS suşlarında Kirby Bauer disk difüzyon test sonuçları

Sağlıklı Kedi	OX (1µg)		FOX (30µg)	
	S ≥ 20	R < 20 (SP)	S ≥ 22 S ≥ 25	R < 22 (SA, KNS) R < 25 (SE)
<b>S6</b> <i>S. cohnii ssp cohnii</i>			18 mm	R
<b>S14</b> <i>S. epidermidis</i>			23 mm	R
<b>S16</b> <i>S. epidermidis</i>			24 mm	R
<b>S17</b> <i>S. epidermidis</i>			17 mm	R
<b>S76</b> <i>S. epidermidis</i>			23 mm	R
<b>S100</b> <i>S. epidermidis</i>			16 mm	R
<b>S134</b> <i>S. epidermidis</i>			19 mm	R
<b>S21</b> <i>S. hominis</i>			16 mm	R
<b>S66</b> <i>S. hominis</i>			18 mm	R
<b>S81</b> <i>S. haemolyticus</i>			19 mm	R
<b>S233</b> <i>S. pseudintermedius</i>	-	R		

Hasta Kedi		OX ( 1µg)		FOX ( 30µg)		
		S ≥ 20	R < 20 (SP)	S ≥ 22	R < 22 (SA, KNS)	
				S ≥ 25	R < 25 (SE)	
<b>17136</b>	<i>S. aureus</i>			18 mm	R	
<b>1975</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>1772</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>H7</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>H41</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>H43</b>	<i>S. epidermidis</i>			15 mm	R	
<b>H58</b>	<i>S. epidermidis</i>			14 mm	R	
<b>H27</b>	<i>S. capitis</i>			-	R	

(-):İnhibisyon zonu oluşmadı

Tablo 34. Köpeklerden izole edilen MRS suşlarında Kirby Bauer disk difüzyon test sonuçları

Sağlıklı Köpek		OX ( 1µg)		FOX ( 30µg)		
		S ≥ 20	R < 20 (SP)	S ≥ 22	R < 22 (SA, KNS)	
				S ≥ 25	R < 25 (SE)	
<b>S24</b>	<i>S. aureus</i>			19 mm	R	
<b>S31</b>	<i>S. aureus</i>			16 mm	R	
<b>S9</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>S229</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>S231</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>S237</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>S238</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>S240</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	15 mm	R			
<b>S243</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			

Hasta Köpek		OX ( 1µg)		FOX ( 30µg)		
		S ≥ 20	R < 20 (SP)	S ≥ 22	R < 22 (SA, KNS)	
				S ≥ 25	R < 25 (SE)	
<b>H8</b>	<i>S. aureus</i>			15 mm	R	
<b>19336</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>Hera</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>1788</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>1590</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>H30K</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			
<b>H60</b>	<i>S. pseudintermedius</i>	-	R			

(-):İnhibisyon zonu oluşmadı

#### 4.6. BORSA suşlarının ETEST ile Değerlendirilmesi

Fenotipik olarak dirençli ancak *mecA* ya da *mecC* geni bulunmayan *S. aureus* saptanmaması nedeniyle BORSA tanısı için uygulanması planlanan ETEST yöntemi uygulanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Stafilokoklar insan ve hayvanların deri ve mukoz membranlarının florasında yer alırlar ve oportunistik karakterleri ile konaklarında çok çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır (Abraham ve ark., 2007; Rich, 2005; Scott ve ark., 2001). Aynı zamanda zoonotik karaktere sahip olan Stafilokoklar insanlar ve hayvanlar arasında çapraz bulaşmaya neden olmaktadır (Morris ve ark., 2012; Soedarmanto ve ark., 2011; Somayaji ve ark., 2016a). Abdullahi ve ark. (2021) tarafından sunulan derlemede, küresel verilerin meta analizi yapılmış ve hayvanlarla ilişkili mesleklerde *S. aureus*'un nazal kolonizasyon oranının daha fazla olduğunu raporlamışlardır.

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) raporunda MRSA enfeksiyonları ABD'de önemli morbidite ve mortaliteden sorumlu tutulmakta ve 2017'de yaklaşık 119.247 *S. aureus* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu (bloodstream infection) olduğu ve bu vakaların 19.832 ölümle sonuçlandığı belirtilmiştir ([https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/6/10-1330\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/6/10-1330_article)). CDC'ye göre 1400'den fazla insan patojeninin yaklaşık % 60'ı zoonotiktir ve MRSA veteriner hekimlerde rapor edilen zoonozlar arasında yer almaktadır (<https://www.cdc.gov/niosh/topics/veterinary/biological.html>). *S. aureus* ile birlikte KNS'ler insanlarda nozokomiyal enfeksiyonların primer sebepleri olarak bilinmektedir (von Eiff, Proctor, & Peters, 2001). MRSP veteriner hekimlikte artan bir halk sağlığı sorunu olarak bildirilmekte, hastanelerin ve özel klinik ortamlarının MRSP'nin yayılmasında rol oynadığını göstermektedir (Van Duijkeren ve ark., 2011).

Beta-laktam grubu antimikrobiyaller insan hekimliği ve veteriner hekimliğinde enfeksiyonların tedavisinde ilk sırada seçilen antimikrobiyallerdir ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "kritik öneme sahip" antimikrobiyaller olarak kabul edilirler (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16735e/s16735e.pdf>). Bu neden ile bu grup antimikrobiyallere dirençli *Staphylococcus* spp.'nin belirlenmesi ve bu bilgilerin güncellenmesi doğru terapötik yaklaşımların gerçekleşmesinde önemlidir.

Bu çalışmada Stafilokokların gerek sağlıklı kedi ve köpeklerde taşıyıcılık durumlarının gerekse hasta kedi ve köpeklerdeki Stafilokok kaynaklı enfeksiyon

durumlarının saptanması ve doğru terapotik yaklaşım için beta-laktam grubu antimikrobiyallere güncel dirençlilik durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Stafilokokların sağlıklı ve hasta kedi ve köpeklerde kolonizasyonu ile ilgili yapılan araştırmalarda; ağız, burun, konjuktiva, kulak, deri orofariks, rektal bölge, perineum, inguinal bölge, anüs, kasık, kafa, yara, vajina bukkal ve gingival mucosa gibi bölgeler ve bu bölgelerin kombinasyonları kullanılmaktadır (Abraham ve ark., 2007; Bierowiec, Korzeniowska-Kowal, Wzorek, Rypuła, & Gamian 2019; Davis ve ark. 2014, Gandolfi-Decristophoris, Regula, Petrini, Zinsstag, & Schelling, 2013; Griffet ve ark. 2008; Iverson ve ark., 2015 Ma ve ark., 2020; Morris ve ark., 2012; Müştak, 2007). Iverson ve ark. (2015) araştırmalarında kedi ve köpeklerde örnekleme için en duyarlı tek bölgenin KPS türleri, KNS türleri ve *S. aureus* için ağız olduğunu, *S. pseudintermedius* için ise en duyarlı tek bölgenin perineum olduğunu ancak ağız, perineum, inguinal bölge ve burun örneklerinin beraber alındığında izolasyon şansının arttığını belirlemişlerdir. Ma ve ark. (2020) araştırmalarında hayvanların nazal, orofariks, perineum ve deri lezyonu varsa lezyonlu kısımda dahil olacak şekilde örnekleme yapılmış ve farklı Stafilokok türlerinin farklı anatomik nişlerde bulunduğunu ve köpeklerde *S. pseudintermedius*'un ve kedilerde *S. felis*'in öncelikle perineum sonra anterior burunu tercih ettiğini belirlemişlerdir. Bu neden ile çalışmamız da sağlıklı hayvanlarda izolasyon şansını arttırmak amacıyla Morris ve ark. (2012) araştırmalarında uyguladığı örnekleme benzer şekilde tek bir svab kullanılarak sırasıyla burun, ağız, kasık ve perineumdan örnek alınmıştır. Hasta grupta ise *Staphylococcus* spp. enfeksiyonlarının sıklıkla gözlemlendiği deri, kulak, okuler, oral, yara ve solunum yolu enfeksiyonları değerlendirilmiş ve yalnızca klinik lezyonlara ait örnekler incelenmiştir.

İnsanlar ile kedi ve köpekler arasındaki sıklıkla gözlenen yakın temas, mikrofloralarının ve antimikrobiyal dirençten sorumlu genetik elementlerin konakçılar arasında karşılıklı değişimine olanak sağlayabilmektedir (Moyaert, De Graef, Haesebrouck, & Decostere, 2006). Hayvanlar ve insanların mikrofloralarında bulunan bu mikroorganizmalar konakları ile simbiyotik, kommensal veya oportunistik etkileşim içerisindedirler (Sorum, & Sunde, 2001). Özellikle mikroflorada yer alan oportunistik mikroorganizmalar uygun koşullar geliştiğinde (immün sistemin baskılanması, vücut bariyerlerinin bozulması vb) konakçılarında enfeksiyon

oluşturabilmektedir. Diğer yandan *Staphylococcus* spp. gerek hayvanlarda gerekse insanlarda izole edilen en yaygın oportunistik patojendir (Nagase ve ark., 2002; Wertheim ve ark., 2005). *Staphylococcus* spp.'nin sağlıklı kedi ve köpek kolonizasyon oranlarının incelendiği çalışmalarda; Davis ve ark. (2014) sağlıklı kedi ve köpeklerde *Staphylococcus* spp. prevanlasını % 5 (14/276, 12 köpek 2 kedi) oranında bulmuşlar ve toplam 23 adet *Staphylococcus* spp. izole etmişlerdir. Buna karşın Gandolfi-Decristophoris ve ark. (2013) araştırmalarında sağlıklı kedilerde % 59,2 ve sağlıklı köpeklerde % 60,9 oranında *Staphylococcus* spp. taşıyıcılığı tespit etmişlerdir. Ma ve ark. (2020) araştırmalarında kedilerin %73,8'i (59/80) ve köpeklerin % 67,3'ü (204/303) bir veya daha fazla vücut bölgesinde en az bir *Staphylococcus* spp. saptamıştır. Çalışmamızda ise incelenen sağlıklı kedilerde % 50,3 (83/165) ve sağlıklı köpeklerde ise % 76,5 (65/85) oranında *Staphylococcus* spp. izole edilmiştir. Günümüzde özellikle kedi ve köpekler ile insanların artan ilişkisi tüm dünyada dikkati çekmekte ve bu hayvanlar yaşam alanımızın büyük çoğunluğunda yer alarak evlerin bireyleri olarak görülmektedir (American Veterinary Medical Association [AVMA], 2017-18; European Pet Food Industry Federation [FEDIAF], 2020). Türkiye'de kedi ve köpek popülasyonlarına ait net veriler bulunmamakla birlikte pet hayvanlarını sahiplenmenin arttığı göz ardı edilemez bir durumdur. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, bizim çalışmamızda da sağlıklı kedi ve köpeklerde yüksek oranda *Staphylococcus* spp. taşıyıcılığının saptanması pet hayvanları ile insanlar arasındaki yakın ilişki yönünden dikkate değer bir durumdur.

*Staphylococcus* spp. kediler ve köpeklerde çok geniş skalada enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar genellikle deri, kulak, okuler enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, osteomyelitis, oral enfeksiyonlar oldukları bilinmektedir (Igimi ve ark., 1989; Johnson, 1994; Kapatkin, Marretta, Patnaik, Burk, & Matus, 1991; Kern, & Perreten, 2013; Litster, ve ark., 2007; 2012; Morrissey ve ark., 2016; Moyaert ve ark., 2019; Patel ve ark., 2002; Weese, 2012; Whitley, 2000; Whyte ve ark., 2017; Worthing ve ark., 2018a). Çalışmamızın hasta grubundaki hayvanlarda *Staphylococcus* spp.'nin en yaygın görüldüğü klinik lezyonlar dikkate alınarak, deri, kulak, göz, ağız, burun ve yara enfeksiyonları bulunan kedi ve köpekler değerlendirilmeye alınmıştır. *Staphylococcus* spp. kaynaklı enfeksiyonların araştırıldığı çalışmalarda; Müştak

(2007) deri lezyonu bulunan ve bulunmayan köpekleri (deri ve burun örnekleri) incelemiş ve deri lezyonu bulunan köpeklerde deri örneklerinden % 90 burun örneklerinden % 96 oranında *Staphylococcus* spp. izole etmiştir. Öztürk ve ark. (2010) tarafından otitis, yara ve piyoderması bulunan 96 köpeğe ait 133 svab örneği incelenmiş, 44 adet örnekten *Staphylococcus* spp. izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Metiner, Bağcıgil, & Ilgaz (2015) otitisi bulunan 100 köpeğe ait 116 adet kulak svabı örneğini incelemişler ve 37 (% 31,9) örnekten 40 adet *Staphylococcus* spp. izole etmişlerdir. Bierowiec ve ark. (2019) çalışmalarının bir bölümünde hasta kedileri (konjunktivitis, üst solunum yolları enfeksiyonu, deri ve yara enfeksiyonu) ele almış ve bu hayvanlarda 4 bölgeden (konjunktiva, burun, anüs ve kasık) ve ek olarak hastalıkla ilişkili bölgelerden örnekler alınarak kolonizasyon değerlendirilmiş ve hasta kedilerde % 91 oranında en az bir tür *Staphylococcus* spp. izole etmişlerdir. Çalışmamızda incelenen hasta kedilerde % 83,9 (47/56) ve hasta köpeklerde % 60 (57/95) oranında *Staphylococcus* spp. izole edilmiştir. Sırasıyla kedi ve köpeklerde kulak (% 50 ve % 48,8), deri (% 85,7 ve % 82,3), göz (% 54,5 ve % 53,3), burun (% 66,6 ve % 80) ve yara (%100 ve % 75) örneklerinden yüksek oranlarda *Staphylococcus* spp. izolasyonu gerçekleşmiştir. Hasta gruptaki kedi ve köpeklerde izolasyon amacı ile Stafilokokal enfeksiyonların sıklıkla gözleendiği klinik lezyonlardan örnek alınması nedeniyle bu yüksek izolasyon oranlarının gözleendiği düşünülmektedir. Ancak kedi ağız svablarında *Staphylococcus* spp.'nin izolasyonu yüksek (% 88,8) iken, köpek ağız svablarından daha düşük izolasyon (% 22,2) gözlenmesi dikkat çekicidir.

*Staphylococcus* spp. farklı patogenezi mekanizmalarına, virulans faktörlerine, kendine özgü bulaşma özelliklerine sahiptir ve farklı konak tiplerine kolonize olabilmektedir. Bu nedenle konakçısının çeşitli vücut bölgelerinde bulunan Stafilokok türlerinin bilinmesi, temel verilerin oluşması ve klinik örneklerde bu türlerin öneminin yorumlanmasında faydalıdır (Ruzauskas, Siugzdinin, & Klimiene, 2014). Sağlıklı kedilerde *S. felis*, *S. epidermidis* yaygın olarak gözlenmekte, *S. pseudintermedius* ve *S. aureus* türleri de çeşitli prevalanslarda izole edilmektedir (Biorewiec ve ark., 2019; Lilenbaum ve ark., 1999; Older ve ark., 2021). Ancak kedilerde *S. pseudintermedius* kolonizasyon prevalansının köpeklere göre daha az olduğu bilinmektedir (Weese, 2012). Older ve ark. (2021) araştırmalarında örneklerden direkt DNA ekstraksiyonu ve 16s rRNA gen bölgesine dayalı sekans analiz yöntemini kullanarak sağlıklı (11



adet) ve alerjik (10 adet) kedileri incelemişler ve sağlıklı örneklerde en fazla bulunan stafilokok türleri *S. epidermidis* (% 40,3) ve *S. pseudintermedius* (% 26,9) alerjik örneklerde ise *S. felis* (% 21,2) ve *S. capitis* (% 30,8) bulmuşlardır. Çalışmamızda Biorewicz ve ark., (2019), Lilenbaum ve ark., (1998, 1999), Patel ve ark., (1999, 2002) araştırmalarının da olduğu gibi hem sağlıklı kedilerde (% 58,4) hem de hasta kedilerde (% 38,2) izole edilen en yaygın türün *S. felis* olduğu belirlenmiştir. Sağlıklı kedilerde *S. epidermidis* % 15,7 oran ile ikinci yaygın tür olarak saptanırken *S. pseudintermedius* yalnızca iki kedide bulunmuştur. Hasta kedilerde ise % 25,5 oran ile *S. aureus* ikinci yaygın tür olarak bulunmuş ve bunu % 12,7 oranları ile *S. epidermidis* ve *S. pseudintermedius* izlemiştir. *S. capitis* ise yalnızca bir hasta kediden izole edilmiştir.

