

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ  
Mikrobiyoloji ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi:  
Prof. Dr. Özdem ANĞ

**ÇEŞİTLİ MUAYENE MADDELERİNDEN  
İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
SUŞLARINDA BAKTERİYOFAJ TİP TAYİNİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tıbbi Biyo. Didem TÖRÜMKÜNEY**

**İSTANBUL - 1996**

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimim süresinde ve tezimin hazırlanmasında ilgi ve desteğini gördüğüm, her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çok sevdiğim hocam Prof. Dr. Özdem ANĞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın yürütülmesinde büyük emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. Emel BOZKAYA'ya teşekkür ederim.

Her zaman kendime çok yakın hissettiğim, tez çalışmalarım sırasında bana destek olan sevgili hocam Prof. Dr. Mine KÜÇÜKER'e teşekkür ederim.

Değerli bilgilerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Kurtuluş TÖRECI, Prof. Dr. Ömer KASIMOĞLU, Prof. Dr. Rahmiye BERKİTEN, Prof. Dr. Ergene BÜGET, Prof. Dr. Selim BADUR, Prof. Dr. Şengül DERBENTLİ, Prof. Dr. Bülent GÜRLER'e teşekkür ederim.

Çalışmalarımı yönlendiren, sürekli ilgi ve desteğini esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Çiğdem BAL'a teşekkür etmeyi borç bilirim. Ayrıca Doç. Dr. Nezahat GÜRLER ve Doç. Dr. Gülden YILMAZ'a teşekkür ederim.

Saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Zehra GÜVENER'e çalışmalarım sırasında göstermiş olduğu yakın ilgi için çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım süresince bana destek olan canım dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca, her konuda bana destek olan aileme binlerce teşekkürler.



**Bu Çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonunca Desteklenmiştir.**

**Proje No: T-67/170395**

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
GEREÇ VE YÖNTEM .....	12
BULGULAR .....	22
TARTIŞMA .....	39
ÖZET .....	50
SUMMARY .....	52
KAYNAKLAR .....	53

## GİRİŞ

Staphylococcus cinsi bakteriler, doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Staphylococcus adı ilk olarak 1880 yılında Ogston tarafından kullanılmış, Staphylococcus cinsi bakteriler 1884 yılında Rosenbach tarafından muayene maddelerinden izole edilmiştir. İnsanlarda, genellikle deri yüzeyinde ve müköz membranlarda bulunmaktadır. Bu cins içinde yer alan S.aureus türü, koloni yapıları, mikroskopik morfolojileri, katalaz, koagülaz, aseton üretimleri ve manitolü fermente etme özellikleri ile diğer türlerden ayrılmaktadır (8,26).

S.aureus suşlarının antibiyotiklere çabuk direnç kazanmaları, dirençli suşların hastanelerde yerleşerek hastane infeksiyonlarına neden olmaları, bu bakterilerin epidemiyolojik açıdan önemini arttırmıştır. Hastane infeksiyonlarının yaklaşık olarak % 10'undan S.aureus türü bakteriler sorumludur (25). Hastane infeksiyonlarının kaynaklarının belirlenmesi açısından, S.aureus suşlarının ayrıntılı yöntemlerle tiplendirilmesi büyük yararlar sağlamaktadır.

Epidemiyoloji açısından geleneksel tiplendirme yöntemleri önem taşımaktadır. Bu yöntemler basit ve referans yöntemler olmak üzere başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Basit yöntemler; antibiyogram, biyotiplendirme, serotiplendirme gibi çok sayıda mikrobiyoloji laboratuvarında kullanılan, özel ekipmanlara ve referans suşlara gerek duyulmayan yöntemlerdir. Referans yöntemler ise antijen analizi, bakteriyofajlarla tip tayini gibi özel ekipmanlara ve standart preparasyonlara gerek duyulan yöntemlerdir. Epidemiyolojik analizlerde, bazı yöntemlerin birbirleri ile paralel sonuçlar gösterdiği

bilinmekle beraber, bazı yöntemlerin daha az kullanışlı olduğu belirlenmiştir (20).

S.aureus suşlarının kendi aralarında gruplara ayrılmasında, antibiyotik duyarlık deneyi, faj tip tayini, biyotiplendirme, peptidoglikan analizi, immunoblot, MLEE (Multilokus Enzim Elektrofrez), plazmid analizi, RFLP (Restriksiyon fragmanlarının uzunluk polimorfizmi), pulsed-field jel elektrofrez gibi yöntemler kullanılmaktadır (5, 12, 36). Bunlardan antibiyotik duyarlık deneyi, faj tiplene ve plazmid analizi, laboratuvarlarda en fazla tercih edilen tekniklerdir (36).

Bu çalışmada, çeşitli muayene maddelerinden izole edilen S.aureus suşlarının bakteriyofaj tip tayini ve ayrıca antibiyotiklere duyarlık testi ile tiplenmeleri amaçlanmıştır. Bakteriyofajlarla tiplendirme sonucunda kendi aralarında gruplara ayrılan S.aureus suşları, antibiyotiklere duyarlık deneyi sonucunda ortak direnç paterni gösteren suşlarla karşılaştırılmış; antibiyotik duyarlık deneyi ile faj tiplendirme arasında bir bağlantı olup olmadığı araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Staphylococcus cinsi, Micrococcaceae ailesi üyesi, Gram pozitif, katalaz aktivitesi pozitif, oksidaz aktivitesi negatif, hareketsiz, spor oluşturmeyen, S.saccharolyticus hariç büyük bir çoğunluğu fakültatif anaerob olan kok şeklinde bakterilerdir. 24 saat inkübasyondan sonra besiyerinde, beyaz veya altın sarısı renkli, yağ görünümünde koloniler oluştururlar (27).