*S. pseudintermedius* sağlıklı köpeklerde en yaygın türdür. Kanada'da sağlıklı köpeklerde yapılan çalışmada % 87,4 oranında *S. pseudintermedius* izole edilmiştir (Rubin, & Chirino-Trejo, 2011). Bir yıllık süre boyunca, 11 sağlıklı köpekte aylık olarak alınan örnekler ile yapılan çalışmada en yaygın koagülaz pozitif tür % 40,2 oran ile *S. (pseud)intermedius* olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada en yaygın koagülaz negatif türün *S. xylosum* olduğu belirlenmiştir. *S. aureus* sağlıklı köpeklerde kolonize olabilmektedir ancak izolasyon oranları *S. pseudintermedius* ile kıyaslandığında oldukça düşük düzeydedir (Griffith ve ark., 2008). *S. schleiferi* ve *S. coagulans* sağlıklı köpek kulak kanalında bulunmaktadır (Weese, 2012). *S. pseudintermedius* piyoderma olgularında % 92'ye varan oranlarda görülmekte, otitis olgularında % 20-94,3 oranlarda, üriner sistem enfeksiyonlarında % 6,3-94,7 oranlarda, solunum yolu enfeksiyonlarında % 9,3-60 arasında değişen oranlarda görülmektedir (Lynch & Helbig, 2021). Çalışmamızda Fazakerley ve ark. (2009), Han, Yang, & Park (2016), Gandolfi-Decristophoris ve ark. (2013), Ma ve ark. (2020) yaptıkları araştırmaları doğrular nitelikte *S. pseudintermedius*'un konak türü olarak köpekleri tercih ettiği görülmüş, sağlıklı ve hasta köpeklerde (% 86,5 ve % 77,2) en yaygın tür olarak izole edilmiştir. *S. aureus*'un köpeklerde % 10'dan az oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (Boost, O'Donoghue, & James, 2008; Duquette & Nuttall, 2004). Weese ve van Duijkeren (2010) MRSA kolonizasyonunun köpek konaklarında geçici olduğunu ve bunun sonucunda, *S. aureus*'un köpeklerde doğal olarak baskın bir kommensal olmadığını öne sürmüşlerdir. Sasaki ve ark. (2012) tarafından bunu doğrular nitelikte veriler elde edilmiş ve köpeklerde *S. aureus*'un özellikle MRSA'nın endemik olduğu

bölgelerde rastgele veya insanlarla ilişkili klonların neden olduğu ekzojen enfeksiyonlar şekillendirdiği bildirilmiştir. Araştırmamızda da bu çalışmaları destekler nitelikte *S. aureus* sağlıklı köpek grubunda % 7,5 ve hasta köpek grubunda % 8,7 oran ile saptanmıştır. Önemli insan kommensali ve nozokomiyal enfeksiyon etkenleri *S. aureus* ve *S. epidermidis* Gandolfi-Decriptomoris ve ark. (2013) araştırmalarına benzer şekilde kedilerde yüksek prevalansta gözlenirken, köpeklerde Ma ve ark. (2020) araştırmalarına paralellik göstererek daha düşük prevalansta gözlenmiştir. Bu durum kedilerin köpeklere oranla insanlar ile fiziksel olarak daha yakın temas içerisinde olması ile açıklanabilir. Diğer yandan kedilerde kendini yalama özelliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu konuya yönelik ileri çalışmaların yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

Stafilokoklar için önemli bir diğer özellik koagülaz üretimidir ve bu özellikleri yönüyle Koagülaz pozitif *Staphylococcus* spp. (KPS) ve Koagülaz negatif *Staphylococcus* spp.(KNS) olarak ikiye ayrılırlar. Çalışmamızda kedi ve köpeklerden izole edilen *Staphylococcus* spp. KPS ve KNS yönleri ile de irdelenmiş ve veriler hayvan türü, grup türü, ırk, yaş ve cinsiyet yönünden değerlendirilmiştir.

Sağlıklı ve hasta kedilerde KNS türleri daha yüksek oranlarda bulunmaktadır (Biorewicz ve ark., 2019; Lilenbaum ve ark., 1999; Patel ve ark., 1999). Hem sağlıklı hem de hasta köpeklerde *S. pseudintermedius*'un baskın tür olmasında kaynaklanan KPS türlerinin yaygınlığı görülmektedir. (Bannoehr, & Guardabassi, 2012; Chanchaithong, & Prapasarakul, 2011; Ma ve ark., 2020; Somayaji, Rubin, Priyantha, & Church, 2016b). Sağlık durumları dikkate alınmaksızın incelenen hayvan türleri yönünden KPS ve KNS prevalansı değerlendirildiğinde; çalışmamızın tür bazında identifikasyon sonuçlarıyla paralel olarak kedilerde *S. felis* ve *S. epidermidis*'in yüksek oranlarda saptanması kedilerde KNS türlerinin prevalansının önemli ölçüde ( $p<0,05$ ) yüksek olmasına ve köpeklerde ise *S. pseudintermedius* baskın tür olarak saptanması nedeniyle köpeklerde KPS türlerinin prevalansının önemli ölçüde ( $p<0,05$ ) yüksek bulunmasına neden olmuştur. Çalışmamızda elde edilen veriler Biorewicz ve ark. (2019), Fazakerley ve ark. (2009), Lilenbaum ve ark. (1998), Ma ve ark. (2019), çalışmaları ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda kedilerde 12 farklı, köpeklerde ise 5 farklı KNS türü gözlenmiş ve böylelikle KNS tür çeşitliliği kedilerde daha fazla

saptanmıştır. Bu durum kedilerde KNS türlerinin köpeklerle oranla daha yaygın bulunması ile doğrudan ilişkilidir.

Kedi ve köpeklerdeki KPS ve KNS türlerinin sağlıklı ve hasta gruplar yönünden prevalansları değerlendirildiğinde; Abraham ve ark., (2007) sağlıklı ve deri enfeksiyonu bulunan kedilerde, Griffet ve ark. (2008) ise sağlıklı ve deri enfeksiyonu bulunan köpeklerde KPS türlerinin ve *S. schleiferi* ssp. *schleiferi*'nin deri kolonizasyonları değerlendirmiş, çalışmalarında sağlıklı ve hasta gruplar arasında KPS türleri ve *S. schleiferi* ssp. *schleiferi* izolasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda kedi ve köpeklerde sağlıklı ve hasta örnek grupları arasında KNS türlerinin prevalansı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın KPS türlerinin prevalansı açısından söz konusu gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Hasta kedi grubunda sağlıklı kedi grubuna göre KPS prevalansı önemli derecede ( $p<0,05$ ) daha yüksek görülmüştür. Bu bulgular Patel ve ark. (2002) çalışmalarını doğrular nitelikte olup hasta kedi grubunda KPS türleri olan *S. aureus* ve *S. pseudintermedius*'un sağlıklı kedilere göre daha yüksek oranda izolasyonu ile direkt ilişkili olduğu görülmektedir. Diğer stafilokok türlerine göre yüksek virulans özelliğine sahip olan *S. aureus*'un hasta kedi grubunda en yüksek prevalansa sahip KPS türü olarak saptanması, kedilerde bu etkenin mikroflora üyesi olması yanısıra, enfeksiyon etkeni olarak da değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Köpeklerde ise sağlıklı grupta hasta gruba oranla daha yüksek prevalansta KPS türleri saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Köpeklerde *S. pseudintermedius* deri enfeksiyonlarının primer etkeni olup diğer enfeksiyonlarda daha düşük oranlarda izole edilmektedir (Lynch & Helbig, 2021). Çalışmamızda hasta gruptaki köpeklerde deri lezyonları yanı sıra diğer enfeksiyonların da bu grup içerisinde değerlendirilmesi KPS izolasyon oranlarının düşmesine dolaylı olarak etki etmiş olabilir.

*Staphylococcus* spp.'nin birden fazla türü aynı konakta birlikte bulunabilmektedir. Ma ve ark. (2020) çalışmalarında 3 adet kedide aynı anatomik bölgede KNS ve KPS'nin birlikte bulunduğunu ve bu türlerin *S. pseudintermedius* ile *S. felis* olduğunu, 7 adedinde ise KNS türlerinin birlikte bulunduğunu bildirmişlerdir. Aynı makalede, 5 köpekte KNS ve KPS türlerinin birlikte olduğu, % 3'ünde ise KPS türlerin birlikte bulunduğu ve bu KPS türlerinin *S. pseudintermedius* ile *S. aureus*

olduğu rapor edilmiştir. Fazakerley ve ark. (2009) çalışmalarında bir adet atopik bir adet sağlıklı köpekte *S. (pseud)intermedius* ve *S. aureus*'un birlikte bulunduğunu saptamıştır. Griffet ve ark. (2008) iki adet köpekte *S. (pseud)intermedius* ve *S. schleiferi*, bir adet köpekte *S. (pseud)intermedius* ve *S. aureus*'un birlikte bulunduğunu tanımlamıştır. Çalışmamızda kedilerin 8 adedinde iki farklı KNS türü ve 4 adedinde KNS ve KPS türleri birlikte bulunmuştur. KNS ve KPS türlerinin birlikte bulunduğu örneklerin hepsi hasta gruba ait deri örnekleri olup tümünden *S. felis* ile *S. aureus* izole edilmiştir. Köpeklerin ise 4 adedinde iki farklı KPS türü, bir adedinde iki farklı KNS türü ve bir adedinde hem KNS hem de KPS türlerinin birlikte bulunduğu saptanmıştır. Köpeklerde KPS türlerinin birlikte bulunduğu örneklerden izole edilen türler *S. pseudintermedius* ve *S. aureus*'tur. Araştırmalarda çoklu izolatlar ile ilgili kısıtlı bilgi bulunmakta ve çoklu izolatlara ait örnek sayıları az görülmektedir. Çalışmalarda aynı hayvandan izole edilen farklı türlerin birlikteliklerinin ilişkili olup olmadığı bilinmemekle birlikte ileride bu yönde yapılacak araştırmalar ile sonuçlar daha sağlıklı yorumlanabilecektir.

Kedi ve köpeklerde *Staphylococcus* spp. taşıyıcılığı ve *Staphylococcus* spp. enfeksiyonlarının ırk, yaş ve cinsiyet değişkenleri ile ilişkisinin tanımlanması konusunda çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ma ve ark (2020) KNS prevalansını büyük ırk/mastif ırkı ve bir yaş altı köpeklerde daha yüksek bulmuş, cinsiyetin ise KNS prevalansı üzerinde etkisi olmadığını tanımlamıştır. *S. pseudintermedius*'un prevalansının ise erkek köpeklerde dişilere oranla önemli derecede yüksek olduğunu ve deri lezyonu bulunan köpeklerde prevalansın arttığını, ırk ve yaş değişkenlerinin *S. pseudintermedius*'un prevalansına etkisi olmadığını belirlemişlerdir. Bierowiec ve ark. (2019) çalışmalarında kedilerde ırk, yaş ve cinsiyetin *Staphylococcus* spp. taşıyıcılığı üzerine etkisi olmadığını belirlemiştir. Tez çalışmamızda kedi ve köpeklerde ayrıca total *Staphylococcus* spp. prevalansı, KNS prevalansı ve KPS prevalansı ile ırk yaş, cinsiyet faktörlerinin ilişkisi değerlendirilmiştir. Araştırmamızda sadece 5 yaş üstü kedilerde total *Staphylococcus* spp. prevalansının yüksek olması istatistiksel olarak ( $p < 0,05$ ) anlamlı bulunmuştur. Bunun dışında kedi ve köpeklerde ırk, yaş ve cinsiyet değişkenlerinin total *Staphylococcus* spp. prevalansı, KNS prevalansı ve KPS prevalansı üzerinde bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Stafilokokal enfeksiyonlarda, özellikle hastane enfeksiyonu ile ilişkili suşların sözkonusu olduğu durumlarda, antibiyotiklerin klinik kullanımının artmasının yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı hızla direnç kazanımına yol açtığı gösterilmiştir (Yoon ve ark., 2010). Beta-laktam grubu antimikrobiyaller insan hekimliği ve veteriner hekimliğinde enfeksiyonların tedavisinde ilk sırada seçilen antimikrobiyallerdir. Bu grup antimikrobiyalere direnç gelişimi iki şekilde gözlenmektedir. Bunlardan biri beta-laktamaz enzim üretimidir ve penisilinaz labil penisilinlere direnç gelişimine neden olur. Bu tip direnç, asidometrik yöntemler, iyodometrik yöntemler, kromojenik sefalosporin yöntemleri, clover leaf (yonca yaprağı) testi, penisilin G disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile fenotipik olarak tanımlanabilmektedir. (Devi ve ark., 2002; Hayes ve ark., 1996; Gill, ve ark., 1981; Petersson ve ark., 1989; Wheldon & Slack, 1978). Beta-laktamaz enzim üretimi *blaZ* geni tarafından kodlanır ve ve genotipik olarak *blaZ* geninin tespiti ile saptanır. Çalışmamızda fenotipik olarak penisilinaz labile penisilinlere direnç, broth mikrodilüsyon yöntemi ile penisilin MİK'leri ve nitrosefin test sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Bunun yanında *blaZ* geni multiplex PCR ile araştırılmış ve genotipik olarak direnç tanımlanması hedeflenmiştir. Diğer mekanizma ise tüm beta-laktam grubu antimikrobiyalere karşı gelişen dirençtir ve metisilin direnci olarak tanımlanmaktadır. MRS'nin tanımlanmasında kullanılan fenotipik testler arasında PBP-2a lateks aglutinasyon testleri, kromojenik besiyerleri, oksasilin agar tarama testleri, oksasilin ve sefoksitin gradient difüzyon, disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon testleri yer almaktadır (van Leeuwen ve ark., 1999; Perry ve ark. 2004; Merlino ve ark., 2000; Simor ve ark., 2001; Novak ve ark., 1993; Farahani, ve ark., 2013). Metisilin direncinin 2011 yılına kadar yalnızca *mecA* geni tarafından kodlandığı düşünülmüştür. Ancak Garcia-Alvarez ve ark. (2011) tarafından *mecC* geni'nin de metisilin direncinde rol oynadığının belirlenmiştir. Bu gen tarafından kodlanan metisilin direncine nadir olarak rastlansa da beta-laktam grubu antimikrobiyalere direncin değerlendirildiği çalışmalarda bu gen varlığı da araştırılmalıdır (Paterson ve ark., 2014). Çalışmamızda fenotipik metisilin direnci, broth mikrodilüsyon yöntemi ile Stafilokok türlerine göre oksasilin ve/veya sefoksitin MİK değerleri ile saptanmış ve genotipik direncin tanımlanmasında multiplex PCR ile *mecA* ve *mecC* genleri araştırılmıştır. Ayrıca yapılan analizleri doğrulamak amacıyla metisilin dirençli

bulunan suşlara sefoksitin veya oksasilin antimikrobiyal diskleri ile Kirby-Bauer disk difüzyon testi uygulanmıştır.

Fenotipik olarak beta-laktam grubu antimikrobiallere direnç tespit edilebilmekte ancak bu metodlar PCR yöntemiyle kıyaslandığında sensitivitelevlerinin düşük olduğu gözlenmektedir (El Feghaly ve ark., 2012; Kaase ve ark., 2008; Kriegeskorte ve ark. 2017). PCR dirençten sorumlu genlerin varlığını ortaya konulmasında gold standart metod olarak kabul edilmektedir (Chambers, 1997; Van Duijkeren ve ark., 2014; Kaase ve ark., 2008; Paterson ve ark., 2014). Kaase ve ark., (2008) beta-laktamaz enzimini belirlemede kullanılan fenotipik testleri *blaZ* geni taşıyan izolatlarda değerlendirmiş ve Nişasta-iyot plate yöntemi % 42,9 ve nitrosefin testleri% 35,7 gibi düşük sensitiviteye sahip olduğunu, Clover-leaf test % 67.8 ve penisilin disk difüzyon yöntemi % 71.4 sensitivitede olduğunu belirlemişlerdir. CLSI penisilin kullanılması gereken ciddi enfeksiyonlarda izole edilen *Staphylococcus* spp'nin penisiline duyarlı bulunması durumunda, *blaZ* geni yönünden de izolatın değerlendirilmesini önermektedir. Yapılan bir araştırmada *mecA* PCR ile karşılaştırıldığında, BD Phoenix sistemi % 99,2 sensitivite ile metisilin direnci saptanmış, ancak 26 adet *mecA*-negatif suşun yanlış pozitif sonuçları nedeniyle spesifitesi % 64,9 olarak belirlenmiştir (Horstkotte, Knobloch, Rohde, Dobinsky, & Mack, 2004).

Malik, Christensen, Peng, & Barton (2007) çalışmalarında 331 *Staphylococcus* spp'nin 23 adedinde fenotipik olarak penisiline direnci tanımlamışlar ancak bu 23 izolatın 13'ünde *blaZ* genini tespit etmişlerdir. Köpeklerden (77 adet) izole edilen 61 *S. pseudintermedius* suşu % 40,9 oranında penisiline dirençli bulunmuş ve aynı oranda *blaZ* geni tespit edilmiştir (Müşak, Müştak, Sarıçam, Üstün, & Erdem, 2020). Öztürk ve ark. (2010) fenotipik olarak tanımladıkları MRSA ve MRSP izolatlarında *mecA* genine rastlamamışlardır. Loncaric ve ark. (2019a) çalışmalarında elde ettikleri tüm izolatları penisilin, sefoksitin veya oksasilin dirençli bulmuşlar ve izolatlardan biri hariç tümünde *blaZ* genini saptamışlar, izolatların tümünde *mecA* geni varlığını ortaya koymuşlar ancak, *mecC* tespit etmemişlerdir. Muniz, Penna, & Lilenbaum (2013) tarafından izolatlar fenotipik olarak % 14,5 oranında metisiline dirençli bulunurken % 12,3 oranında *mecA* geni bulundurduğu PCR ile doğrulanmıştır. Davis ve ark. (2014) çalışmalarında elde ettikleri izolatların çoğunu (18/23; %78) oksasiline dirençli

bulmuşlar, ancak *mecA* veya *blaZ* genlerini oksasilin direnci ile kıyaslandığında daha az oranda saptamışlardır. Çalışmamızda ise izole edilen *Staphylococcus* spp.'de fenotipik penisilinaz labile penisilinlere direnç (penisilin direnci ve pozitif nitrosefin test sonucu) % 53,8 (kedi % 57,4 ve köpek % 50) oranında saptanmıştır. Buna karşın *blaZ* geni % 50,4 ( kedi % 53,7 ve köpek % 46,8) oranında tespit edilmiştir. Araştırmamızda izole edilen *Staphylococcus* spp.'de fenotipik metisilin direnci % 15,8 ( kedi % 17,6 ve köpek % 13,7) oranında saptanmıştır. Buna karşın *mecA* geni % 13,5 (kedi % 14 ve köpek % 12,9 ) oranında tespit edilmiştir. Bu durumda beta-laktam grubu antimikrobikler ile doğru terapötik uygulama için direncin sadece fenotipik yöntemler ile belirlenmemesi ve genotipik veriler ile desteklenmesi önemlidir.