Staphylococcus türleri, plazma koagülaz etkinliğinin varlığına bağlı olarak "koagülaz pozitif Staphylococcus cinsi bakteriler" ve "koagülaz negatif Staphylococcus cinsi bakteriler" olarak iki büyük gruba ayrılırlar. S.aureus, S.intermedius, S.delphini ve S.hyicus ile S.schleiferinin bazı suşlarında plazma koagülaz etkinliği pozitiftir. S.aureus hariç diğer türler hayvanlarda bulunup, ender olarak da insan materyellerinden izole edilmektedirler. Bu nedenle, insandan izole edilen ve koagülaz aktivitesi pozitif olan bakteriler içinde ilk akla gelen S.aureus'tur (27). Plazma koagülaz aktivitesi pozitif, genellikle sarı pigmentli ve kanlı agar besiyerinde beta hemoliz oluşturan Staphylococcus cinsi bakteriler Staphylococcus aureus olarak isimlendirilmektedir (17).

Günümüzde, hem hastane içinden, hem de hastane dışından kaynaklanan infeksiyon hastalıklarının en önemli etkenlerinden biri S.aureus'tur (18). S.aureus'un etken olduğu hastane infeksiyonlarının % 40'ını idrar yolu infeksiyonları, % 20'sini cerrahi yara infeksiyonları, % 15'ini alt solunum yolu infeksiyonları, % 5'ini septisemi, %20'sini ise diğer infeksiyonlar oluşturmaktadır. Özellikle, cerrahi yara infeksiyonları ve alt solunum yolu infeksiyonlarında S.aureus başlıca etken olarak izole edilmektedir (6).

S.aureus suşlarında, enterotoksinler, sitolitik toksinler ve protein A gibi hücre sel yapılar patojenite ve virulanstan sorumludurlar (27).

**Enterotoksinler:** Isıya dayanıklı ekzotoksinlerdir. Kusma ve diareye neden olmaktadır. Enterotoksin A ve D, sindirim sistemi ile midedeki salgılara dayanıklı olup besin zehirlenmesine yol açmaktadırlar. Enterotoksin F ise, genellikle S.aureus Grup I tarafından üretilmekte ve toksik şok sendromuna neden olmaktadır (27).

**Sitolitik Toksinler:** S.aureus suşları, eritositleri ve lökositleri etkileyen alfa, beta, gama ve hücre membranı yapısını bozan delta hemolizinler üretmektedir. Alfa ve beta hemolizinler gamaya göre daha etkilidirler (8,27).

**Enzimler:** Koagülaz başlıca S.aureus türü bakterilerde bulunmaktadır. Patojenitedeki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Hyaluronidaz ve lipaz gibi bazı enzimler de hem koagülaz pozitif, hem de koagülaz negatif statilokoklar tarafından üretilmektedirler. Hyaluronidaz, hyaluronik asidi parçalamakta ve infeksiyonun kolay yayılmasına yol açmaktadır. Lipaz ise, deri yüzeyinde etkilidir; ortama yağ salgılanmasına neden olarak mikroorganizmaların deri üzerinde kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır.

**Protein A:** S.aureus türü bakterilerin hücre duvarında yer alır. S.aureus suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda en önemli rol protein A'ya aittir. Bu protein, immunoglobulinlerin F<sub>c</sub> kısımlarına bağlanarak fagositozu engellemektedir (27).

S.aureus türü bakteriler impetigo, fronkül gibi deri infeksiyonlarına, besin zehirlenmelerine, toksik şok sendromuna, endokardit, pnömoni, septisemi, osteomyelit ve septik tromboflebit gibi yaşamı tehdit eden birçok hastalıklara neden olmaktadır (18,27)



İlk olarak, 1915 yıllarında İngiltere'de Twort, bakteri tutan filtrelerden geçebilen, otonom olarak çoğalamayan, 60°C'da bir saat ısıtıldığında inaktive olan mikroorganizmaları eriten bir ajanın varlığını farketmiştir (24). Aynı yıllarda Fransa'da d'Herelle shigellalarla yaptığı çalışmalarda bu canlıları keşfetmiştir. 1930'larda ise, Burnet ve Shlesinger bakteriyofajlarla ilgili çalışmaları ilerletmişlerdir (24). Böylece bu iki araştırmacı, birbirlerinden habersiz olarak yeni bir canlı türünü keşfetmişlerdir. Bu canlı türüne "bakteri yiyen" anlamına gelen bakteriyofaj adı verilmiştir (3); kısaca faj ya da bakteri virüsü olarak da isimlendirilebilmektedir.

Bakteriyofajlar, milimikron ve Angström ile ölçülebilen küçük boyutlardaki canlılardır. Fajlar bir baş, bir kuyruk kısmı ile kuyruk telcikleri ve tutunma levhası gibi kuyruğa bağlı oluşumlardan meydana gelmiştir. Baş kısmı protein kılıf ile sarılmıştır; bu oluşuma kapsid adı verilmektedir. Kapsid nükleik asit içermektedir. Nükleik asitler, bilinen fajların çoğunda tek sarmallı bir DNA molekülüdür. Nükleik asidi RNA olan fajlar da vardır. Fajlardaki kuyruk ve kuyruk ile ilgili oluşumlar ise, proteinlerden yapılmışlardır. Fakat, bunlar antijenik yapı olarak kapsid proteinlerinden farklıdır (3).

Bakteriyofajlar morfolojik özelliklerine göre şu şekilde sınıflandırılmaktadırlar (3):

- Kasılabilen kuyruk kılıflı fajlar,
- Kısa kuyruklu, kuyruk kılıfsız fajlar,
- Uzun kuyruklu, kuyruk kılıfsız fajlar,
- Kuyruksuz büyük kapsomerli fajlar,
- Kuyruksuz küçük kapsomerli fajlar,
- Başsız, ipliksi fajlar.

Myoviridae ailesinde bulunan fajların % 25'inin kasılabilen kuyruk kılıflı fajlar olduğu belirlenmiştir. Podoviridae ailesinde bulunan fajların ise, % 14'ünün kısa kuyruklu, kuyruk kılıfsız fajlar; Siphoviridae ailesinde yer alan fajların % 60'ının uzun kuyruklu, kuyruk kılıfsız fajları içerdiği belirlenmiştir (1).

İncelenen Staphylococcus cinsi bakterilerin duyarlı olduğu fajların, 24 tanesinin Myoviridae ailesinden, 202 tanesinin Siphoviridae ailesinden, bir tanesinin ise Podoviridae ailesinden olduğu belirlenmiştir (1).

Bakteri ile bu bakteriyi infekte eden bakteriyofaj arasındaki ilişki özgüldür. Bir bakteriyofajın, bir bakteriyi infekte etmesi şu aşamalarda gerçekleşmektedir (31):

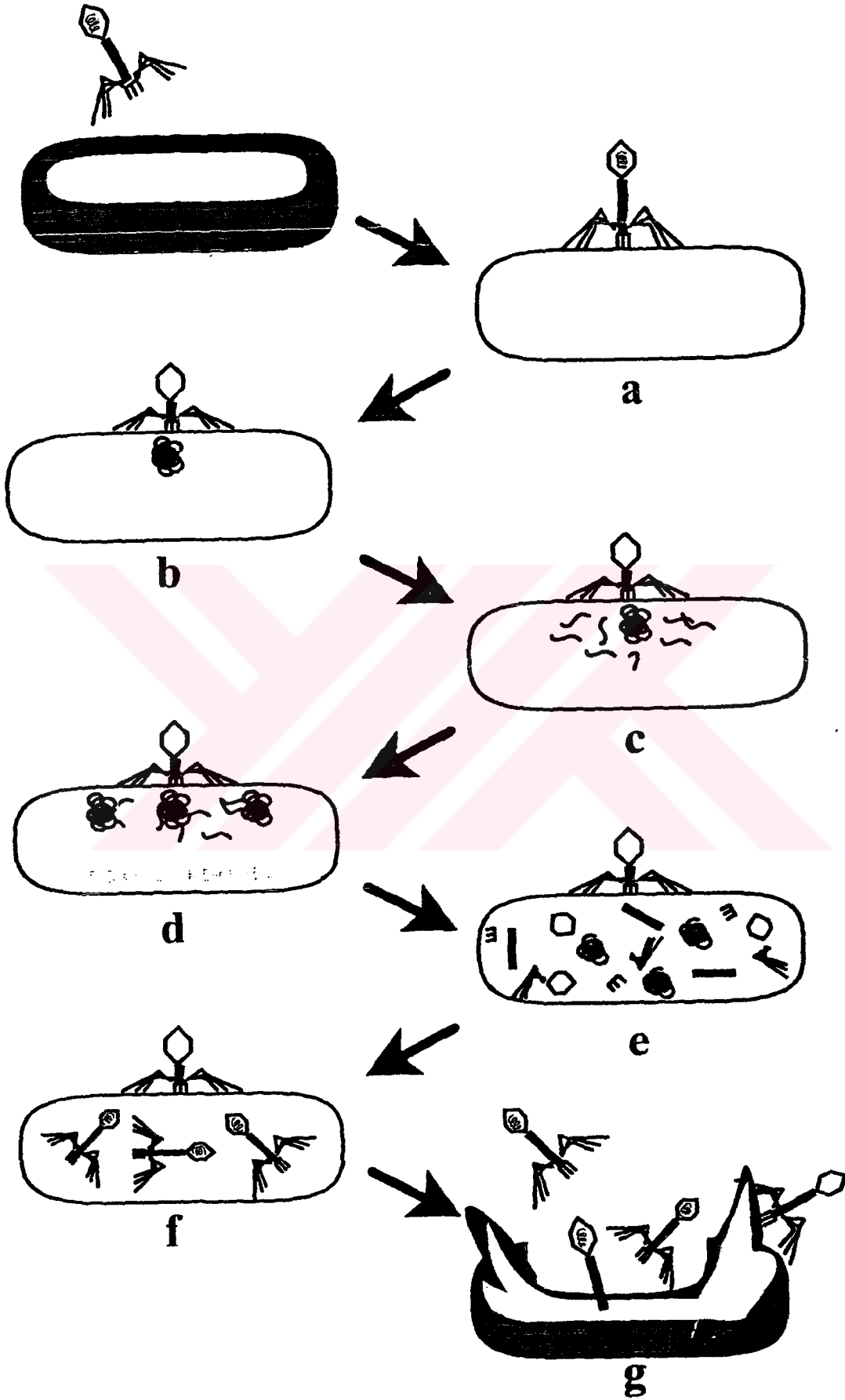
*-Adsorbsiyon:* Bakteri yüzeyinin antijenik yapısına ve söz konusu faja özgü reseptörlerin varlığına bağlı olarak bakteriyofajların, bakteri hücre duvarına tutunması olayıdır.

*-Bakteriyofaj genetik materyalinin bakteri hücresi içine girmesi:* Bakteriyofaj kuyruk kısmında yer alan lizozim benzeri bir enzim yardımı ile hücre duvarının delinmesi ve faj tarafından genetik materyelin bakteri hücresi içine enjekte edilmesi.

*-Faj genetik materyelinin bakteri hücresi içinde çoğalması*

*-Yeni fajların bakteri hücresi içinde olgunlaşması:* Genetik materyelde yer alan bilgiler doğrultusunda, yeni faj partiküllerinin oluşturulması.