Sahin-Tóth ve ark. (2021)'nin araştırmalarında penisilin direnci *S. aureus*'ta % 60 ve *S. pseudintermedius*'ta % 32 oranında bulunmuştur. Lilenbaum ve ark. (1998) çalışmalarında *S. epidermidis* hariç izole ettikleri stafilocok türlerinde penisilin direncinin yaygın olduğu raporlamışlardır. Worthing ve ark. (2018b) çalışmalarında elde ettikleri 37 *S. felis* izolatının disk difüzyon duyarlılık testi ile iki adedinde penisilin direnci saptamıştır. Litster, Thompson, Moss, & Trott (2011) çalışmalarında izole ettikleri 25 *S. felis*'in ikisinde penisilin direnci bulmuşlardır. Araştırmamızda ise penisilin direncinin en yüksek görüldüğü türün % 81,8 *S. epidermidis* olduğu saptanmıştır. *S. aureus* % 69, *S. pseudintermedius* % 51,8, *S. felis* ise % 38,6 oranında penisiline dirençli bulunmuştur. Penisilin ilk kullanımından itibaren kısa süre içerisinde *Staphylococcus* spp.'de direnç geliştiği bildirilmiştir (Gootz, 1990). Bu nedenle penisilin direncinin *Staphylococcus* spp.'de yüksek düzeylerde gözlenmesi şaşırtıcı değildir. İnsanlarda *S. aureus* ve *S. epidermidis* ciddi mortaliteye sebep olan nozokomial enfeksiyonlara, *S. pseudintermedius* ise deri enfeksiyonlarına ve bunun yanı sıra kateter ilişkili bakteriyemi olgularına sebep olduğu bildirilmektedir (Diaz ve ark., 2019; Somayaji ve ark., 2016a; Turnidge ve ark., 2009; Vandenesch, ve ark., 1995). *S. epidermidis* ve *S. aureus*'un araştırmamızda çoğunlukla kedilerde, *S. pseudintermedius*'un ise çoğunlukla köpeklerde gözlenmesi, insanlar ile bu hayvanlar arasında yakın temas ve etkenlerin zoonotik önemleri ile birlikte göz önüne alındığında, yüksek direnç oranları kayda değer bir durumdur.

Han ve ark. (2016) sağlıklı köpeklerde yaptıkları araştırmada elde edilen izolatların % 71,9 (23/32,) oranında MRS olduğunu tanımlamışlardır. Lilenbaum ve

ark. (1998) sağlıklı kedilerden elde ettikleri 98 izolatın 19 adedini MRS olduğunu ve MRS türlerini *S. (pseud)intermedius* (8), *S. simulans* (6) ve *S. felis* (5) olarak belirlemişlerdir. Hemeg (2021) araştırmasında otitis ve solunum yolu enfeksiyonu bulunan hayvanlarda MRSA'yı incelemiş ve köpeklerde % 44,4 kedilerde % 27,3 oranında bulmuştur. Ma ve ark. (2020) çalışmalarında kedilerde MRSA ve MRSP tespit etmemişler, ancak köpeklerde MRSA % 2,6 oranında bulmuşlardır ve izole ettikleri *S. aureus* izolatının % 58,8 (10/17) metisilin dirençli olduğunu belirtmişlerdir. Dazio ve ark. (2021) araştırmalarında kedi ve köpekleri incelemişler, bir kedide MRSA saptamışlar ve % 9,6 oranında metisilin dirençli KNS türlerini elde etmişler ve MRSP saptamamışlardır. Loncaric ve ark. (2019b) tarafından farklı hayvan türlerinde yapılan bir çalışmada, toplam 23 hayvanda MRS tanımlanmış ve MRS türlerinin çoğunluğunu KNS türleri oluşturmuş ve en yaygın tür olarak MRSE gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda köpeklerde % 0-40,5 arasında geniş bir MRSP prevalansı gözlenmektedir (Beck, Waisglass, Dick, & Weese 2012; Botoni ve ark., 2016; Hanselman ve ark., 2008; Ruscher ve ark., 2009). Köpeklerde MRSA prevalansı ise % 0-2,7 arasında olduğu rapor edilmektedir (Attia Abdel-Moein, Zaher, & Samir, 2021; Boost ve ark.,2008; McCartney, Liegey, Mahon, & Kiss, 2013; Penna ve ark., 2021; Rich & Roberts 2006). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Aslantaş ve ark. (2013), Bağcıgil ve ark. (2012) ile Metiner ve ark. (2015) tarafından yapılan araştırmalarda kedi ve köpeklerde MRSA ve MRSP tespit edilmezken metisilin dirençli KNS türleri saptanmıştır. Findik ve ark. (2018) ise köpeklerde MRSP prevalansını % 3,03 oranında bulmuşlardır. Bunun yanında Findik ve ark. (2009) diğer çalışmalarında 390 örneğin 3 adedinde MRSA, Müştak ve ark. (2020) 77 köpeğin 18 adedinde MRSP, Sığırcı (2019) 69 köpekte 2 adet MRSP ve 1 adet MRSE, 23 kedide 1 adet MR *S. arlatae*, Sareyyüpoğlu ve ark. (2014) 53 köpeğin 11 adedinde MRSP olmak üzere çeşitli oranlarda MRS saptanmıştır.

Araştırmamızda MRS prevalansı, kedilerde % 8,6 oranında (sağlıklı kedilerde % 6,7 ve hasta kedilerde % 14,3) köpeklerde % 8,9 oranında (sağlıklı köpeklerde % 10,6 ve hasta köpeklerde % 7,4) saptanmıştır. Kedilerde ikinci yaygın tür olarak izole edilen *S. epidermidis*'in 8 adedi MRSE olarak tespit edilmiştir ve kedilerdeki 19 MRS izolatının % 42,1'ini oluşturmaktadır. Kedilerden % 5,9 gibi düşük oranda izole edilen *S. pseudintermedius*'un 5 (5/8 - % 62,5) adedi metisilin direnci göstermiştir. *S.*



*pseudintermedius*'un hem sağlıklı kedilerdeki taşıyıcılık prevalansı hem hasta kedilerdeki prevalansı düşük olmasına rağmen metisilin direncinin yüksek oranda saptanması dikkat çekicidir. Kedilerdeki MRSP prevalansı Bierowiec ve ark. (2019)'nın çalışmalarını destekler niteliktedir. Muniz ve ark. (2013) çalışmalarının aksine, Ma ve ark. (2020) araştırması ile paralel olarak çalışmamızda kedilerde en yaygın (% 51,5) tür olarak izole edilen *S. felis*'te metisilin direnci gözlenmemiştir. *S. felis*'in yaygın olarak antimikrobiyal direnç genlerini barındırmadığı gözlemi, bu konuda daha kapsamlı araştırmaların gerektiğini göstermektedir. Kedilerde metisilin direncinin görüldüğü diğer türler *S. hominis*, *S. aureus*, *S. cohnii subsp. cohnii*, *S. haemolyticus* ve *S. capitis* 'tir. Loncaric ve ark. (2019a)'nın çalışmalarında olduğu gibi çalışmamızda da kedilerde MRS çoğunlukla KNS türlerinde ve özellikle *S. epidermidis*'te yaygın görülmüştür. Metisilin dirençli KNS türleri oportunistik patojen olmalarının yanında, direnç genleri için rezervuar olmaları ve kedilerle yakın temas halindeki insanlarda enfeksiyon kaynağı olarak rol oynayabilmeleri nedeniyle dikkate alınmalıdır.

Findik ve ark. (2009, 2018), Müştak ve ark. (2020), Sığırcı (2019), Sareyyüpoğlu ve ark. (2014)'nin çalışmalarında saptandığı üzere çalışmamızda da köpeklerde MRSA ve MRSP varlığı tanımlanmıştır. Norveç'te % 2,6 gibi düşük oranlarda, Brezilya'da % 37 ve Kanada'da % 40,5 gibi yüksek oranlarda köpeklerde MRSP saptanmıştır (Beck ve ark., 2012; Botoni ve ark., 2016; Kjellman, Sletteå, Small, & Sunde, 2015 ). Çalışmamızda ise köpeklerden izole edilen *Staphylococcus* spp.'nin % 10,5'inin (13/124) MRSP olduğu belirlenmiştir. MRSP köpeklerde enfeksiyonlara neden olduğu gibi sağlıklı köpeklerin derilerinde taşınabilmekte ve köpekler enfeksiyonları iyileştikten sonra bile MRSP'yi çevrelerine, diğer türlere ve insanlara yayabilmektedir (Laarhoven ve ark., 2011; János ve ark., 2021). Bu yönü ile düşünüldüğünde MRSP yaygınlığı azımsanmayacak boyuttadır. Hemeg (2021) araştırmasının (% 44,4) aksine daha düşük olmakla birlikte Ma ve ark. (2020) çalışmalarına (% 2,6) benzer düzeyde çalışmamızda köpeklerden izole edilen *Staphylococcus* spp.'nin % 2,4'ü (3/124) MRSA olarak saptanmıştır. Köpeklerde MRSA'nın geçici taşıyıcılığı ve enfeksiyonların rastgele olarak ekzojen şekillendiği bildirilmektedir (Weese, & van Duijkeren, 2010; Sasaki ve ark., 2012). Çalışmamızda MRSA prevalans oranlarının düşük olması doğrudan bu durum ile ilişkili olduğu

düşünülmektedir. MRSA, nozokomiyal ve toplumla ilişkili enfeksiyonların epidemiyolojisinde ve patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Siugzdaitė, & Gabinaitienė (2017) araştırmalarında % 10 oranında, Ruzauskas ve ark. (2014) % 3,3 oranında köpeklerde metisilin dirençli KNS elde etmişlerdir. Çalışmamızda köpeklerde metisilin dirençli KNS'ye rastlanmamıştır.

*Staphylococcus* spp.'de metisilin direncinin saptanmasına yönelik yapılan çalışmalarda prevalans değerlerindeki farklılıklar, stafilokokların izolasyonları ve metisilin direncini belirlemek için kullanılan metotların farklı olması yanında örnekleme bölgelerinin farklılıklarına da bağlı olabilir. Çalışmalarda araştırılması hedeflenen konuya göre prevalans hesaplanmasında toplam hayvan sayısı, izole edilen toplam *Staphylococcus* spp.'ye veya özellikle incelenen türe (*S. pseudintermedius*, *S. aureus* vb) göre oranlamaların yapılması da farklılıklarda rol oynamaktadır. Buda prevalans verilerinin birebir karşılaştırılmasını engellemektedir. Bunun yanı sıra metisilin dirençli türler konusundaki çalışmalar genellikle MRSA ve MRSP üzerinde odaklanmakta, bu da diğer metisilin dirençli türler hakkında yetersiz bilgi edinilmesine neden olmaktadır.

Garcia-Alvarez ve ark. (2011) tarafından *mecC* geninin de metisilin direncinde rol aldığı ortaya konulması metisilin direncinin belirlenmesinde söz konusu gen bölgesinde *mecA* ile birlikte araştırılması gerekliliğini doğurmuştur. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda *S. aureus* suşlarında *mecC* geni mastitisli ineklerden, kedi, köpek, rat, kobay, ispinoz kuşu, yarış atı, tavşan ve koyundan saptanmıştır (Paterson ve ark., 2012; Medhus ve ark., 2013; Ruiz-Ripa ve ark., 2019; Sekizuka ve ark., 2019; Walther ve ark., 2012). Çeşitli hayvanlarda *S. aureus* dışındaki Stafilokok türlerinde de *mecC* geni varlığı bildirilmektedir (Harrison ve ark., 2013; Loncaric ve ark., 2013; Loncaric ve ark., 2019). Medhus ve ark. (2013) kronik konjunktivitis ve stomatitis problemleri bir kedide *mecC* geninin kodladığı MRSA'yı saptamışlardır. Walther ve ark. (2012b) 10 adet MRSA izolatında (2 köpek, 7 kedi ve 1 guinea pig) *mecC* geni saptamıştır. Fransa'da 5 yıllık süreçte at, kedi, ve köpeklerdeki MRSA olgularında kedi ve atlarda *mecC* genini saptamışlar köpeklerde ise *mecC* genini tespit etmemişlerdir (Haenni ve ark., 2017). Almanya'da kedi, köpek ve tavşanların incelendiği çalışmada bir kedinin hem ağız hem burnundan izole edilen *S. aureus* izolatlarında *meC* geni saptanmıştır (Kaspar ve ark., 2018). Yunanistan'da kedi, köpek ve veteriner hekimleri konu alan

çalışmada *mecC* yalnızca petlerden izole edilen *S. aureus*'ta saptanmıştır (Drougka ve ark., 2016). Ülkemizde kedi ve köpeklerde yapılan çalışmalarda metisilin direncinin tanımlanmasında *mecC* geni araştırılmamıştır. Ancak insanlarla ilgili çalışmalarda *mecC* geni varlığı yönünden yapılan araştırmalar olmakla birlikte bu gen tespit edilmemiştir (Cikman ve ark., 2019; Kılıç, Doğan, Kaya & Baysallar, 2015). Sayın ve ark. (2016) ise mastitisli inek sütlerinden *mecC* geni bulduran MRSA tespit etmiştir. Yaptığımız çalışmada metisilin direncini kodlayan *mecC* geni incelenmiş ancak kedi ve köpek izolatlarında bu gen bölgesi bulunmamıştır.

Beta-laktam direncinin incelenmesinde bir diğer önemli nokta da BORSA suşlarıdır. BORSA suşları metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ya da metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olarak sınıflandırılmazlar. Bu suşlar *mecA* ve *mecC* geni taşımazlar ancak fenotipik olarak metisilin direnci gösterirler. Oluşturdukları direnç beta-laktamaz enzimin aşırı üretimi veya bazı durumlarda PBP genlerindeki nokta mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Hryniewicz & Garbacz, 2017; Shore & Coleman, 2013). Araştırmamızda izole edilen *S. aureus* suşları BORSA yönünden de değerlendirilmiştir. Ancak fenotipik olarak metisilin direnci gösteren ve *mecA* veya *mecC* geni buldurmeyen *S. aureus* elde edilmemesi nedeniyle BORSA yönünden ileri testler uygulanmamıştır. Buna karşın araştırmamızda *S. aureus* dışında fenotipik MRS ancak *mecA* ve *mecC* geni buldurmeyen *Staphylococcus* spp. saptanmış olup bu türler *S. felis*, *S. pettenkoferi*, ve *S. hominis*'tir.

Tez çalışmamızda izole edilen toplam *Staphylococcus* spp. beta-laktam grubu dışındaki diğer antimikrobiyaller yönünden değerlendirildiğinde; eritromisine (% 31,5), tetrasikline (% 25,8) ve klindamisine (% 19,6) önemli oranlarda dirençli bulunmuştur. Fosfomisin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, fusidik asit, rifampisin ve trimetoprim/sulfametaksazole ise çeşitli oranlara direnç gözlenmiştir. Amikasin, teicoplanin ve daptomisine direnç sadece birer *Staphylococcus* spp.'de rastlanırken tüm izolatlar vankomisine ve linezolide duyarlı bulunmuştur. *S. pseudintermedius*, *S. felis*, *S. aureus* ve *S. epidermidis* türlerinin kendi aralarında beta-laktam grubu dışında farklı antimikrobiyallere dirençleri değerlendirildiğinde ise; *S. aureus*'un % 27,6 ile gentamisine, *S. epidermidis*'in % 68,2 ve % 40,9 oranları ile eritromisine ve fusidik asite, *S. felis*'in % 38,6 oran ile fosfomisine en dirençli türler olduğu saptandı (P<0,05). *S. pseudintermedius*'un %

48,2, % 12,7 ve % 20,9 oranları ile ise tetrasiklin, rifampisin ve trimetoprim sülfametoksazole en dirençli tür olduğu tespit edildi ( $P<0,05$ ). *Staphylococcus* spp.'de antimikrobiyal direnç yaygın görülmekte bu da birçok ekolojik sistemde bulunabilen bu cinsin önemini arttırmaktadır. İnsanlar, hayvanlar ve çevre gibi farklı ortamlardaki bakteri türleri, kendi arasında karşılıklı genetik element değişimleri ile antimikrobiyal direncin yayılmasını kolaylaştırırlar ve bu genel bir halk sağlığı sorunu oluşmasına neden olur (Palma, Tilocca, & Roncada, 2020). Bu nedenler ile antimikrobiyal ajanlara direnç durumları ve değişiklikleri izlemek için düzenli olarak sürveyans çalışmaları uygulanmalıdır.

Çoklu ilaç direnci (MDR) üç veya daha fazla antimikrobiyal grupta yer alan en az birer ajana karşı kazanılmış direnç olarak tanımlanmaktadır. Hayvan sağlığında dünya çapında bir sorun haline gelen metisilin direnci yanı sıra Veteriner hekimler için terapötik seçenekleri sınırlayan MDR suşlarıyla da sıklıkla karşılaşmaktadır. Çalışmamızda MDR *Staphylococcus* spp., Suepaul ve ark. (2021) tarafından % 19,1 ve Conner ve ark. (2018) tarafından % 25,6 olarak raporlanan oranlarından daha yüksek, Schmidt ve ark. (2014)'nın % 34 olarak raporlanan oranından ise daha düşük olmak üzere % 26,9 oranında bulunmuştur. Tek sağlık temelli yaklaşım dikkate alındığında insanlar, hayvanlar ve çevre birbirini etkileyen bileşenlerdir ve antimikrobiyal dirençle mücadele için bu bileşenler birlikte değerlendirilmeli ve küresel yaklaşım ile bu veriler güncel olarak izlenmelidir.