*-Bakteri hücresinin erimesi ve olgun fajların serbest hale geçmesi (Şekil 1).*



**Şekil 1 . Bakteri - bakteriyofaj ilişkileri (31)**

( a : adsorbsiyon, b : bakteriyofaj genetik materyelinin bakteri hücresi içine girmesi, c : faj genetik materyelinin çoğalması, d-e : genetik materyelle beraber, yavru fajlar için gerekli olan diğer kısımların oluşması, f : yeni fajların bakteri hücresi içinde olgunlaşması,

İlk olarak 1915 yılında Twort ve d'Herelle'in bakteriyofajları keşfetmesinden sonra, bakteriyofajları kullanarak bakterileri tiplendirme çalışmaları yapılmıştır. 1925-1928 yıllarında Sonnenschein, Salmonella paratyphi B ve Salmonella typhi'ye özgü fajları izole etmiştir. Ve fajlar aracılığı ile bu mikroorganizmaların kendi aralarında gruplara ayrılmasını sağlamıştır. 1931 yılında Schmidt, Sonnenschein'in bulduğu yöntemi geliştirip S.typhimurium, S.cholerae suis ve S.enteritidis'e uygulamıştır. Yine aynı yıllarda Marcus, Shigella flexneri'nin gruplara ayrılmasında bakteriyofajları kullanmıştır (2).

Stafilokok fajları ile yapılan ilk çalışma 1942 yılında Fisk tarafından gerçekleştirilmiştir (40). Fisk, S.aureus suşlarından bir seri faj izole etmiştir. 1945 yılında Wilson ve Atkinson, Fisk'in yöntemini kullanarak faj kültürlerinde aktif faj sayısının aynı olmadığını, bu nedenle tip tayini yapılırken her faj için uygun bir sulandırım oranının belirlenmesi gerektiğini belirtmişler ve S.aureus suşlarını 21 faj tipine ayırmışlardır. 1950'de Wahl ve arkadaşları tip tayininde kullanılan fajlardan bazılarının daha önemli olduğunu saptamışlar ve bunlara majör fajlar adını vermişlerdir. 1952 yılında Williams ve Rippon, Wilson ve Atkinson'un yöntemini geliştirerek suşların bakteriyofajlarla değişik derecelerde erime gösterdiklerini belirtmişlerdir. Böylece, Williams ve Rippon'un çalışmaları sayesinde bakteriyofajlarla tiplendirme belli bir temele oturtulmuştur. 1954 yılında ise, tüm ülkelerin üyelerinden oluşan "Uluslararası Faj Tip Tayini Alt Komitesi" kurulmuştur (2,39).

S.aureus suşları ile özgül olarak reaksiyona giren bakteriyofajlar, belli numaralar verilerek belirli gruplar altında toplanmışlardır. Önceleri, bu gruplandırma tekniği, kullanan ülkelere hatta kişilere göre farklılıklar göstermesine rağmen, daha sonraları "Uluslararası Faj Seti" adı verilerek tüm ülkelerde ortak kullanılan standart bir gruplama yapılmıştır.

1951 yılında, pekçok ülke tarafından kullanılan faj grupları aşağıda görülmektedir (39):

Grup I: 29,29A, 31,52,52A

Grup II: 3A, 3B, 3C, 51

Grup III: 6,7,44,44A, 47, 53, 54

Grup IV: 42B, 42C, 42D, 42E, 47A, 47B, 47C

Grup V: 68

Son yıllarda, tüm ülkelerde standart olarak kullanılan "Uluslararası Faj Seti" ise şu grupları içermektedir (34):

Grup I: 29,52,52A, 79,80

Grup II: 3A,3C, 55,71

Grup III: 6,42E, 47, 53, 54, 75, 77, 83A, 84,85.

Grup V: 94,96

Değişken Grup: 81

Bakteriyofajlarla tip tayini çalışmaları sonucunda, hastane infeksiyonu etkeni olan S.aureus türlerinin 83A'ya duyarlı olduğu (32), Grup I'de yer alan bakteriyofajlara duyarlı olan S.aureus türlerinin toksik şok sendromuna neden olduğu (27), Grup II'de yer alan bakteriyofajlara (4), özellikle de 71 numaralı bakteriyofaja duyarlı olan türlerin ise impetigo gibi yüzeysel deri infeksiyonlarına yol açtığı belirlenmiştir (16).

Yapılan çalışmalarda, tip tayini sonucunda aynı grup içinde yer alan S.aureus türlerinin, aynı antibiyotik duyarlılık paternini gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin; penisilin ve streptomisine dirençli olan S.aureus türlerinin 52,52A,

80 ve 81 numaralı bakteriyofajlara duyarlı olduğu, çoğul direnç gösteren suşların 83A numaralı faja, sadece penisiline dirençli olan suşların ise 94, 95 ve 96 numaralı fajlara duyarlı olduğu belirlenmiştir (32).

Çeşitli antibiyotikler kullanılarak yapılan antibiyotiklere duyarlık deneyi, aynen bakteriyofajlarla tip tayininde olduğu gibi bakterilerin kendi aralarında gruplara ayrılmasında kullanılabilir (20,36). Bunun sonucunda, bakterilerin duyarlı ve dirençli oldukları antibiyotiklerin benzerliğine göre ortak direnç paternleri oluşturulabilir.

S.aureus suşlarına karşı; penisilin, ampisilin + sulbaktam, metisilin, imipenem, vankomisin, eritromisin, gentamisin, kotrimoksazol, nitrofurantoin, norfloksasin ve mupirosin gibi antibiyotikler kullanılmaktadır.

Penisilin direncine bağlı ilk problemler 1950'lerde ortaya çıkmıştır. Çözüm için, beta laktam halkasının daha dayanıklı hale getirilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla, doğal penisilin molekülüne iki hidrosimetil grubu eklenerek metisilin geliştirilmiştir. Başlangıçta, penisilinaza dayanıklı penisilinlerin ilk temsilcisi olan metisilin ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, çok geçmeden stafilokoklarda metisiline karşı da bir direnç geliştiği gözlenmiştir (18).

Stafilokoklarda metisiline direnç gelişimi ilk kez 1960'ların başında İngiltere'de ortaya çıkmıştır. Bundan sonra da çeşitli Avrupa ülkelerinde metisiline dirençli S.aureus suşlarına bağlı hastane infeksiyonları ve salgınlar görülmüştür. Dünyada metisiline dirençli stafilokokların ilk bildirildiği ülkelerden biri de Türkiye'dir (18).

Metisiline dirençli S.aureus suşları, yalnız beta laktam antibiyotiklere dirençli olmayıp, çoğu kez diğer antibiyotiklere de dirençli bulunmaktadır

(18). Örneğin, metisiline dirençli olan S.aureus suşları kullanılarak yapılan bir çalışmada, metisiline direncin yanısıra % 85,9 oranında gentamisine, % 80 oranında tetrasikline, % 77 oranında rifampine, % 38,5 oranında da trimetoprim + sulfametoksazole direnç belirlenmiştir (38). Bu nedenle, metisiline dirençli suşların tedavisinde en seçkin drog vankomisindir. S.aureus suşlarında vankomisine invitro direnç bildirilmemiştir (18).

S.aureus suşlarına karşı kullanılan antibiyotiklerden bir diğeri de mupirosindir. Mupirosin, diğeri adıyla pseudomonik asit uzun yıllardan beri kullanılan topikal bir antibiyotiktir. Özellikle, yüzeysel deri infeksiyonları, burun taşıyıcılığı ve impetigoda tercihen kullanılmaktadır. Zaman içinde S.aureus türü bakterilerde mupirosine karşı da direnç geliştiği görülmüştür (11).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### A. GEREÇ

***S.aureus* Suşları:** Çalışmamızda, İstanbul Tıp Fakültesi (İ.T.F.) Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na çeşitli kliniklerden gönderilmiş muayene maddelerinden izole edilmiş 65 adet *S.aureus* suşu ile, Ankara Tıp Fakültesi (A.T.F.) Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izole edilmiş 39, İngiltere'den\* gönderilmiş olan 17, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (C.T.F.) Çocuk Hastalıkları Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilmiş olan 13 adet *S.aureus* suşu olmak üzere toplam 134 adet *S.aureus* suşu kullanılmıştır.

Kümeleştirici faktör, plazmakoagülaz ve hemolizi pozitif olan toplam 134 *S.aureus* suşunun; 26'sı cerahat, 24'ü yara, 11'i balgam, 10'u kan, dokuzu idrar, dokuzu boğaz salgısı, sekizi trakeal aspirat, dördü abse, ikisi drenaj mayii, ikisi plevra aspiratı, biri pişik sürüntüsü, biri akıntı, biri ise kateter ucundan izole edilmiştir. Bazı suşların kaynağı belirlenmemiş, 17 suş ise İngiltere'den gönderilmiş olup, nereden izole edildikleri bildirilmemiştir.

***Kullanılan Bakteriyofajlar ve Grupları:*** Çalışmamızda uygulanan faj tip tayini yönteminde, Anabilim Dalımızın "Kültür Koleksiyonları Laboratuvarında" liyofilize durumda korunan "Uluslararası Faj Setinde" yer alan fajlardan 14 tanesi ve bunların üretildiği konak suşlar kullanılmıştır.

---

\* Central Public Health Laboratory, Laboratory of Hospital Infection 61 Colindale Avenue London.



**Bu fajların gruplara göre dağılımı aşağıda görülmektedir:**

**Grup I: 29,52,52A, 79**

**Grup II: 3A,3C**

**Grup III: 42E, 53, 54, 75, 77, 83A, 85**

**Değişken Grup: 81**



## B. YÖNTEM

**Kullanılan Besiyeleri:** Bakteriyofajların elde edilmesinde ve titrasyonunda Bacto-buyyon, bakteriyofajların elde edilmesi ve çoğaltılmasında ise Bacto-agar besiyeri kullanılmıştır.

Bacto-buyyon besiyeri; 1 lt distile suya 20 gr. Bacto pepton, 3 gr. Bacto et özeti ve 5 gr. NaCl ilavesi ile hazırlanmıştır. pH 7,2'ye ayarlanmış ve otoklavda 120<sup>0</sup>C'da 15 dakika steril edilmiştir.

Bacto-agar besiyeri; Bacto-buyyon besiyerine % 1,5 oranında Bacto-agar ilâvesi ile hazırlanmıştır. pH 7.2'ye ayarlanmış ve Koch kazanında 100<sup>0</sup>C'da 20 dakika steril edilmiştir (14).

Bazı fajların üreyebilmeleri için, ortamda Ca<sup>++</sup> gibi iyonların da bulunması gerekmektedir. Bu nedenle, besiyerine % 0,1 'lik CaCl<sub>2</sub>'den 1/10 oranında ilâve edilmiştir.

**S.aureus Konak Suşlarının Üretilmesi:** Liyofilize durumdaki S.aureus konak suşlarının tüpleri steril şartlarda açılmış, suşlar azaltma yöntemi ile jeloz besiyerine yayılmış, bir gece 37<sup>0</sup>C'da inkübe edilmiştir. Ertesi gün, besiyerindeki tek düşen kolonilerden eğri jeloz besiyerlerine saf kültür alınmış, besiyerleri 37<sup>0</sup>C'da bir gece bekletildikten sonra, 4<sup>0</sup>C'da muhafaza edilmiştir (14).