Çalışma bütünüyle ele alındığında;

- Hem sağlıklı hayvanlardaki *Staphylococcus* spp. prevalansının hem de hasta hayvanlarda *Staphylococcus* spp. kaynaklı enfeksiyon prevalansının yüksek oranlarda bulunduğu, kedi ve köpek türleri arasında *Staphylococcus* spp. prevalansı açısından önemli fark olmadığı gözlenmiştir.

- Köpeklerde ırk, yaş ve cinsiyetin *Staphylococcus* spp. prevalansına etkisi görülmezken, kedilerde yaşlı (5 yaş üzeri) hayvanlarda *Staphylococcus* spp. prevalansının arttığı, ancak ırk ve cinsiyetin prevalansa etkisi olmadığı belirlenmiştir.

- Kedilerde *S. felis*'in köpeklerde ise *S. pseudintermedius*'un en yaygın tür olduğu görülmüştür. Bu sonuca paralel olarak kedilerde KNS, köpeklerde ise KPS türlerinin prevalansı önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Kedilerde KNS tür çeşitliliği köpeklere oranla daha fazla görülmüştür.

- Beta-laktam antimikrobiyallerine dirençte rol alan her iki mekanizma fenotipik ve genotipik yöntemlerle değerlendirilmiştir. İzole edilen *Staphylococcus* spp.'de beta-laktamaz aktivitesi fenotipik yöntemler ile (penisilin direnci ve nitrosefin test sonucu) % 53,8 ve genotipik yöntemler ile (*blaZ*) % 50,4 bulunmuştur. Metisilin direnci fenotipik yöntemler ile (sefoksitin ve/veya oksasilin direnci) % 15,8 genotipik yöntemler ile (*mecA*) % 13,5 bulunmuştur.

- MRS tanımlanmasında *mecA* geni ile birlikte *mecC* geni incelenmiş ancak izole edilen *Staphylococcus* spp.'de *mecC* geni varlığı saptanmamıştır.

- Kedilerde MRSA ve MRSP saptanmış. *S. pseudintermedius*'un izolasyon oranı düşük olmasına rağmen % 62,5 (5/8) oranında metisilin dirençli olduğu saptanmıştır. Kedilerde metisilin direncinin en yaygın olduğu türün MRSE olduğu gözlenmiş, bunun yanında metisilin dirençli *S. hominis*, *S. cohnii* subsp. *cohnii*, *S. haemolyticus* ve *S. capitis* elde edilmiştir.

- Köpeklerden izole edilen *Staphylococcus* spp.'den yalnızca *S. aureus* ve *S. pseudintermedius* türlerinde metisilin direnci belirlenmiştir. Köpek izolatları arasında MRSA prevalansı % 2,4, MRSP prevalansı % 10,5 bulunmuştur

- *S. aureus*'un % 27,6 ile gentamisine, *S. epidermidis*'in % 68,2 ve % 40,9 oranları ile eritromisine ve fusidik asite, *S. felis*'in % 38,6 oran ile fosfomisine en dirençli türler olduğu saptanmıştır (P<0,05). *S. pseudintermedius*'un % 48,2, % 12,7 ve % 20,9 oranları ile ise tetrasiklin, rifampisin ve trimetoprim sülfametoksazole en dirençli tür olduğu tespit edilmiştir (P<0,05).

- İzole edilen *Staphylococcus* spp.'nin % 26,9'u MDR'dır.

Sonuç olarak; bu çalışmada kedi ve köpeklerdeki *Staphylococcus* spp. taşıyıcılığı ile *Staphylococcus* spp. kaynaklı enfeksiyon prevalans verileri elde edilmiştir. Güncel stafilokok türlerinin ve prevalansının saptanmasının teşhis laboratuvarlarında tanısal yaklaşımlara destek olması söz konusudur. Kedi ve köpeklerde deri ve mukozaya en sık kolonize olan bakterilerden *Staphylococcus* spp.'de beta-laktam antimikrobiyallere ve diğer sınıf antimikrobiyallere karşı yaygın direncin mevcut olduğu bu çalışma verileri ile ortaya konmuştur. Bu durum, direnç kodlayan mobil elementlerin, bu hayvanlarla ve onların mikrobiyotalarıyla yakın temas halinde olan insanlara bulaşma açısından risk oluşturmaktadır. Beta-laktam grubu antimikrobiyallere güncel direnç

prevalansının bilinmesinin klinisyen hekimlere doğru terapotik yaklaşımda fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Araştırmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda

- Metisilin direncinin araştırıldığı çalışmalarda *mecA* ile birlikte *mecC* geninin de değerlendirilmesi ve Türkiye'deki *mecC* MRS türlerinin prevalansının belirlenmesi,
- MRSA ve MRSP dışında metisilin dirençli diğer *Staphylococcus* spp.'nin izlenmesi,
- Veteriner klinikleri ve hastane ortamlarında antimikrobiyallerin daha ihtiyatlı kullanımı,
- Veteriner hekimleri, hastane ve barınak personelleri ile hayvan sahipleri bilgilendirilerek, özellikle hasta hayvanlar temasta eldiven kullanılması, hasta bir hayvandan diğerine geçişte eldivenlerin değiştirilmesi, temas sonrası ellerin yıkanması gibi temel hijyen tedbirlerinin uygulanması, önerilmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- Abdullahi, I. N., Lozano, C., Ruiz-Ripa, L., Fernández-Fernández, R., Zarazaga, M., & Torres, C. (2021). Ecology and Genetic Lineages of Nasal *Staphylococcus aureus* and MRSA Carriage in Healthy Persons with or without Animal-Related Occupational Risks of Colonization: A Review of Global Reports. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1000. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081000>
- Abraham, J. L., Morris, D. O., Griffeth, G. C., Shofer, F. S., & Rankin, S. C. (2007). Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* ssp. *schleiferi*. *Veterinary dermatology*, 18(4), 252–259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00604.x>
- Alba, P., Feltrin, F., Cordaro, G., Porrero, M. C., Kraushaar, B., Argudín, M. A., ... & Battisti, A. (2015). Livestock-Associated Methicillin Resistant and Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Sequence Type (CC)1 in European Farmed Animals: High Genetic Relatedness of Isolates from Italian Cattle Herds and Humans. *PloS one*, 10 (8), e0137143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137143>
- Albrich, W. C., & Harbarth, S. (2008). Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA?. *The Lancet. Infectious diseases*, 8(5), 289–301. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70097-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70097-5)
- Algammal, A. M., Hetta, H. F., Elkelish, A., Alkhalifah, D., Hozzein, W. N., Batiha, G. E., ... & Mabrok, M. A. (2020). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. *Infection and drug resistance*, 13, 3255–3265. <https://doi.org/10.2147/IDR.S272733>
- Alipour, F., Ahmadi, M., & Javadi, S. (2014). Evaluation of different methods to detect methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal of infection and public health*, 7(3), 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2014.01.007>
- American Kennel Club (AKC) Köpek Irkları Erişim Adresi: <https://www.akc.org/dog-breeds/>
- Anonim. (2001) European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report Anonymous National Institute of Public Health and the Environment. Bilthoven, *EARSS Annual Report 2001* [http://www.nsih.be/surv\\_ears/download/2001\\_EARSS\\_Annual\\_Report.pdf](http://www.nsih.be/surv_ears/download/2001_EARSS_Annual_Report.pdf)
- Armstrong-Esther C. A. (1976). Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Annals of human biology*, 3(3), 221–227. <https://doi.org/10.1080/03014467600001381>
- Aslantaş, Ö., Türkyılmaz, S., Yılmaz, M. A., & Yılmaz, E. Ş. (2013). Prevalence of methicillin-resistant staphylococci in dogs. DOI: 10.9775/kvfd.2012.7073

- Atoum, M. F., Akel, H., & Battikhi, M. N. (2003). Comparison of PCR and disc diffusion methods in detecting methicillin resistance among *Staphylococcus* species from nosocomial infections. *Saudi medical journal*, 24(12), 1410–1412.
- Attia, A. R., Abdel-Moein, K. A., Zaher, H. M., & Samir, A. (2021). The burden and antibiogram of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among companion animals with respiratory illness. *Adv. Anim. Vet. Sci*, 9(10), 1655-1659. <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2021/9.10.1655.1659>
- AVMA, 2017-18. U.S. pet ownership statistics. Erişim Adresi: <https://www.avma.org/resources-tools/reports-statistics/us-pet-ownership-statistics>
- Ayliffe G. A. (1997). The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24 Suppl 1, S74–S79. [https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement\\_1.s74](https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement_1.s74)
- Bağcıgil, A., İkiz, S., Güzel, Ö., Parkan-Yaramış, Ç., & Ilgaz, A. (2012). Hayvanlardan, klinik ortamından ve klinik çalışanlarından izole edilen metisiline dirençli stafilocokların tür dağılımları. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 38(2), 151-160.
- Balaban, N., & Rasooly, A. (2000). Staphylococcal enterotoxins. *International journal of food microbiology*, 61(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(00\)00377-9](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(00)00377-9)
- Bannerman, T.L. (2003) Staphylococcus, Micrococcus, and Other Catalase-Positive Cocci That Grow Aerobically. In: Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Tenover, M.C., & Tenover, R.H. (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 8th Edition, American Society for Microbiology, Washington DC, (pp: 384-404).
- Bannoehr, J., Ben Zakour, N. L., Waller, A. S., Guardabassi, L., Thoday, K. L., van den Broek, A. H., & Fitzgerald, J. R. (2007). Population genetic structure of the *Staphylococcus intermedius* group: insights into agr diversification and the emergence of methicillin-resistant strains. *Journal of bacteriology*, 189(23), 8685–8692. <https://doi.org/10.1128/JB.01150-07>
- Bannoehr, J., & Guardabassi, L. (2012). *Staphylococcus pseudintermedius* in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. *Veterinary dermatology*, 23(4), 253–e52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01046.x>
- Barber M. (1961). Methicillin-resistant staphylococci. *Journal of clinical pathology*, 14(4), 385–393. <https://doi.org/10.1136/jcp.14.4.385>
- Baron E.J. (2015). Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al. (Eds). *Manual of clinical microbiology*. 11th ed. Washington, DC: ASM Press, (pp: 270–315).
- Baron, F., Cochet, M. F., Pellerin, J. L., Ben Zakour, N., Lebon, A., Navarro, A., ... & Gautier, M. (2004). Development of a PCR test to differentiate between *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus intermedius*. *Journal of food protection*, 67(10), 2302–2305. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-67.10.2302>
- Beck, K. M., Waisglass, S. E., Dick, H. L., & Weese, J. S. (2012). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from skin and carriage sites of dogs after treatment of their methicillin-resistant or methicillin-



- sensitive staphylococcal pyoderma. *Veterinary dermatology*, 23(4), 369–e67. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01035.x>
- Becker, K., Heilmann, C., & Peters, G. (2014). Coagulase-negative staphylococci. *Clinical microbiology reviews*, 27(4), 870-926. <https://doi.org/10.1128/CMR.00109-13>
- Becker, K., Skov, R. L., & von Eiff, C. (2015). Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci. Jorgensen, J.H., Karrol, K.C. Funke, G. Pfaller, M.A. (Eds). *Manual of clinical microbiology*, (pp: 354-382).
- Begier, E. M., Frenette, K., Barrett, N. L., Mshar, P., Petit, S., Boxrud, D. J., ... & Connecticut Bioterrorism Field Epidemiology Response Team (2004). A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 39(10), 1446–1453. <https://doi.org/10.1086/425313>
- Bi, Z., Sun, C., Börjesson, S., Chen, B., Ji, X., Berglund, B., Wang, M., Nilsson, M., Yin, H., Sun, Q., Hulth, A., Wang, Y., Wu, C., Bi, Z., & Nilsson, L. E. (2018). Identical genotypes of community-associated MRSA (ST59) and livestock-associated MRSA (ST9) in humans and pigs in rural China. *Zoonoses and public health*, 65(3), 367–371. <https://doi.org/10.1111/zph.12443>
- Bierowiec, K., Płoneczka-Janeczko, K., & Rypuła, K. (2016). Prevalence and Risk Factors of Colonization with *Staphylococcus aureus* in Healthy Pet Cats Kept in the City Households. *BioMed research international*, 2016, 3070524. <https://doi.org/10.1155/2016/3070524>
- Bierowiec, K., Korzeniowska-Kowal, A., Wzorek, A., Rypuła, K., & Gamian, A. (2019). Prevalence of Staphylococcus Species Colonization in Healthy and Sick Cats. *BioMed research international*, 2019, 4360525. <https://doi.org/10.1155/2019/4360525>
- Blondeau, L. D., Sanche, S., Sauder, D. J., Deneer, H., Kanthan, R., Rubin, J. E., ... & Blondeau, J. M. (2021). Recovery of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (BORSP) from bone and soft tissue of a rheumatoid arthritis patient with severe osteoporosis: transmission from the family dog. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 33(5), 348–353. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1879581>
- Bond, R., & Loeffler, A. (2012). What's happened to *Staphylococcus intermedius*? Taxonomic revision and emergence of multi-drug resistance. *The Journal of small animal practice*, 53(3), 147–154. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01165.x>
- Boost, M. V., O'Donoghue, M. M., & James, A. (2008). Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage among dogs and their owners. *Epidemiology and infection*, 136(7), 953–964. <https://doi.org/10.1017/S0950268807009326>
- Borio, S., Colombo, S., La Rosa, G., De Lucia, M., Damborg, P., & Guardabassi, L. (2015). Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study. *Veterinary dermatology*, 26(5), 339–e72. <https://doi.org/10.1111/vde.12233>
- Botoni, L. S., Scherer, C. B., Silva, R. O., Coura, F. M., Heinemann, M. B., Paes-Leme, F. O., & Costa-Val, A. P. (2016). Prevalence and in vitro susceptibility

- of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from skin and nostrils of dogs with superficial pyoderma. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 36, 1178-1180. DOI: 10.1590/S0100-736X2016001200006
- Bukowski, M., Wladyka, B., & Dubin, G. (2010). Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *Toxins*, 2(5), 1148–1165. <https://doi.org/10.3390/toxins2051148>
- Buyukcangaz, E., Velasco, V., Sherwood, J. S., Stepan, R. M., Koslofsky, R. J., & Logue, C. M. (2013). Molecular typing of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolated from animals and retail meat in North Dakota, United States. *Foodborne pathogens and disease*, 10(7), 608–617. <https://doi.org/10.1089/fpd.2012.1427>
- Carbonnelle, E., Beretti, J. L., Cottyn, S., Quesne, G., Berche, P., Nassif, X., & Ferroni, A. (2007). Rapid identification of *Staphylococci* isolated in clinical microbiology laboratories by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of clinical microbiology*, 45(7), 2156–2161. <https://doi.org/10.1128/JCM.02405-06>
- Chambers H. F. (1997). Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical microbiology reviews*, 10(4), 781–791. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.4.781>
- Chanchaithong, P., & Prapasarakul, N. (2011). Biochemical markers and protein pattern analysis for canine coagulase-positive staphylococci and their distribution on dog skin. *Journal of microbiological methods*, 86(2), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2011.04.019>
- Chen, C. J., Lauderdale, T. Y., Lu, C. T., Chuang, Y. Y., Yang, C. C., Wu, T. S., ... & Huang, Y. C. (2018). Clinical and molecular features of MDR livestock-associated MRSA ST9 with staphylococcal cassette chromosome mecXII in humans. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(1), 33–40. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx357>
- Christner, R. B., & Boyle, M. D. (1996). Role of staphylokinase in the acquisition of plasmin(ogen)-dependent enzymatic activity by staphylococci. *The Journal of infectious diseases*, 173 (1), 104–112. <https://doi.org/10.1093/infdis/173.1.104>
- Cikman, A., Aydin, M., Gulhan, B., Karakeçili, F., Kurtoglu, M. G., Yuksekkaya, S., ... & Ozekinci, T. (2019). Absence of the *mecC* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from various clinical samples: The first multi-centered study in Turkey. *Journal of infection and public health*, 12(4), 528–533. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.01.063>
- Clark, A. E., Kaleta, E. J., Arora, A., & Wolk, D. M. (2013). Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clinical microbiology reviews*, 26(3), 547–603. <https://doi.org/10.1128/CMR.00072-12>
- CLSI M100 ED31:2021 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31st Edition Erişim Adresi: <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx>
- Cooke, E. M., Casewell, M. W., Emmerson, A. M., Gaston, M., de Saxe, M., Mayon-White, R. T., & Galbraith, N. S. (1986). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the UK and Ireland. A questionnaire survey. *The Journal of hospital infection*, 8(2), 143–148. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(86\)90040-x](https://doi.org/10.1016/0195-6701(86)90040-x)