**Tip Tayininde Kullanılan Bakteriyofajların Eldesi:** Liyofilize durumda saklanan, duyarlı oldukları konak suşları belli olan bakteriyofajların

bulunduğu tüpler steril şartlarda açılmış, tüplere buyyon ilâve edilmiştir. Bu faj kültürü, içinde buyyon bulunan tüplerde  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  oranlarında sulandırılmıştır.

Konak bakterinin eğri jelozdaki kültüründen, buyyona pasaj yapılmış ve  $37^{\circ}\text{C}$ 'da gözle görünür bir bulanıklık oluşuncaya kadar 2-4 saat bekletilmiştir. Daha önce hazırlanan Bacto-agar besiyerine buyyon kültüründen besiyerinin tüm yüzeyinin ıslanmasını sağlayacak şekilde birer cc. konulmuş, fazla sıvı bir Pasteur pipeti ile alınmıştır. Petri kutusunun kapağı yarı açık bir şekilde bırakılarak, besiyeri yüzeyinin kuruması sağlanmıştır (14,39).

İçinde Bacto-agar besiyeri bulunan Petri kutusu ters çevrilerek, üzerine sulandırım oranları yazılmış ve ilgili bölgelere uygun sulandırım oranlarında olan bakteriyofajlar damlatılmıştır. Petri kutusu,  $37^{\circ}\text{C}$ 'da 24 saat inkübe edilmiş, inkübasyondan sonra belli sulandırmalardaki faj kültürlerinin konak bakterileri bal peteği görünümünde erittiği, daha üst sulandırmalarda faj plakları şeklinde erime alanlarının oluştuğu, daha az sulandırmalarda ise tam erimiş bir alanın oluştuğu görülmüştür.

Yapılan deneylerde kullanılan sulandırım oranı, petek tarzı erime meydana getiren sulandırım oranıdır. Bunun nedenleri:

-Yüksek titrede fajın damlatıldığı kısımda üreme olmaz. Burada, fajlarla bakterinin erimiş olduğu görünümü oluşabilir. Bu da yanlış değerlendirmeye neden olur.

-Fajı içeren solüsyonda, daha önce fajın çoğaldığı konak bakteriye ait metabolik artıklar olabilir. Bu nedenle, bakteriyofaj denenecek suşa damlatıldığında bakteri üremesi olmayabilir. Yanıltıcı erime alanları oluşabilir.

-Konsantre fajda bakteriyosin bulunabilir. Bu da, bakterinin üremesine engel olarak bakterinin erimiş olduğu görünümünü verir.

***Elde Edilen Bakteriyofajların Çoğaltılması ve Saklanması:*** Bacto-agar besiyeri yüzeyine yayılmış olan konak suşta, bal peteği görünümünde erime meydana getiren bakteriyofajların bulunduğu alan, erime bölgesi ile birlikte bir miktar bakteri üreyen bölgeyi de içerecek şekilde kesilmiş ve 50 cc. Bacto-buyyon içeren balon içine atılmış, iyice süspansiyon edilmiştir. Bu süspansiyon, 37°C'a kaldırılmış, ilk saatlerde konak bakterilerin üremesinden dolayı buyyonda bulanıklık olduğu gözlenmiştir. Yaklaşık olarak 2-4 saat sonra, bakteriyofajların üremesi ve konak bakteriyi infekte edip eritmesiyle buyyonun bulanıklığının kaybolduğu gözlenmiştir. Berraklaşma görüldükten sonra, balon etüvden çıkarılmıştır. Şayet, balon berraklaşma olmasından sonra da etüvde bırakılacak olursa, bakteriler faja karşı direnç kazanacağından buyyonda yeniden bulanıklık gözlenebilir. Bu nedenle, balon etüve kaldırıldıktan sonra her saat başı buyyonun berraklaşıp berraklaşmadığı kontrol edilmelidir. Elde edilen her faj kültüründe, aktif faj sayısı aynı olmadığından faj kültürleri, kendi konak suşları üzerine damlatılarak denenmiştir. Faj konsantrasyonu uygun görülen faj kültürleri, 20 dakika süreyle 3000 rpm'de santrifüj edilmiş ve fajları içeren üst sıvı pipet yardımıyla alınarak ağzı burgulu kapalı şişelere koyulmuş ve 4°C'da muhafaza edilmiştir.

İlk eldede, yüksek konsantrasyonda faj içermeyen faj kültürlerinin yeni pasajları hazırlanarak titre yükseltilmeye çalışılmıştır.

***Elde Edilen Fajların Rutin Test Dilüsyon (RTD) Oranlarının Belirlenmesi:*** Faj kültürlerinin konak suşlarını, bal peteği görünümünde eriten sulandırım oranları tip tayini yapılması için uygundur. Bu sulandırım oranına "Rutin Test Dilüsyonu" (RTD) denilmektedir.

Bakteriyofaj kültürü, bir seri tüpte  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  oranlarında sulandırılmıştır. Daha önceden, eğri jeloza 24 saatlik saf kültürü alınan konak bakteri kültüründen buyyona pasaj alınmış ve etüvde 2-4 saat gözle görünen bir bulanıklık oluşana dek bekletilmiş, etüvden çıkarılmıştır. Bacto-agar besiyeri içeren Petri kutusu, arka tarafından altı bölüme ayrılmış, her bir bölüme sulandırım oranları yazılmıştır. Konak bakteri içeren buyyon, Bacto agar besiyeri yüzeyini iyice ıslatacak şekilde yayılmıştır. Buyyonun fazla kısmı, bir pipet yardımı ile alınmış, Petri kutusunun kapağı yarı açık bırakılarak, besiyeri yüzeyi bek alevinde kurutulmuştur.  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-6}$  oranlarında sulandırılan faj kültüründen, Petri kutusu üzerine daha önceden işaretlenen bölgelere, birer damla damlatılmıştır Petri kutuları  $37^{\circ}\text{C}$ 'da 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra, belli bir sulandırım oranında bal peteği tarzında erime, daha üst sulandırmalarda faj plakları şeklinde erime, daha az sulandırmalarda ise tam erime alanları gözlenmiştir. Tip tayininde kullanılacak olan sulandırım oranı, bal peteği şeklinde erime alanları meydana getiren sulandırım oranıdır (14). Bu çalışmada kullanılan bakteriyofajların rutin test dilüsyon (RTD) oranları Tablo-1'de gösterilmiştir.

***S.aureus Suşlarının Bakteriyofajlarla Tip Tayini:*** Tip tayini yapılacak olan S.aureus suşunun, eğri jelozdaki 24 saatlik kültüründen buyyona pasaj alınmıştır. Buyyon  $37^{\circ}\text{C}$ 'da iki saat gözle görünür bir bulanıklık oluşuncaya kadar bekletilmiştir. Daha sonra, Bacto-agar besiyeri içeren Petri kutusu arka tarafından karelere bölünmüş, her bir kareye denenecek olan bakteriyofaj numarası yazılmıştır S.aureus içeren buyyon, besiyeri yüzeyini iyice ıslatacak şekilde yayılmış, buyyonun fazla kısmı bir pipet aracılığı ile alınmıştır. Petri kutusunun kapağı yarı açık bir şekilde bırakılmış, böylece besiyeri yüzeyinin iyice kuruması sağlanmıştır. Besiyeri yüzeyi kuruduktan sonra, rutin test dilüsyona sulandırılan faj kültürlerinden ilgili bölgelere aynı miktarda olmak

Tablo 1 . Bakteriyofajların rutin test dilüsyon (RTD) oranları

Faj No : Dilüsyon Oranı	Grup I					Grup II					Grup III					Değişken Grup
	29	52	52A	79	3A	3C	42E	53	54	75	77	83A	85	81		
<sup>-1</sup> 10	L.	CL.	L.	L.	L.	L.	L.	CL.	L.	L.	CL.	CL.	CL.	L.		
<sup>-2</sup> 10	L.	65 FP	CL.	CL.	L.	L.	L.	30 FP.	L.	L.	20 FP.	50 FP.	13 FP.	L.		
<sup>-3</sup> 10	L.	7 FP	30 FP.	20 FP.	L.	L.	L.	12FP.	CL.	L.	10 FP.	15 FP.	7FP.	L.		
<sup>-4</sup> 10	CL.	-	20 FP.	15 FP.	L.	L.	CL.	5 FP.	100 FP	L.	-	3 FP.	-	L.		
<sup>-5</sup> 10	20 FP.	-	9 FP.	8 FP.	CL.	CL.	5 FP.	-	100 FP	L.	-	-	-	L.		
<sup>-6</sup> 10	10 FP.	-	5 FP.	4 FP.	30 FP.	CL.	3 FP.	-	30 FP.	CL.	-	-	-	CL.		

(L: Lizis, CL: Confluent Lizis, FP: Faj Plakları)

koşuluyla birer damla damlatılmıştır. Besiyeri yüzeyine damlatılan damlalar tamamen kuruyunca, Petri kutuları etüve kaldırılmış ve 37<sup>0</sup>C 'da 24 saat inkübe edilmiştir.

***Sonuçların Okunması:*** Petri kutuları 37<sup>0</sup>C'da bir gece bekletildikten sonra, her fajın her suşa etki derecesi,

Lizis (L) : Tam erime

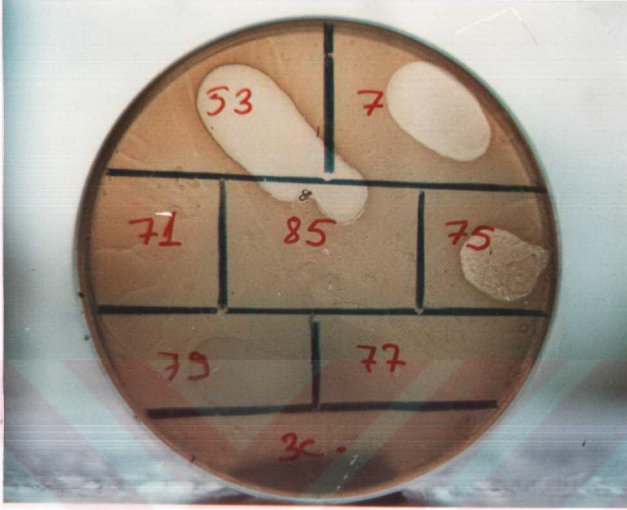
Confluent Lizis (CL) : Bal peteği şeklinde erime.

Semiconfluent Lizis (SL) : Buğu tarzında erime.

Faj Plâkları (FP) : Faj Plâkları şeklinde erime.

Tiplenemeyen (NT) : RTD, 100xRTD ve 1000xRTD oranlarında erime olmaması olarak kaydedilmiştir Tıp tayini sonuçlarının alınmasında, öncelikle rutin test dilüsyondaki (RTD) faj kültürlerinin S.aureus suşları ile verdiği reaksiyonlar değerlendirmeye alınmıştır.

RTD'ye göre tiplenemeyen S.aureus suşları, 100xRTD ve 1000xRTD oranlarında da denenmiştir. Ayrıca, RTD'ye göre tiplenemeyen suşların buyyon kültürleri 37<sup>0</sup>C'da değil de, 48<sup>0</sup>C'da bekletilerek de tiplendirme yapılmıştır (28).