- Coia, J. E., Duckworth, G. J., Edwards, D. I., Farrington, M., Fry, C., Humphreys, H., Mallaghan, C., ... & Infection Control Nurses Association (2006). Guidelines for the control and prevention of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *The Journal of hospital infection*, 63 Suppl 1, S1–S44. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.01.001>
- Conner, J. G., Smith, J., Erol, E., Locke, S., Phillips, E., Carter, C. N., & Odoi, A. (2018). Temporal trends and predictors of antimicrobial resistance among *Staphylococcus* spp. isolated from canine specimens submitted to a diagnostic laboratory. *PloS one*, 13(8), e0200719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200719>
- Cox, H. U., Hoskins, J. D., Newman, S. S., Turnwald, G. H., Foil, C. S., Roy, A. F., & Kearney, M. T. (1985). Distribution of staphylococcal species on clinically healthy cats. *American journal of veterinary research*, 46(9), 1824–1828 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4051289/>
- Cox, H. U., Hoskins, J. D., Newman, S. S., Foil, C. S., Turnwald, G. H., & Roy, A. F. (1988). Temporal study of staphylococcal species on healthy dogs. *American journal of veterinary research*, 49(6), 747–751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3400910/>
- Davis, J. A., Jackson, C. R., Fedorka-Cray, P. J., Barrett, J. B., Brousse, J. H., Gustafson, J., & Kucher, M. (2014). Carriage of methicillin-resistant staphylococci by healthy companion animals in the US. *Letters in applied microbiology*, 59(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/lam.12254>
- Dazio, V., Nigg, A., Schmidt, J. S., Brilhante, M., Mauri, N., Kuster, S. P., ... & Schuller, S. (2021). Acquisition and carriage of multidrug-resistant organisms in dogs and cats presented to small animal practices and clinics in Switzerland. *Journal of veterinary internal medicine*, 35(2), 970–979. <https://doi.org/10.1111/jvim.16038>
- Decristophoris, P., Fasola, A., Benagli, C., Tonolla, M., & Petrini, O. (2011). Identification of *Staphylococcus intermedius* Group by MALDI-TOF MS. *Systematic and applied microbiology*, 34(1), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.syapm.2010.11.004>
- Devi P, S., Rao, P. S., & Shivananda, P. G. (2002). Characterization, antibiotic susceptibility pattern and detection of beta-lactamases in Enterococci. *Indian journal of pathology & microbiology*, 45(1), 79–82.
- Devriese, L. A., Vancanneyt, M., Baele, M., Vaneechoutte, M., De Graef, E., Snauwaert, C., ... & Haesebrouck, F. (2005). *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 55(Pt 4), 1569–1573. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63413-0>
- Devriese, L. A., & De Pelsmaecker, K. (1987). The anal region as a main carrier site of *Staphylococcus intermedius* and *Streptococcus canis* in dogs. *The Veterinary record*, 121(13), 302–303. <https://doi.org/10.1136/vr.121.13.302>
- Diaz, M. A., Gardner, L. B., & Libertin, C. R. (2019). *Staphylococcus pseudintermedius* catheter-related bloodstream infection after exposure to domestic dogs and a cat. *BMJ case reports*, 12(12), e231489. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231489>
- Dien Bard, J., Hindler, J. A., Gold, H. S., & Limbago, B. (2014). Rationale for eliminating *Staphylococcus* breakpoints for  $\beta$ -lactam agents other than

- penicillin, oxacillin or ceftazidime, and ceftazidime. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(9), 1287–1296. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu043>
- Drougka, E., Foka, A., Koutinas, C. K., Jelastopulu, E., Giormezis, N., Farmaki, O., ... & Spiliopoulou, I. (2016). Interspecies spread of *Staphylococcus aureus* clones among companion animals and human close contacts in a veterinary teaching hospital. A cross-sectional study in Greece. *Preventive veterinary medicine*, 126, 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.02.004>
- Dubin G. (2002). Extracellular proteases of *Staphylococcus* spp. *Biological chemistry*, 383(7-8), 1075–1086. <https://doi.org/10.1515/BC.2002.116>
- Dubois, D., Leysse, D., Chacornac, J. P., Kostrzewa, M., Schmit, P. O., Talon, R., ... & Delmas, J. (2010). Identification of a variety of *Staphylococcus* species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of clinical microbiology*, 48(3), 941–945. <https://doi.org/10.1128/JCM.00413-09>
- Dutta, T. K., Chakraborty, S., Das, M., Mandakini, R., Vanrahmlimphuii, Roychoudhury, P., ... & Behera, S. K. (2018). Multidrug-resistant *Staphylococcus pettenkoferi* isolated from cat in India. *Veterinary world*, 11(10), 1380–1384. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.1380-1384>
- Duquette, R. A., & Nuttall, T. J. (2004). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dogs and cats: an emerging problem?. *The Journal of small animal practice*, 45(12), 591–597. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2004.tb00180.x>
- El Feghaly, R. E., Stamm, J. E., Fritz, S. A., & Burnham, C. A. (2012). Presence of the bla(Z) beta-lactamase gene in isolates of *Staphylococcus aureus* that appear penicillin susceptible by conventional phenotypic methods. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 74(4), 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.07.013>
- EUCAST, Clinical breakpoints - breakpoints and guidance, 2021. [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
- Fairbrother, R. W. (1940). Coagulase Production as a Criterion for the Classification of the Staphylococci. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 50, 83-88.
- Farahani, A., Mohajeri, P., Gholamine, B., Rezaei, M., & Abbasi, H. (2013). Comparison of different phenotypic and genotypic methods for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *North American journal of medical sciences*, 5(11), 637–640. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.122305>
- Fazakerley, J., Nuttall, T., Sales, D., Schmidt, V., Carter, S. D., Hart, C. A., & McEwan, N. A. (2009). Staphylococcal colonization of mucosal and lesional skin sites in atopic and healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, 20(3), 179–184. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00745.x
- FEDIAF, 2020. EUROPEAN STATISTICS. Erişim Adresi: <https://fediaf.org/who-we-are/european-statistics.html>
- Fenselau, C., & Demirev, P. A. (2001). Characterization of intact microorganisms by MALDI mass spectrometry. *Mass spectrometry reviews*, 20(4), 157–171. <https://doi.org/10.1002/mas.10004>
- Ferreira, A. M., Martins, K. B., Silva, V. R., Mondelli, A. L., & Cunha, M. L. (2017). Correlation of phenotypic tests with the presence of the blaZ gene for detection of beta-lactamase. *Brazilian journal of microbiology : [publication*

- of the Brazilian Society for Microbiology], 48(1), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.011>
- Fishovitz, J., Hermoso, J. A., Chang, M., & Mobashery, S. (2014). Penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *IUBMB life*, 66(8), 572–577. <https://doi.org/10.1002/iub.1289>
- Findik, A., Akan, N., Onuk, E. E., Çakıroğlu, D., & Ciftci, A. (2009). Methicilin resistance profile and molecular typing of *Staphylococcus aureus* strains isolated from noses of the healthy dogs. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(6), 925-930. DOI:10.9775/kvfd.2009.319
- Findik, A., Ciftci, A., Önyay, T., Sezener, M. G., Koçak, Y., & Gülhan, T. (2018). Determination of methicillin resistance and some genotypic characteristics of staphylococci isolated from dogs and their owners. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 42(6), 549-555. doi:10.3906/vet-1611-50
- Fleming A. (1929). On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *British journal of experimental pathology*, 10(3), 226–236.
- Francois, P., Pittet, D., Bento, M., Pepey, B., Vaudaux, P., Lew, D., & Schrenzel, J. (2003). Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from sterile or nonsterile clinical samples by a new molecular assay. *Journal of clinical microbiology*, 41(1), 254–260. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.1.254-260.2003>
- Gagetti, P., Errecalde, L., Wattam, A. R., De Belder, D., Ojeda Saavedra, M., Corso, A., & Rosato, A. E. (2020). Characterization of the First mecA-Positive Multidrug-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* Isolated from an Argentinian Patient. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 26(7), 717–721. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0308>
- Gandolfi-Decristophoris, P., Regula, G., Petrini, O., Zinsstag, J., & Schelling, E. (2013). Prevalence and risk factors for carriage of multi-drug resistant *Staphylococci* in healthy cats and dogs. *Journal of veterinary science*, 14(4), 449–456. <https://doi.org/10.4142/jvs.2013.14.4.449>
- García-Álvarez, L., Holden, M. T., Lindsay, H., Webb, C. R., Brown, D. F., Curran, M. D., ... & Holmes, M. A. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *The Lancet. Infectious diseases*, 11(8), 595–603. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70126-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70126-8)
- Garrity G.M., Bell J.A., & Lilburn T.G. (2004) Taxonomic outline of the prokaryotes. In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd ed. New York, Springer Inc.:223.
- Graham, P. L., 3rd, Lin, S. X., & Larson, E. L. (2006). A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Annals of internal medicine*, 144(5), 318–325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-5-200603070-00006>
- Geha, D. J., Uhl, J. R., Gustafarro, C. A., & Persing, D. H. (1994). Multiplex PCR for identification of methicillin-resistant staphylococci in the clinical laboratory. *Journal of clinical microbiology*, 32(7), 1768–1772. <https://doi.org/10.1128/jcm.32.7.1768-1772.1994>
- Geoghegan, J. A., Smith, E. J., Speziale, P., & Foster, T. J. (2009). *Staphylococcus pseudintermedius* expresses surface proteins that closely resemble those from

- Staphylococcus aureus. *Veterinary microbiology*, 138(3-4), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.030>
- Gill, V. J., Manning, C. B., & Ingalls, C. M. (1981). Correlation of penicillin minimum inhibitory concentrations and penicillin zone edge appearance with staphylococcal beta-lactamase production. *Journal of clinical microbiology*, 14(4), 437–440. <https://doi.org/10.1128/jcm.14.4.437-440.1981>
- Gillaspy, A. F., Lee, C. Y., Sau, S., Cheung, A. L., & Smeltzer, M. S. (1998). Factors affecting the collagen binding capacity of *Staphylococcus aureus*. *Infection and immunity*, 66(7), 3170-3178. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.7.3170-3178.1998>
- Gobeli S., Kaderli S., Thomann A. (2011). Establishment of a simple identification scheme to differentiate important hemolytic *Staphylococcus* spp. in animals. *Poster presentation, 30. Arbeits- und Fortbildungstagung des AVID - Bakteriologie Staffelstein/ Kloster Banz.,*
- Golding, G. R., Bryden, L., Levett, P. N., McDonald, R. R., Wong, A., Wylie, J., ... & Mulvey, M. R. (2010). Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 398 in humans, Canada. *Emerging infectious diseases*, 16(4), 587–594. <https://doi.org/10.3201/eid1604.091435>
- Gómez-Sanz, E., Ceballos, S., Ruiz-Ripa, L., Zarazaga, M., & Torres, C. (2019). Clonally Diverse Methicillin and Multidrug Resistant Coagulase Negative Staphylococci Are Ubiquitous and Pose Transfer Ability Between Pets and Their Owners. *Frontiers in microbiology*, 10, 485. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00485>
- Gootz T. D. (1990). Discovery and development of new antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 3(1), 13–31. <https://doi.org/10.1128/CMR.3.1.13>
- Gortel, K., Campbell, K. L., Kakoma, I., Whittem, T., Schaeffer, D. J., & Weisiger, R. M. (1999). Methicillin resistance among staphylococci isolated from dogs. *American journal of veterinary research*, 60(12), 1526–1530.
- Griffeth, G. C., Morris, D. O., Abraham, J. L., Shofer, F. S., & Rankin, S. C. (2008). Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* in dogs with healthy and inflamed skin. *Veterinary dermatology*, 19(3), 142–149. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00663.x>
- Haenni, M., Châtre, P., Dupieux-Chabert, C., Métayer, V., Bes, M., Madec, J. Y., & Laurent, F. (2017). Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Horses, Cats, and Dogs Over a 5-Year Period in France. *Frontiers in microbiology*, 8, 2493. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02493>
- Hajek, V. (1976). *Staphylococcus intermedius*, a new species isolated from animals. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 26(4), 401-408.
- Han, J. I., Yang, C. H., & Park, H. M. (2016). Prevalence and risk factors of *Staphylococcus* spp. carriage among dogs and their owners: A cross-sectional study. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 212, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.059>
- Harrison, E. M., Paterson, G. K., Holden, M. T., Morgan, F. J., Larsen, A. R., Petersen, A., ... & Holmes, M. A. (2013). A *Staphylococcus xylosus* isolate with a new

- mecC allotype. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(3), 1524–1528. <https://doi.org/10.1128/AAC.01882-12>
- Hayes, M. V., Thomson, C. J., & Amyes, S. G. (1996). The 'hidden' carbapenemase of *Aeromonas hydrophila*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 37(1), 33–44. <https://doi.org/10.1093/jac/37.1.33>
- Hanselman, B. A., Kruth, S., & Weese, J. S. (2008). Methicillin-resistant staphylococcal colonization in dogs entering a veterinary teaching hospital. *Veterinary microbiology*, 126(1-3), 277–281. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.06.015>
- Hauschild, T., & Wójcik, A. (2007). Species distribution and properties of staphylococci from canine dermatitis. *Research in veterinary science*, 82(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.04.004>
- Heins, J. N., Suriano, J. R., Taniuchi, H., & Anfinsen, C. B. (1967). Characterization of a nuclease produced by *Staphylococcus aureus*. *The Journal of biological chemistry*, 242(5), 1016–1020.
- Hemeg H. A. (2021). Determination of phylogenetic relationships among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* recovered from infected humans and Companion Animals. *Saudi journal of biological sciences*, 28(4), 2098–2101. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.01.017>
- Henderson J. W. (1997). The yellow brick road to penicillin: a story of serendipity. *Mayo Clinic proceedings*, 72(7), 683–687. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63577-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63577-5)
- Hennekinne, J. A., De Buyser, M. L., & Dragacci, S. (2012). *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. *FEMS microbiology reviews*, 36(4), 815–836. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00311.x>
- Hillier, A., Lloyd, D. H., Weese, J. S., Blondeau, J. M., Boothe, D., Breitschwerdt, E., ... & Sykes, J. E. (2014). Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Veterinary dermatology*, 25(3), 163–e43. <https://doi.org/10.1111/vde.12118>
- Horstkotte, M. A., Knobloch, J. K., Rohde, H., Dobinsky, S., & Mack, D. (2004). Evaluation of the BD PHOENIX automated microbiology system for detection of methicillin resistance in coagulase-negative staphylococci. *Journal of clinical microbiology*, 42(11), 5041–5046. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.11.5041-5046.2004>
- Hryniewicz, M. M., & Garbacz, K. (2017). Borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) - a more common problem than expected?. *Journal of medical microbiology*, 66(10), 1367–1373. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000585>
- Huang, T. M., & Chou, C. C. (2019). Methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and their toxin genes in the nostrils of dogs and workers at an animal shelter. *Journal of applied microbiology*, 126(6), 1899–1909. <https://doi.org/10.1111/jam.14266>
- Hummerjohann, J., Naskova, J., Baumgartner, A., & Graber, H. U. (2014). Enterotoxin-producing *Staphylococcus aureus* genotype B as a major

- contaminant in Swiss raw milk cheese. *Journal of dairy science*, 97(3), 1305–1312. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7643>
- Igimi, S., Kawamura, S., Takahashi, E., & Mitsuoka, T. (1989). *Staphylococcus felis*, a new species from clinical specimens from cats. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 39(4), 373-377.
- Iyori, K., Hisatsune, J., Kawakami, T., Shibata, S., Murayama, N., Ide, K., ... & Nishifuji, K. (2010). Identification of a novel *Staphylococcus pseudintermedius* exfoliative toxin gene and its prevalence in isolates from canines with pyoderma and healthy dogs. *FEMS microbiology letters*, 312(2), 169–175. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2010.02113.x>
- Iverson, S. A., Brazil, A. M., Ferguson, J. M., Nelson, K., Lautenbach, E., Rankin, S. C., ... & Davis, M. F. (2015). Anatomical patterns of colonization of pets with staphylococcal species in homes of people with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin or soft tissue infection (SSTI). *Veterinary microbiology*, 176(1-2), 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.01.003>
- Ito, T., Hiramatsu, K., Tomasz, A., de Lencastre, H., Perreten, V., Holden, M. T., ... & International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC) (2012). Guidelines for reporting novel *mecA* gene homologues. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(10), 4997–4999. <https://doi.org/10.1128/AAC.01199-12>
- János, D., Viorel, H., Ionica, I., Corina, P., Tiana, F., & Roxana, D. (2021). Carriage of Multidrug Resistance Staphylococci in Shelter Dogs in Timisoara, Romania. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 10(7), 801. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070801>
- Jensen, S. O., & Lyon, B. R. (2009). Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future microbiology*, 4(5), 565–582. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.30>
- Jevons, M. P. (1961). “Celbenin”-resistant staphylococci. *British medical journal*, 1(5219), 124.
- Jin, Y., Yu, X., Chen, Y., Chen, W., Shen, P., Luo, Q., ... & Xiao, Y. (2020). Characterization of highly virulent community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST9-SCCmec XII causing bloodstream infection in China. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 2526–2535. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1848354>
- Johnson K. A. (1994). Osteomyelitis in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(12), 1882–1887.
- Kaase, M., Lenga, S., Friedrich, S., Szabados, F., Sakinc, T., Kleine, B., & Gatermann, S. G. (2008). Comparison of phenotypic methods for penicillinase detection in *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 14(6), 614–616. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.01997.x>
- Karas, M., Bachmann, D., Bahr, U., & Hillenkamp, F. (1987). Matrix-assisted ultraviolet laser desorption of non-volatile compounds. *International journal of mass spectrometry and ion processes*, 78, 53-68.
- Kaspar, U., von Lützu, A., Schlattmann, A., Roesler, U., Köck, R., & Becker, K. (2018). Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small



- companion animals in Germany. *PloS one*, 13(12), e0208364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208364>
- Kasprowicz, A., Białecka, A., & Białecka, J. (2018). Diagnostics: Routine Identification on Standard and Chromogenic Media, and Advanced Automated Methods. *In Pet-To-Man Travelling Staphylococci* (pp. 185-198). Academic Press.
- Kasprowicz, A., Białecka, A., Białecka, J., Godzisz, I., Barabas, W., Jaworska, O., ... & Miedzobrodzki, J. (2011). The occurrence and comparative phenotypic characteristics of *Staphylococcus* spp. from healthy and diseased, household and shelter dogs, based on routine biochemical diagnostic methods. *Polish journal of microbiology*, 60(1), 19–26.
- Kaneko, J., & Kamio, Y. (2004). Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 68(5), 981–1003. <https://doi.org/10.1271/bbb.68.981>
- Kapatkin, A. S., Marretta, S. M., Patnaik, A. K., Burk, R. L., & Matus, R. E. (1991). Mandibular swellings in cats: perspective study of 24 cats. *The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)*. <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US9322897>
- Kern, A., & Perreten, V. (2013). Clinical and molecular features of methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci of pets and horses. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 68(6), 1256–1266. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt020>
- Keseru, J. S., Gál, Z., Barabás, G., Benko, I., & Szabó, I. (2005). Investigation of beta-Lactamases in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* for further explanation of borderline methicillin resistance. *Chemotherapy*, 51(6), 300–304. <https://doi.org/10.1159/000088951>
- Kılıç A, Doğan E, Kaya S, & Baysallar M. (2015). Investigation of the presence of *mecC* and Panton-Valentine leukocidin genes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical specimens during seven years period. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 49(4):594-599. DOI: 10.5578/mb.9871.
- Kjellman, E. E., Slettemeås, J. S., Small, H., & Sunde, M. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from healthy dogs in Norway - occurrence, genotypes and comparison to clinical MRSP. *Microbiology Open*, 4(6), 857–866. <https://doi.org/10.1002/mbo3.258>
- Khandke, L., Nonoyama, A., Hodge, T. S., & Nema, S. (2012). Stable immunogenic compositions of *Staphylococcus aureus* antigens. *Google Patents*. <https://patents.google.com/patent/WO2012085872A2/en%20US4325121.pdf>
- Kloos, W. E. (1997). Taxonomy and systematics of staphylococci indigenous to humans. In: Crossley B, Archer G L, editors. *The staphylococci in human disease*. New York, N.Y: Churchill Livingstone; pp. 113–117.
- Kloos, W. E., & Bannerman, T. L. (1994). Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clinical microbiology reviews*, 7(1), 117–140. <https://doi.org/10.1128/CMR.7.1.117>
- Kloos, W. E., & Schleifer, K. H. (1975a). Isolation and characterization of staphylococci from human skin II. descriptions of four new species: *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*,

- and *Staphylococcus simulans*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 25(1), 62-79.
- Kloos, W. E., & Schleifer, K. H. (1975b). Simplified scheme for routine identification of human *Staphylococcus* species. *Journal of clinical microbiology*, 1(1), 82–88. <https://doi.org/10.1128/jcm.1.1.82-88.1975>
- Kloos, W. E., & Schleifer, K. H., & Smith, R. F. (1976). Characterization of *Staphylococcus sciuri* sp. nov. and its Subspecies 1. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 26(1), 22-37.
- Kloos, W. E., & Musselwhite, M. S. (1975). Distribution and persistence of *Staphylococcus* and *Micrococcus* species and other aerobic bacteria on human skin. *Applied microbiology*, 30(3), 381–385. <https://doi.org/10.1128/am.30.3.381-395.1975>
- Kluytmans, J., van Belkum, A., & Verbrugh, H. (1997). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical microbiology reviews*, 10(3), 505–520. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.3.505>
- Kriegeskorte, A., Idelevich, E. A., Schlattmann, A., Layer, F., Strommenger, B., Denis, O., ... & Becker, K. (2017). Comparison of Different Phenotypic Approaches To Screen and Detect mecC-Harboring Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*, 56(1), e00826-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.00826-17>
- Kosecka-Strojek, M., Ilczyszyn, W. M., Buda, A., Polakowska, K., Murzyn, K., Panz, T., ... & Miedzobrodzki, J. (2016). Multiple-locus variable-number tandem repeat fingerprinting as a method for rapid and cost-effective typing of animal-associated *Staphylococcus aureus* strains from lineages other than sequence type 398. *Journal of medical microbiology*, 65(12), 1494–1504. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000378>
- Kotb, M., Norrby-Teglund, A., McGeer, A., El-Sherbini, H., Dorak, M. T., Khurshid, A., ... & Low, D. E. (2002). An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nature medicine*, 8(12), 1398–1404. <https://doi.org/10.1038/nm1202-800>
- Lamers, R. P., Muthukrishnan, G., Castoe, T. A., Tafur, S., Cole, A. M., & Parkinson, C. L. (2012). Phylogenetic relationships among *Staphylococcus* species and refinement of cluster groups based on multilocus data. *BMC evolutionary biology*, 12, 171. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-12-171>
- Langsrud, S., Sidhu, M. S., Heir, E., & Holck, A. L. (2003). Bacterial disinfectant resistance a challenge for the food industry. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 51(4), 283-290.
- Laarhoven, L. M., de Heus, P., van Luijn, J., Duim, B., Wagenaar, J. A., & van Duijkeren, E. (2011). Longitudinal study on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in households. *PloS one*, 6(11), e27788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027788>
- Lautz, S., Kanbar, T., Alber, J., Lämmler, C., Weiss, R., Prenger-Berninghoff, E., & Zschöck, M. (2006). Dissemination of the gene encoding exfoliative toxin of *Staphylococcus intermedius* among strains isolated from dogs during routine microbiological diagnostics. *Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health*, 53(9), 434–438. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2006.00999.x>

- Lay J. O. (2001). MALDI-TOF mass spectrometry of bacteria. *Mass spectrometry reviews*, 20(4), 172–194. <https://doi.org/10.1002/mas.10003>
- Layer, F., Ghebremedhin, B., Moder, K. A., König, W., & König, B. (2006). Comparative study using various methods for identification of *Staphylococcus* species in clinical specimens. *Journal of clinical microbiology*, 44(8), 2824–2830. <https://doi.org/10.1128/JCM.00226-06>
- Leahy, T. R., Yau, Y. C., Atenafu, E., Corey, M., Ratjen, F., & Waters, V. (2011). Epidemiology of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 46(5), 489–496. <https://doi.org/10.1002/ppul.21383>
- Leonard, F. C., & Markey, B. K. (2008). Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *Veterinary journal*, 175(1), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.11.008>
- Lim, D., & Strynadka, N. C. J. (2002). Structural basis for the  $\beta$  lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Structural Biology*. doi:10.1038/nsb858
- Lilenbaum, W., Esteves, A. L., & Souza, G. N. (1999). Prevalence and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from saliva of clinically normal cats. *Letters in applied microbiology*, 28(6), 448–452. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00540.x>
- Lilenbaum, W., Nunes, E. L., & Azeredo, M. A. (1998). Prevalence and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from the skin surface of clinically normal cats. *Letters in applied microbiology*, 27(4), 224–228. <https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.1998.00406.x>
- Litster, A., Moss, S. M., Honnery, M., Rees, B., & Trott, D. J. (2007). Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. *Veterinary microbiology*, 121(1-2), 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.11.025>
- Litster, A., Thompson, M., Moss, S., & Trott, D. (2011). Feline bacterial urinary tract infections: An update on an evolving clinical problem. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 187(1), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.12.006>
- Loeffler, A., Linek, M., Moodley, A., Guardabassi, L., Sung, J. M., Winkler, M., ... & Lloyd, D. H. (2007). First report of multiresistant, *mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Veterinary dermatology*, 18(6), 412–421. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00635.x>
- Loncaric, I., Küber-Heiss, A., Posautz, A., Stalder, G. L., Hoffmann, D., Rosengarten, R., & Walzer, C. (2013). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. carrying the *mecC* gene, isolated from wildlife. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 68(10), 2222–2225. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt186>
- Loncaric, I., Küber-Heiss, A., Posautz, A., Ruppitsch, W., Lepuschitz, S., Schauer, B., ... & Spergser, J. (2019a). Characterization of *mecC* gene-carrying coagulase-negative *Staphylococcus* spp. isolated from various animals. *Veterinary microbiology*, 230, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.02.014>

- Loncaric, I., Tichy, A., Handler, S., Szostak, M. P., Tickert, M., Diab-Elschahawi, M., ... & Künzel, F. (2019b). Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus* sp. (MRS) in Different Companion Animals and Determination of Risk Factors for Colonization with MRS. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 8(2), 36. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020036>
- Loughman, A., Fitzgerald, J. R., Brennan, M. P., Higgins, J., Downer, R., Cox, D., & Foster, T. J. (2005). Roles for fibrinogen, immunoglobulin and complement in platelet activation promoted by *Staphylococcus aureus* clumping factor A. *Molecular microbiology*, 57(3), 804–818. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04731.x>
- Ludwig W., Schleifer K.H., Whitman W.B. (2009). Class I. Bacilli class nov. In: De Vos P, Garrity GM, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey FA, et al., editors. *Bergey's manual of systematic bacteriology*: vol. 3: the firmicutes. 2nd ed.. (pp. 19–20). New York, NY: Springer; 2009
- Lynch, S. A., & Helbig, K. J. (2021). The Complex Diseases of *Staphylococcus pseudintermedius* in Canines: Where to Next?. *Veterinary sciences*, 8(1), 11. <https://doi.org/10.3390/vetsci8010011>
- Lyon, B. R., & Skurray, R. (1987). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. *Microbiological reviews*, 51(1), 88–134. <https://doi.org/10.1128/mr.51.1.88-134.1987>
- Ma, G. C., Worthing, K. A., Ward, M. P., & Norris, J. M. (2020). Commensal Staphylococci Including Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Dogs and Cats in Remote New South Wales, Australia. *Microbial ecology*, 79(1), 164–174. <https://doi.org/10.1007/s00248-019-01382-y>
- Malik, S., Christensen, H., Peng, H., & Barton, M. D. (2007). Presence and diversity of the beta-lactamase gene in cat and dog staphylococci. *Veterinary microbiology*, 123(1-3), 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.02.012>
- Matuschek, E., Brown, D. F., & Kahlmeter, G. (2014). Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20(4), O255–O266. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12373>
- McAdow, M., Missiakas, D. M., & Schneewind, O. (2012). *Staphylococcus aureus* secretes coagulase and von Willebrand factor binding protein to modify the coagulation cascade and establish host infections. *Journal of innate immunity*, 4(2), 141–148. <https://doi.org/10.1159/000333447>
- McCartney, W., Liegey, A., Mahon, C., & Kiss, K. (2013). Surgical site infection and MRSA: the prevalence of MRSA from the skin of the lateral stifle of 185 clinically healthy dogs. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 11(1), 85-89.
- Medhus, A., Slettemeås, J. S., Marstein, L., Larssen, K. W., & Sunde, M. (2013). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with the novel mecC gene variant isolated from a cat suffering from chronic conjunctivitis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 68(4), 968–969. <https://doi.org/10.1093/jac/dks487>

- Medleau, L., Long, R. E., Brown, J., & Miller, W. H. (1986). Frequency and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from canine pyodermas. *American journal of veterinary research*, 47(2), 229–231.
- Merlino, J., Leroi, M., Bradbury, R., Veal, D., & Harbour, C. (2000). New chromogenic identification and detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus*. *Journal of clinical microbiology*, 38(6), 2378–2380. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.6.2378-2380.2000>
- Metiner, K., Bagcigil, A. F., & Ilgaz, A. (2015). Determination of the diversity and antibiotic resistance profiles of *Staphylococcus* species from dogs with otitis externa and examination of *mecA* gene occurrence. *Veterinarni Medicina*, 60(5), 261-267. doi: 10.17221/8178-VETMED
- Miller, E. L. (2002). The penicillins: a review and update. *Journal of midwifery & women's health*, 47(6), 426-434. [https://doi.org/10.1016/S1526-9523\(02\)00330-6](https://doi.org/10.1016/S1526-9523(02)00330-6)
- Mitchell, R. G., & Baird-Parker, A. C. (1967). Novobiocin resistance and the classification of staphylococci and micrococci. *Journal of Applied Bacteriology*, 30(1), 251-254.
- Morris, D. O., Lautenbach, E., Zaoutis, T., Leckerman, K., Edelstein, P. H., & Rankin, S. C. (2012). Potential for pet animals to harbour methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* when residing with human MRSA patients. *Zoonoses and public health*, 59(4), 286–293. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01448.x>
- Morrissey, I., Moyaert, H., de Jong, A., El Garch, F., Klein, U., Ludwig, C., ... & Youala, M. (2016). Antimicrobial susceptibility monitoring of bacterial pathogens isolated from respiratory tract infections in dogs and cats across Europe: ComPath results. *Veterinary microbiology*, 191, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.05.020>
- Moyaert, H., De Graef, E. M., Haesebrouck, F., & Decostere, A. (2006). Acquired antimicrobial resistance in the intestinal microbiota of diverse cat populations. *Research in veterinary science*, 81(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.10.004>
- Moyaert, H., de Jong, A., Simjee, S., Rose, M., Youala, M., El Garch, F., Vila, T., ... & Morrissey, I. (2019). Survey of antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from dogs and cats with respiratory tract infections in Europe: ComPath results. *Journal of applied microbiology*, 127(1), 29–46. <https://doi.org/10.1111/jam.14274>
- Mölkänen, T., Tyynelä, J., Helin, J., Kalkkinen, N., & Kuusela, P. (2002). Enhanced activation of bound plasminogen on *Staphylococcus aureus* by staphylokinase. *FEBS letters*, 517(1-3), 72–78. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)02580-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)02580-2)
- Mueller, R. S., Bergvall, K., Bensignor, E., & Bond, R. (2012). A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Veterinary dermatology*, 23(4), 330–e62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01057.x>
- Muniz, I. M., Penna, B., & Lilenbaum, W. (2013). Methicillin-resistant commensal staphylococci in the oral cavity of healthy cats: a reservoir of methicillin resistance. *Veterinary Record*, 173(20), 502.2–502. doi:10.1136/vr.101971
- Murugaiyan, J., Ahrholdt, J., Kowbel, V., & Roesler, U. (2012). Establishment of a matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry

- database for rapid identification of infectious achlorophyllous green microalgae of the genus *Prototheca*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(5), 461–467. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03593.x>
- Müştak, H. K. (2007). Sağlıklı ve deri lezyonlu köpeklerin derilerinden izole edilen stafilokok türlerinde eksfoliatif toksin varlığının belirlenmesi (Doctoral dissertation, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enst. Mikrobiyoloji A.D.). <http://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12575/36829>
- Müştak, İ. B., Müştak, H. K., Sarıçam, S., Üstün, T., & Erdem, A. E. (2020). Frequency of *Staphylococcus pseudintermedius* in canine skin infections and antibiotic resistance profiles of the recovered isolates. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 31(2), 127-132. <https://dergipark.org.tr/en/pub/evmd/issue/59521/793494>
- Nagase, N., Sasaki, A., Yamashita, K., Shimizu, A., Wakita, Y., Kitai, S., & Kawano, J. (2002). Isolation and species distribution of staphylococci from animal and human skin. *The Journal of veterinary medical science*, 64(3), 245–250. <https://doi.org/10.1292/jvms.64.245>
- Nannini, E. C., Stryjewski, M. E., Singh, K. V., Bourgogne, A., Rude, T. H., Corey, G. R., ... & Murray, B. E. (2009). Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(8), 3437–3441. <https://doi.org/10.1128/AAC.00317-09>
- Ní Eidhin, D., Perkins, S., Francois, P., Vaudaux, P., Höök, M., & Foster, T. J. (1998). Clumping factor B (ClfB), a new surface-located fibrinogen-binding adhesin of *Staphylococcus aureus*. *Molecular microbiology*, 30(2), 245–257. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.01050.x>
- Norrby-Teglund, A., Chatellier, S., Low, D. E., McGeer, A., Green, K., & Kotb, M. (2000). Host variation in cytokine responses to superantigens determine the severity of invasive group A streptococcal infection. *European journal of immunology*, 30(11), 3247–3255. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200011\)30:11<3247::AID-IMMU3247>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200011)30:11<3247::AID-IMMU3247>3.0.CO;2-D)
- Novak, S. M., Hindler, J., & Bruckner, D. A. (1993). Reliability of two novel methods, Alamar and E test, for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*, 31(11), 3056–3057. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.11.3056-3057.1993>
- Nutall, T. (2006). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): control in veterinary practice. In: Programme and Book of Abstracts, 1st International Conference on MRSA in Animals, University of Liverpool, UK, June 19–21, pp. 13–16.
- Older, C. E., Diesel, A. B., Starks, J. M., Lawhon, S. D., & Rodrigues Hoffmann, A. (2021). Characterization of staphylococcal communities on healthy and allergic feline skin. *Veterinary dermatology*, 32(1), 61–e10. <https://doi.org/10.1111/vde.12885>
- Olsen, J. E., Christensen, H., & Aarestrup, F. M. (2006). Diversity and evolution of *blaZ* from *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57(3), 450–460. <https://doi.org/10.1093/jac/dki492>

- Otto M. (2010). Staphylococcus colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert review of dermatology*, 5(2), 183–195. <https://doi.org/10.1586/edm.10.6>
- Över, U., Tüç, Y., & Söyletir, G. (2000). Catalase-negative Staphylococcus aureus: a rare isolate of human infection. *Clinical microbiology and infection*, 6(12), 681–682. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)63749-6/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)63749-6/pdf)
- Öztürk, D., Avki, S., Türütoğlu, H., Yiğitarıslan, K., & Sağnak, S. (2010). Methicillin resistance among coagulase-positive staphylococci isolated from dogs with otitis externa, skin wounds and pyoderma. <https://acikerisim.mehmetakif.edu.tr/xmlui/handle/11672/257>
- Palma, E., Tilocca, B., & Roncada, P. (2020). Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 1914. <https://doi.org/10.3390/ijms21061914>
- Pandey, N., & Cascella, M. (2020). Beta lactam antibiotics. StatPearls [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing (2020). Available online at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545311/>
- Panlilio, A. L., Culver, D. H., Gaynes, R. P., Banerjee, S., Henderson, T. S., Tolson, J. S., & Martone, W. J. (1992). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infection control and hospital epidemiology*, 13(10), 582–586. <https://doi.org/10.1086/646432>
- Patel, A., Lloyd, D. H., Howell, S. A., & Noble, W. C. (2002). Investigation into the potential pathogenicity of Staphylococcus felis in a cat. *The Veterinary record*, 150(21), 668–669. <https://doi.org/10.1136/vr.150.21.668>
- Patel, A., Lloyd, D. H., & Lamport, A. I. (1999). Antimicrobial resistance of feline staphylococci in south-eastern England. *Veterinary dermatology*, 10(3), 257–261. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.1999.00178.x>
- Paterson, G. K., Harrison, E. M., & Holmes, M. A. (2014). The emergence of mecC methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Trends in microbiology*, 22(1), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.11.003>
- Paterson, G. K., Larsen, A. R., Robb, A., Edwards, G. E., Pennycott, T. W., Foster, G., ... & Holmes, M. A. (2012). The newly described mecA homologue, *mecA<sub>LGA251</sub>*, is present in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a diverse range of host species. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(12), 2809–2813. <https://doi.org/10.1093/jac/dks329>
- Paul, N. C., Moodley, A., Ghibaud, G., & Guardabassi, L. (2011). Carriage of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius in small animal veterinarians: indirect evidence of zoonotic transmission. *Zoonoses and public health*, 58(8), 533–539. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01398.x>
- Pellerin, J. L., Bourdeau, P., Sebbag, H., & Person, J. M. (1998). Epidemiological surveillance of antimicrobial compound resistance of Staphylococcus intermedius clinical isolates from canine pyodermas. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 21(2), 115–133. [https://doi.org/10.1016/s0147-9571\(97\)00026-x](https://doi.org/10.1016/s0147-9571(97)00026-x)
- Penna, B., Silva, M. B., Soares, A., Vasconcelos, A., Ramundo, M. S., Ferreira, F. A., ... & Figueiredo, A. (2021). Comparative genomics of MRSA strains from

- human and canine origins reveals similar virulence gene repertoire. *Scientific reports*, 11(1), 4724. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83993-5>
- Pereira, L. A., Harnett, G. B., Hodge, M. M., Cattell, J. A., & Speers, D. J. (2014). Real-time PCR assay for detection of blaZ genes in *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Journal of clinical microbiology*, 52(4), 1259–1261. <https://doi.org/10.1128/JCM.03413-13>
- Perreten, V., Kadlec, K., Schwarz, S., Grönlund Andersson, U., Finn, M., Greko, C., ... & Guardabassi, L. (2010). Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(6), 1145–1154. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq078>
- Perry, J. D., Davies, A., Butterworth, L. A., Hopley, A. L., Nicholson, A., & Gould, F. K. (2004). Development and evaluation of a chromogenic agar medium for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*, 42(10), 4519–4523. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.10.4519-4523.2004>
- Petersson, A. C., Eliasson, I., Kamme, C., & Miörner, H. (1989). Evaluation of four qualitative methods for detection of beta-lactamase production in *Staphylococcus* and *Micrococcus* species. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 8(11), 962–967. <https://doi.org/10.1007/BF01967566>
- Phumthanakorn, N., Schwendener, S., Donà, V., Chanchaithong, P., Perreten, V., & Prapasarakul, N. (2021). Genomic insights into methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs and humans of the same sequence types reveals diversity in prophages and pathogenicity islands. *PLoS one*, 16(7), e0254382. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254382>
- Piette, A., & Verschraegen, G. (2009). Role of coagulase-negative staphylococci in human disease. *Veterinary microbiology*, 134(1-2), 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.009>
- Prescott, J. F. (2013). Beta-lactam Antibiotics: Penam Penicillins, Cephalosporins, Other Beta-lactam Antibiotics: Beta-lactamase Inhibitors, Carbapenems, and Monobactams. Giguère, S., Prescott, J. F., & Dowling, P. M. (Eds.) *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5th ed. Ames, IA: Wiley Blackwell, (pp: 135-189)
- Practice guidelines reducing the risk from MRSA: Erişim Adresi: <http://www.bsava.com/>
- Preventing Infections in Healthcare. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/mrsa/healthcare/inpatient.html>
- Podkowik, M., Park, J. Y., Seo, K. S., Bystroń, J., & Bania, J. (2013). Enterotoxigenic potential of coagulase-negative staphylococci. *International journal of food microbiology*, 163(1), 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.02.005>
- Qekwana, D. N., Sebola, D., Oguttu, J. W., & Odoi, A. (2017). Antimicrobial resistance patterns of *Staphylococcus* species isolated from cats presented at a veterinary academic hospital in South Africa. *BMC veterinary research*, 13(1), 286. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1204-3>



- Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., Fitzpatrick, E. S., Fitzpatrick, E. S., Fanning, S., & Hartigan P.J. (2011). Laboratory diagnosis of bacterial disease. *Veterinary Microbiology and Microbial Diseases*. 2nd ed. Willey Blackwell, (pp:143-144).
- Quinn, P. J., Carter, M. E., Markey, B. K., Carter, G. R. 1994. *Staphylococcus* species. *Clinical Veterinary Microbiology*. Mosby International Limited, ISSN 0723417113 (pp:118-126)
- Rahman, M. T., Uddin, M. S., Sultana, R., Moue, A., & Setu, M. (2013). Polymerase chain reaction (PCR): a short review. *Anwer Khan Modern Medical College Journal*, 4(1), 30-36. <https://www.banglajol.info/index.php/akmmcj/article/view/13682>
- Reiner, K. (2010). Catalase test protocol. *American society for microbiology*, 1-6. <https://asm.org/getattachment/72a871fc-ba92-4128-a194-6f1bab5c3ab7/Catalase-Test-Protocol.pdf>
- Rich M. (2005). Staphylococci in animals: prevalence, identification and antimicrobial susceptibility, with an emphasis on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *British journal of biomedical science*, 62(2), 98–105. <https://doi.org/10.1080/09674845.2005.11732694>
- Rich, M., & Roberts, L. (2006). MRSA in companion animals. *The Veterinary record*, 159(16), 535–536. <https://doi.org/10.1136/vr.159.16.535>
- Rowland, S. J., & Dyke, K. G. (1989). Characterization of the staphylococcal beta-lactamase transposon Tn552. *The EMBO journal*, 8(9), 2761–2773. <https://www.embopress.org/doi/abs/10.1002/j.1460-2075.1989.tb08418.x>
- Robinson, D. A., & Enright, M. C. (2004). Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 10(2), 92–97. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00768.x>
- Rubin, J. E., & Chirino-Trejo, M. (2011). Prevalence, sites of colonization, and antimicrobial resistance among *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from healthy dogs in Saskatoon, Canada. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 23(2), 351–354. <https://doi.org/10.1177/104063871102300227>
- Ruiz-Ripa, L., Alcalá, L., Simón, C., Gómez, P., Mama, O. M., Rezusta, A... & Torres, C. (2019). Diversity of *Staphylococcus aureus* clones in wild mammals in Aragon, Spain, with detection of MRSA ST130-mecC in wild rabbits. *Journal of applied microbiology*, 127(1), 284–291. <https://doi.org/10.1111/jam.14301>
- Ruscher, C., Lübke-Becker, A., Wleklinski, C. G., Soba, A., Wieler, L. H., & Walther, B. (2009). Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. *Veterinary microbiology*, 136(1-2), 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.10.023>
- Ruzauskas, M., Siugzdiniene, R., Klimiene, I., Virgailis, M., Mockeliunas, R., Vaskeviciute, L., & Zienius, D. (2014). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in companion animals: a cross-sectional study.

- Annals of clinical microbiology and antimicrobials, 13, 56. <https://doi.org/10.1186/s12941-014-0056-y>
- Rynhoud, H., Meler, E., Gibson, J. S., Price, R., Maguire, T., Farry, T., Bennett, E., ... & Soares Magalhães, R. J. (2021). Epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus* species carriage in companion animals in the Greater Brisbane Area, Australia. *Research in veterinary science*, 136, 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.02.012>
- Sahin-Tóth, J., Kovács, E., Tóthpál, A., Juhász, J., Forró, B., Bányai, K., ... & Dobay, O. (2021). Whole genome sequencing of coagulase positive staphylococci from a dog-and-owner screening survey. *PloS one*, 16(1), e0245351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245351>
- Sayın, Z., Sakmanoğlu, A., Ucan, U. S., Pınarkara, Y., Uslu, A., Aras, Z., & Erganış, O. (2016). Detection of methicilline resistant *Staphylococcus aureus* carrying *mecC* gene in mastitic milk samples of cattle in Turkey. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 32(3), 182-187.
- Scott, D. W. Miller W.H. & Griffin C.E. (2001). Bacterial skin diseases. Endocrine and metabolic disease. *Muller and Kirk's small animal dermatology*. 6th ed, PA:W.B. Saunders, Philadelphia, pp: 274-335.
- Sasaki, T., Kikuchi, K., Tanaka, Y., Takahashi, N., Kamata, S., & Hiramatsu, K. (2007a). Reclassification of phenotypically identified staphylococcus intermedius strains. *Journal of clinical microbiology*, 45(9), 2770–2778. <https://doi.org/10.1128/JCM.00360-07>
- Sasaki, T., Kikuchi, K., Tanaka, Y., Takahashi, N., Kamata, S., & Hiramatsu, K. (2007b). Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital. *Journal of clinical microbiology*, 45(4), 1118–1125. <https://doi.org/10.1128/JCM.02193-06>
- Sasaki, T., Tsubakishita, S., Tanaka, Y., Sakusabe, A., Ohtsuka, M., Hirotaki, S., ... & Hiramatsu, K. (2010). Multiplex-PCR method for species identification of coagulase-positive staphylococci. *Journal of clinical microbiology*, 48(3), 765–769. <https://doi.org/10.1128/JCM.01232-09>
- Sasaki, T., Tsubakishita, S., Tanaka, Y., Ohtsuka, M., Hongo, I., Fukata, T., ... & Hiramatsu, K. (2012). Population genetic structures of *Staphylococcus aureus* isolates from cats and dogs in Japan. *Journal of clinical microbiology*, 50(6), 2152–2155. <https://doi.org/10.1128/JCM.06739-11>
- Sareyyüpoğlu, B., Müştak, H. K., Cantekin, Z., & Diker, K. S. (2014). Methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from shelter dogs in Turkey. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* DOI: 10.9775/kvfd.2013.10364 <https://vetdergikafkas.org/pdf.php?id=1611>
- Schwarz, S., Feßler, A. T., Loncaric, I., Wu, C., Kadlec, K., Wang, Y., & Shen, J. (2018). Antimicrobial Resistance among *Staphylococci* of Animal Origin. *Microbiology spectrum*, 6(4), 10.1128/microbiolspec.ARBA-0010-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0010-2017>
- Schmidt, V. M., Williams, N. J., Pinchbeck, G., Corless, C. E., Shaw, S., McEwan, N., ... & Nuttall, T. (2014). Antimicrobial resistance and characterisation of staphylococci isolated from healthy Labrador retrievers in the United Kingdom. *BMC veterinary research*, 10, 17. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-17>

- Sekizuka, T., Niwa, H., Kinoshita, Y., Uchida-Fujii, E., Inamine, Y., Hashino, M., & Kuroda, M. (2020). Identification of a *mecA/mecC*-positive MRSA ST1-t127 isolate from a racehorse in Japan. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(2), 292–295. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz459>
- Sığırcı, B. D. (2019). Methicillin-resistant Staphylococci from dogs and cats with dermatologic problems. *International Journal of Agriculture, Environment and Bioresearch* Vol. 4, No. 02; 2019
- Sidhu, M. S., Oppegaard, H., Devor, T. P., & Sørum, H. (2007). Persistence of multidrug-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in an animal veterinary teaching hospital clinic. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 13(4), 271–280. <https://doi.org/10.1089/mdr.2007.756>
- Simor, A. E., Goodfellow, J., Louie, L., & Louie, M. (2001). Evaluation of new medium, oxacillin resistance screening agar base, for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical specimens. *Journal of clinical microbiology*, 39(9), 3422. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.9.3422.2001>
- Siugzdaite, J., & Gabinaitiene, A. (2017). Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in healthy dogs. *Veterinárni medicína*, 62(9), 479-487. [https://www.agriculturejournals.cz/publicFiles/96\\_2015-VETMED.pdf](https://www.agriculturejournals.cz/publicFiles/96_2015-VETMED.pdf)
- Shore, A. C., & Coleman, D. C. (2013). Staphylococcal cassette chromosome mec: recent advances and new insights. *International journal of medical microbiology : IJMM*, 303(6-7), 350–359. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.002>
- Sykes, J. E. (2013). *Staphylococcus Infections. Canine and feline infectious diseases-E-BOOK*. Elsevier Health Sciences. (pp: 347-354)
- Soedarmanto, I., Kanbar, T., Ülbegi-Mohyla, H., Hijazin, M., Alber, J., ... & Zschöck, M. (2011). Genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) isolated from a dog and the dog owner. *Research in veterinary science*, 91(3), e25–e27. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.01.027>
- Somayaji, R., Priyantha, M. A., Rubin, J. E., & Church, D. (2016a). Human infections due to *Staphylococcus pseudintermedius*, an emerging zoonosis of canine origin: report of 24 cases. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 85(4), 471–476. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.008>
- Somayaji, R., Rubin, J. E., Priyantha, M. A., & Church, D. (2016b). Exploring *Staphylococcus pseudintermedius*: an emerging zoonotic pathogen?. *Future microbiology*, 11, 1371–1374. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0137>
- Songer, J. G., & Post, K. W. (2004). *Veterinary microbiology-E-book: bacterial and fungal agents of animal disease*. Elsevier Health Sciences. (pp: 35-41)
- Stegger, M., Andersen, P. S., Kearns, A., Pichon, B., Holmes, M. A., Edwards, G., ... & Larsen, A. R. (2012). Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring either *mecA* or the new *mecA* homologue *mecA(LGA251)*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(4), 395–400. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03715.x>
- Stegmann, R., Burnens, A., Maranta, C. A., & Perreten, V. (2010). Human infection associated with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71.

- The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(9), 2047–2048. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq241>
- Stepanovic, S., Jezek, P., Vukovic, D., Dakic, I., & Petrás, P. (2003). Isolation of members of the *Staphylococcus sciuri* group from urine and their relationship to urinary tract infections. *Journal of clinical microbiology*, 41(11), 5262–5264. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.11.5262-5264.2003>
- Strommenger, B., Kehrenberg, C., Kettlitz, C., Cuny, C., Verspohl, J., Witte, W., & Schwarz, S. (2006). Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and their relationship to human isolates. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57(3), 461–465. <https://doi.org/10.1093/jac/dki471>
- Suepaul, S., Georges, K., Unakal, C., Boyen, F., Sookhoo, J., Ashraph, K., ... & Butaye, P. (2021). Determination of the frequency, species distribution and antimicrobial resistance of staphylococci isolated from dogs and their owners in Trinidad. *PloS one*, 16(7), e0254048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254048>
- Summers, J. F., Hendricks, A., & Brodbelt, D. C. (2014). Prescribing practices of primary-care veterinary practitioners in dogs diagnosed with bacterial pyoderma. *BMC veterinary research*, 10, 240. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0240-5>
- Suspected Horse-to-Human Transmission of MRSA ST398. Erişim Adresi: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/6/10-1330\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/6/10-1330_article)
- Sørum, H., & Sunde, M. (2001). Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Veterinary research*, 32(3-4), 227–241. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001121>
- Szabó, J., Dombrádi, Z., Dobay, O., Orosi, P., Kónya, J., Nagy, K., & Rozgonyi, F. (2009). Phenotypic and genetic characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from the university hospitals of Debrecen. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 28(2), 129–136. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0588-1>
- Tabatabaei, S., Najafifar, A., Askari Badouei, M., Zahraei Salehi, T., Ashrafi Tamai, I., Khaksar, E., ... & Ghazisaeedi, F. (2019). Genetic characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in pets and veterinary personnel in Iran: new insights into emerging methicillin-resistant *S. pseudintermedius* (MRSP). *Journal of global antimicrobial resistance*, 16, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.08.022>
- Talan, D. A., Goldstein, E. J., Staatz, D., & Overturf, G. D. (1989). *Staphylococcus intermedius*: clinical presentation of a new human dog bite pathogen. *Annals of emergency medicine*, 18(4), 410–413. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(89\)80582-7](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(89)80582-7)
- Tanaka, K., Waki, H., Ido, Y., Akita, S., Yoshida, Y., Yoshida, T., & Matsuo, T. (1988). Protein and polymer analyses up to m/z 100 000 by laser ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry*, 2(8), 151-153. <https://doi.org/10.1002/rcm.1290020802>

- Taylor, A. M., Reby, D., & McComb, K. (2010). Size communication in domestic dog, *Canis familiaris*, growls. *Animal Behaviour*, 79(1), 205-210. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2009.10.030>
- Thompson, K. A., Bennett, A. M., & Walker, J. T. (2011). Aerosol survival of *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of hospital infection*, 78(3), 216–220. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.12.009>
- Turnidge, J. D., Kotsanas, D., Munckhof, W., Roberts, S., Bennett, C. M., Nimmo, G. R., ... & Australia New Zealand Cooperative on Outcomes in Staphylococcal Sepsis (2009). Staphylococcus aureus bacteraemia: a major cause of mortality in Australia and New Zealand. *The Medical journal of Australia*, 191(7), 368–373. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02841.x>
- Uddin, M. J., & Ahn, J. (2017). Associations between resistance phenotype and gene expression in response to serial exposure to oxacillin and ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus*. *Letters in applied microbiology*, 65(6), 462–468. <https://doi.org/10.1111/lam.12808>
- Velasco, V., Sherwood, J. S., Rojas-García, P. P., & Logue, C. M. (2014). Multiplex real-time PCR for detection of *Staphylococcus aureus*, *mecA* and Pantone-Valentine Leukocidin (PVL) genes from selective enrichments from animals and retail meat. *PloS one*, 9(5), e97617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097617>
- Van Balen, J. C., Landers, T., Nutt, E., Dent, A., & Hoet, A. E. (2017). Molecular epidemiological analysis to assess the influence of pet-ownership in the biodiversity of *Staphylococcus aureus* and MRSA in dog- and non-dog-owning healthy households. *Epidemiology and infection*, 145(6), 1135–1147. <https://doi.org/10.1017/S0950268816003228>
- Van Duijkeren, E., Box, A. T., Heck, M. E., Wannet, W. J., & Fluit, A. C. (2004). Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. *Veterinary microbiology*, 103(1-2), 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2004.07.014>
- Van Duijkeren, E., Catry, B., Greko, C., Moreno, M. A., Pomba, M. C., Pyörälä, S., ... & Scientific Advisory Group on Antimicrobials (SAGAM) (2011). Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 66(12), 2705–2714. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr367>
- Van Duijkeren, E., Moleman, M., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M. M., Multem, J., Troelstra, A., Fluit, A. C., ... & Wagenaar, J. A. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. *Veterinary microbiology*, 141(1-2), 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.009>
- Van Kessel, K. P., Bestebroer, J., & van Strijp, J. A. (2014). Neutrophil-Mediated Phagocytosis of *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in immunology*, 5, 467. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00467>
- Van Leeuwen, W. B., van Pelt, C., Luijendijk, A., Verbrugh, H. A., & Goessens, W. H. (1999). Rapid detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates by the MRSA-screen latex agglutination test. *Journal of clinical microbiology*, 37(9), 3029–3030. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.9.3029-3030.1999>
- Van Loo, I., Huijsdens, X., Tiemersma, E., de Neeling, A., van de Sande-Bruinsma, N., Beaujean, D., ... & Kluytmans, J. (2007). Emergence of methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerging infectious diseases*, 13(12), 1834–1839. <https://doi.org/10.3201/eid1312.070384>
- Vandenesch, F., Célar, M., Arpin, D., Bes, M., Greenland, T., & Etienne, J. (1995). Catheter-related bacteremia associated with coagulase-positive *Staphylococcus intermedius*. *Journal of clinical microbiology*, 33(9), 2508–2510. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.9.2508-2510.1995>
- Vengust, M., Anderson, M. E., Rousseau, J., & Weese, J. S. (2006). Methicillin-resistant staphylococcal colonization in clinically normal dogs and horses in the community. *Letters in applied microbiology*, 43(6), 602–606. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2006.02018.x>
- Veterinary Safety & Health: Biological Safety. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/veterinary/biological.html>
- Von Darányi, (1925) J. Qualitative Untersuchungen der Luftbakterien. Arch Hyg (Berlin).; 96:182
- Von Eiff, C., Peters, G., & Heilmann, C. (2002). Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *The Lancet. Infectious diseases*, 2(11), 677–685. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(02\)00438-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00438-3)
- Von Eiff, C., Proctor, R. A., & Peters, G. (2001). Coagulase-negative staphylococci. Pathogens have major role in nosocomial infections. *Postgraduate medicine*, 110(4), 63–76.
- Vora, P., Senecal, A., & Schaffner, D. W. (2003). Survival of *Staphylococcus aureus* ATCC 13565 in intermediate moisture foods is highly variable. Risk analysis : an official publication of the *Society for Risk Analysis*, 23(1), 229–236. <https://doi.org/10.1111/1539-6924.00302>
- Viau, R., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Bonomo, R. A., & Jump, R. L. (2015). Are *Staphylococcus intermedius* Infections in Humans Cases of Mistaken Identity? A Case Series and Literature Review. *Open forum infectious diseases*, 2(3), ofv110. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv110>
- Walther, B., Hermes, J., Cuny, C., Wieler, L. H., Vincze, S., Abou Elnaga, Y., ... & Lübke-Becker, A. (2012a). Sharing more than friendship--nasal colonization with coagulase-positive staphylococci (CPS) and co-habitation aspects of dogs and their owners. *PloS one*, 7(4), e35197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035197>
- Walther, B., Wieler, L. H., Vincze, S., Antão, E. M., Brandenburg, A., Stamm, I., ... & Lübke-Becker, A. (2012b). MRSA variant in companion animals. *Emerging infectious diseases*, 18(12), 2017–2020. <https://doi.org/10.3201/eid1812.120238>
- Weese, S. J. (2006). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and colonization in horses. In: Programme and Book of Abstracts, 1st International Conference on MRSA in Animals. *University of Liverpool*, UK, (pp: 7–12), June 19–21
- Weese, J. S., & van Duijkeren, E. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Veterinary microbiology*, 140(3-4), 418–429. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.01.039>
- Weese, J. S. (2012). Staphylococcal infections. Craig, E. G. (Ed.) *Infectious diseases of the dog and cat*. 4th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders (pp: 340-348)

- Wheldon, D. B., & Slack, M. P. (1978). A rapid paper-strip method for the detection of penicillinase production by penicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical pathology*, 31(4), 388–389. <https://doi.org/10.1136/jcp.31.4.388>
- Werckenthin, C., Cardoso, M., Martel, J. L., & Schwarz, S. (2001). Antimicrobial resistance in staphylococci from animals with particular reference to bovine *Staphylococcus aureus*, porcine *Staphylococcus hyicus*, and canine *Staphylococcus intermedius*. *Veterinary research*, 32(3-4), 341–362. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001129>
- Wertheim, H. F., Melles, D. C., Vos, M. C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H. A., & Nouwen, J. L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet. Infectious diseases*, 5(12), 751–762. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4)
- Wettstein, K., Descloux, S., Rossano, A., & Perreten, V. (2008). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Switzerland: three cases of urinary tract infections in cats. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 150(7), 339–343. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.150.7.339>
- Williams R. E. (1963). Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriological reviews*, 27(1), 56–71. <https://doi.org/10.1128/br.27.1.56-71.1963>
- Wilson, G. J., Seo, K. S., Cartwright, R. A., Connelley, T., Chuang-Smith, O. N., Merriman, J. A., ... & Fitzgerald, J. R. (2011). A novel core genome-encoded superantigen contributes to lethality of community-associated MRSA necrotizing pneumonia. *PLoS pathogens*, 7(10), e1002271. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002271>
- Winslow, C.E.A., & Winslow, A.R. (1908) *The Systematic Relationships of the Coccaceae*. New York.
- White, S. D., Ihrke, P. J., Stannard, A. A., Sousa, C., Reinke, S., Rosser, E. J., Jr, & Jang, S. (1983). Occurrence of *Staphylococcus aureus* on the clinically normal canine hair coat. *American journal of veterinary research*, 44(2), 332–334.
- Whitley R. D. (2000). Canine and feline primary ocular bacterial infections. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 30(5), 1151–1167. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(00\)05012-9](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(00)05012-9)
- WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. Report of the first meeting of the WHO advisory group on integrated surveillance of antimicrobial resistance 2009. <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16735e/s16735e.pdf>.
- Whyte, A., Gracia, A., Bonastre, C., Tejedor, M. T., Whyte, J., Monteagudo, L. V., & Simón, C. (2017). Oral Disease and Microbiota in Free-Roaming Cats. *Topics in companion animal medicine*, 32(3), 91–95. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2017.07.003>
- Worthing, K. A., Abraham, S., Pang, S., Coombs, G. W., Saputra, S., Jordan, D., ... & Norris, J. M. (2018a). Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Australian Animals and Veterinarians. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 24(2), 203–212. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0032>

- Worthing, K., Pang, S., Trott, D. J., Abraham, S., Coombs, G. W., Jordan, D., ... & Norris, J. (2018b). Characterisation of *Staphylococcus felis* isolated from cats using whole genome sequencing. *Veterinary microbiology*, 222, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.07.002>
- Yadav, R., Kumar, A., Singh, V. K., Jayshree, & Yadav, S. K. (2018). Prevalence and antibiotyping of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in domestic animals in India. *Journal of global antimicrobial resistance*, 15, 222–225. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.08.001>
- Yoon, J.W., Lee, K.J., Lee, S.Y., Chae, M.J., Park, J.K., Yoo, J.H., Park, H.M., (2010). Antibiotic resistance profiles of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine patients in Korea. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 20, 1764-1768
- Zubeir, I. E., Kanbar, T., Alber, J., Lämmle, C., Akineden, O., Weiss, R., & Zschöck, M. (2007). Phenotypic and genotypic characteristics of methicillin/oxacillin-resistant *Staphylococcus intermedius* isolated from clinical specimens during routine veterinary microbiological examinations. *Veterinary microbiology*, 121(1-2), 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.11.014>
- Zygmunt, D. J., Stratton, C. W., & Kernodle, D. S. (1992). Characterization of four beta-lactamases produced by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 36(2), 440–445. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.2.440>



## 7. SİMGE ve KISALTMALAR

µg	mikrogram
ml	mililitre
mm	milimetre
ANSORP	Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens
AN	Amikasin
AMC	Amoksisilin/Klavulanat
AM	Ampisilin
BORSA	Borderline Oxacillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
BORSP	Borderline Oxacillin Resistant <i>Staphylococcus</i>
<i>pseudintermedius</i>	
BPA	Baird Parker Agar
CA-MRSA	Community-Acquired MRSA
CC	Clonal Complex
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIP	Siprofloksasin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DAP	Daptomisin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
E	Eritromisin
EARS	Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EUCAST	European National Breakpoint Committees
EKT	Evcil kısa tüylü
EUT	Evcil uzun tüylü
FA	Fusidik Asit
FA-MRSA	Farm-Associated MRSA
FF	Fosfomisin
FOX	Sefoksitin
GM	Gentamisin
INICC	International Nosocomial Infection Control Consortium
KNS	Koagülaz Negatif <i>Staphylococcus</i> spp.
KPS	Koagülaz Pozitif <i>Staphylococcus</i> spp.
LA-MRSA	Livestock-Associated MRSA
LVX	Levofloksasin
LZD	Linezolid
MALDI-TOF MS	Matriks Assisted Lazer Desorption Ionization Time of Flight
Mass Spectrometry	
MDR	Multi Drug Resistance
MHB	Müeller Hinton Broth
MLST	Multilocus Sequence Typing

MODSA	Modified <i>Staphylococcus aureus</i>
MR	Methicillin Resistant
MRS	Methicillin Resistant <i>Staphylococcus</i> spp.
MRSA	Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	Methicillin Resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MRSP	Methicillin Resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
MSA	Mannitol Salt Agar
MXF	Moksifloksasin
NHSN	National Healthcare Safety Network
OX	Oksasilin
P	Penisilin
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PCR	Polimerase Chain Reaction
PVL	Panton-Valentine Lökosidin
RA	Rifampisin
RNA	Ribonükleik Asit
SIG	<i>Staphylococcus intermedius</i> Grubu
SPF	Staphylococcal Food Poisoning
ST	Sequence Type
SXT	Trimetoprim/Sulfametaksazol
TE	Tetrasiklin
TEC	Teikoplanin
TSB	Tryptic Soy Broth
TSST	Toksik şok sendrom toksini
VA	Vancomisin

## 8. EKLER

### TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** KPS ve KNS grup türleri ve alt türleri
- Tablo 2.** Penisilinler
- Tablo 3.** Sefalosporinler
- Tablo 4.** BD Phoenix otomatize sisteminde Gram pozitif panel içerisinde yer alan reaktif maddeler
- Tablo 5.** Gram pozitif panel ile Phoenix otomatize sisteminde tanımlanan Stafyokok türleri
- Tablo 6.** SIG türlerinin ayırımında kullanılan fenotipik testler
- Tablo 7.** Örneklerle ilgili bilgiler
- Tablo 8.** Hasta grupta incelenen örneklerin hayvan türleri ve örneklem türlerine göre dağılımı
- Tablo 9.** Primer dizileri
- Tablo 10.** EUCAST 2021 disk difüzyon testi değerlendirme kriterleri
- Tablo 11.** Kedi ve köpeklerde sağlıklı ve hasta örnek gruplarına göre *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları
- Tablo 12.** Hasta kedi ve köpeklerde örnek türlerine göre *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları
- Tablo 13.** İncelenen örneklerin tür, örnek grubu, ırk, yaş ve cinsiyet bilgilerine göre *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları ve istatistik analiz sonuçları
- Tablo 14.** Stafyokok türlerinin sağlıklı ve hasta hayvanlarda dağılımı
- Tablo 15.** Hasta kedilerden tanımlanan Stafyokok türleri
- Tablo 16.** Hasta köpeklerden tanımlanan Stafyokok türleri
- Tablo 17.** KPS ve KNS türlerinin hayvan türü ve örnek gruplarına göre prevalansı ve istatistik analiz sonuçları
- Tablo 18.** KNS türlerinin kedilerde ve KPS türlerinin köpeklerde örnek grubu, ırk, yaş ve cinsiyete göre prevalansı ve istatistik analiz sonuçları
- Tablo 19.** Kedilerden izole edilen çoklu izolatlarla ilgili bilgiler
- Tablo 20.** Köpeklerden izole edilen çoklu izolatlarla ilgili bilgiler
- Tablo 21.** Penisilli direnci ve nitrosetin test sonuçları
- Tablo 22.** Beta-laktamaz enzim aktivitesi bulunan Stafyokok türlerinin kedi ve köpeklerdeki dağılımı
- Tablo 23.** Hayvan türlerine ve stafyokok türlerine göre oksasilin ve sefoksitin direnç durumları ve fenotipik MRS oranları
- Tablo 24.** Fenotipik metisilin dirençli Stafyokok türlerinin kedi ve köpeklerdeki dağılımı
- Tablo 25.** Sağlıklı ve hasta grup izolatlarında beta-laktam grubu dışındaki diğer antimikrobiyallere duyarlılık testi sonuçları
- Tablo 26.** En fazla izole edilen Stafyokok türlerinin antimikrobiyal direnç profili ve istatistiksel analiz sonuçları

- Tablo 27.** Kedi ve köpeklerdeki *Staphylococcus* spp.'nin antimikrobiyal grup sayılarına göre direnç dağılımları
- Tablo 28.** Stafilokok suşlarının *mecA*, *mecC*, ve *blaZ* genlerini bulundurma oranları
- Tablo 29.** *blaZ* geni saptanan Stafilokok türlerinin kedi ve köpeklerdeki dağılımı
- Tablo 30.** *mecA* geni saptanan Stafilokok türlerinin kedi ve köpeklerdeki dağılımı
- Tablo 31.** Kedi ve köpeklerde beta-laktamaz aktivitesi ve MRS'nin fenotipik ve genotipik karşılaştırılması
- Tablo 32.** Kedi ve köpeklerdeki Stafilokok türlerine göre fenotipik ve genotipik direnç durumunun karşılaştırılması
- Tablo 33.** Kedilerden izole edilen MRS suşlarında Kirby Bauer disk difüzyon test sonuçları
- Tablo 34.** Köpeklerden izole edilen MRS suşlarında Kirby Bauer disk difüzyon test sonuçları

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** *Staphylococcus* spp. izolasyon aşamaları
- Şekil 2.** İdentifikasyon ve AST hazırlığı ve BD Phoenix 100 cihazı
- Şekil 3.** MALDI-TOF MS analiz hazırlığı ve cihaz
- Şekil 4.** Kedi ve köpeklerde *Staphylococcus* spp. izolasyon oranları
- Şekil 5.** İncelenen SIG izolatları ve pozitif kontrollere ait kütle spektrum grafiği
- Şekil 6.** Sağlıklı ve hasta kedi ve köpeklerden izole edilen KPS ve KNS türlerinin dağılımı
- Şekil 7.** Kedi ve köpeklerde Stafilokok suşlarının *mecA* ve *blaZ* genlerini bulundurma durumları
- Şekil 8.** Multipleks PCR analiz sonuçları
- Şekil 9.** *mecA* ve *mecC* PCR analiz sonuçları

## 9. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca değerli tecrübeleri ve engin bilgileri ile bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Ayşin ŞEN'e, akademik olarak gelişmemde katkılar sağlayan ve yoluma ışık tutan hocalarım Prof. Dr. K. Tayfun CARLI, Prof. Dr. Mihriban ÜLGEN, Doç. Dr. Esra BÜYÜKCANGAZ, Doç. Dr. Serpil KAHYA DEMİRBİLEK ve Dr. Öğr. Gör. Özge ARDIÇLI'ya, PCR analizlerinde destekleri nedeniyle Dr. Öğr. Üyesi Muhammed DUMAN ve Prof. Dr. Soner ALTUN'a ve istatistiksel analizlerde destek olan Doç. Dr. Sena Ardıçlı'ya, araştırma malzemelerinin hazırlığında yardımcı olan ve laboratuvarda keyifle çalıştığım iş arkadaşım Laborant Ayşe UYAR'a, her zaman yanımda olan dostlarım Dokt. Öğr. Yeşim KORLU, Dokt. Öğr. Dila DAYI, Dokt. Öğr. Nevda GÜREL, Dokt. Öğr. E. Melih UÇKAN, Vet. Hek. Selin ÇAVUŞOĞLU ve Vet. Hek. Burtan TÜTÜNCÜ'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca koşulsuz sevgi ve şevkatle yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen canım ailem Hayriye KURNAZ, Rıza KURNAZ, M. Berk Kurnaz ve H. Berke KURNAZ'a ve canım sevgilim Dokt. Öğr. Emre ANER'e gönülden teşekkür ederim.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

Havva Kurnaz lise öğrenimini 2011 yılında Kılıçaslan Anadolu Lisesinde tamamlamıştır. Aynı yıl Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinde üniversite eğitimine başlamış ve 2017 yılında mezun olarak Veteriner Hekim ünvanını almaya hak kazanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında 2017 yılı güz döneminde doktora programına başlamış ve YÖK 100/2000 bursiyeri olarak görev almıştır. Doktora eğitimini sürecinde çeşitli araştırmalarda yer almış, ulusal ve uluslararası kongrelerde sunulan sözlü ve poster bildirileri ve uluslararası indekslerde taranan dergilerde yer alan makaleleri bulunmaktadır.