7,53,75 numaralı bakteriyofajlara duyarlı olan bir S.aureus suşu

#### *Antibiyotiklere Duyarlık Deneyleri:*

Bakteriyofajlarla tip tayini yapılan tüm suşlara, aynı zamanda antibiyotiklere duyarlık deneyi de uygulanmıştır. Dört ayrı merkezden (İstanbul Tıp Fakültesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ankara Tıp Fakültesi, İngiltere\* ) elde edilen Saureus suşlarına, disk difüzyon yöntemi ile antibiyotiklere duyarlık testi yapılmıştır. Antibiyotiklerden Penisilin G (P-10), ampisilin + sulbaktam (SAM-20), amoksisilin + klavulanik asit (AMC-30), metisilin (OX-1), sefotetan (KF-30), imipenem (IPM-10), vankomisin (VA-30), eritromisin (E-15), klindamisin (DA-2), rifampin (RD-5), gentamisin (CN-10), netilmisin (NET-30), amikasin (AK-30), kotrimoksazol (SXT-25)

\* Central Public Health Laboratory, Laboratory of Hospital Infection 61 Colindale Avenue London



nitrofurantoin (F-300), norfloksasin (NOR-10) ve siprofloksasin (CIP-5) kullanılmıştır. Bu antibiyotiklere ek olarak topikal bir antibiyotik olan mupirosin de denenmiştir. Antibiyotik duyarlık deneyi sonuçlarına göre suşların ortak direnç paternleri belirlenmiştir. Paternler belirlenirken Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde izole edilen S.aureus suşlarının sayısı az olduğundan, değerlendirme İstanbul Tıp Fakültesi'nden elde edilen S.aureus suşları ile beraber yapılmıştır.



## BULGULAR

Denenen S.aureus suşlarımızın 104 tanesi (% 77,6) RTD ile tiplenebilmiştir. Tiplenemeyen 30 suş (% 22,4) ise 100XRTD ve 1000 XRTD ile buyyon kültürlerinin 37<sup>0</sup>C yerine 48<sup>0</sup>C'da inkübasyonu sonucu tiplenebilmiştir. Duyarlı oldukları fajlara göre S.aureus suşlarının ne şekilde gruplara ayrıldığı **Tablo-2'**de görülmektedir.

Anabilim dalımızda izole edilen ve fajlarla gruplandırılan 65 S.aureus suşundan 26 tanesi (% 40) RTD, 100 XRTD ve 1000 XRTD oranlarında tiplendirilememiş, 22 tanesi (% 33,8) grup III, 10 tanesi (% 15,4) karışık faj grubu, beş tanesi (% 7,7) grup II, iki tanesi (% 3,1) değişken grup olarak belirlenmiştir. Tiplendirilemeyen 26 (% 40) S.aureus suşunun buyyon kültürleri 37<sup>0</sup>C'da değil de 48<sup>0</sup>C'da inkübe edilerek faj tiplendirme tekrar edilmiştir. 48<sup>0</sup>C'da inkübasyon sonucunda beş S.aureus suşu tiplendirilebilmiştir. Bu suşlardan iki tanesi Grup III, bir tanesi Grup II, bir tanesi Grup I, bir tanesi de karışık faj grubu olarak belirlenmiştir.

Ankara Tıp Fakültesi (A.T.F.) Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izole edilen 39 S.aureus suşundan 23 tanesi (% 59) karışık faj grubu, 14 tanesi (% 36) grup III, bir tanesi (% 2,5) grup II, bir tanesi de (% 2,5) grup I olarak belirlenmiştir.

İngiltere'den gönderilen 17 S.aureus suşundan, yedi tanesi (% 41,2) karışık faj grubu, beş tanesi (% 29,4) grup I, iki tanesi (% 11,8) grup III, iki

Tablo 2 . S.aureus suşlarının duyarlı oldukları fajlara göre gruplandırılmalarına ilişkin yedi suşa ait örnek

Faj No : Suş No:	Grup I					Grup II					Grup III					Değişken Grup	Faj Grubu
	29	52	52A	79	3A	3C	42E	53	54	75	77	83A	85	81			
1	-	-	-	-	-	-	-	L,	-	34FP, 3FP,	-	7FP,	-	-	-	Grup III	
2	-	CL,	-	-	-	L,	L,	-	-	-	-	-	-	-	-	Karışık Faj Grubu	
3	-	-	-	-	L,	3FP,	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Grup II	
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Tiplenemedi	
5	-	-	-	-	CL,	CL,	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Grup II	
6	-	-	-	-	-	-	-	-	L,	L,	-	-	-	-	-	Grup III	
7	-	-	-	30FP,	-	-	-	-	-	-	-	-	L,	-	-	Karışık Faj Grubu	

tanesi (% 11,8) grup II, bir tanesi de (% 5,9) değişken grup olarak belirlenmiştir.

Cerrahpaşaa Tıp Fakóltesi Çocuk Hastalıkları Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan izole edilen 13 S.aureus suşundan beş tanesi (% 38,46) grup III, dört tanesi (% 30,77) tiplendirilememiş, üç tanesi (% 23,08) grup II ve bir tanesi de (% 7,69) karışık faj grubu olarak belirlenmiştir. Tiplendirilemeyen dört S.aureus suşunun buyyon kültürü 48<sup>0</sup>C'da inkübe edilerek faj tiplendirme tekrar edilmiş, ancak olumlu sonuç alınamamıştır.

İstanbul Tıp Fakóltesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda izole edilen 65 S.aureus suşundan 39 tanesi (% 60), uluslararası faj setinde yer alan fajlardan 14 tanesi kullanılarak tiplendirilmiştir. Çeşitli gruplardaki faj tipleri aşağıda görölmektedir:

#### *Grup III'de Bulunan Faj Tipleri*

Grup III'de 22 tane S.aureus suşu tiplendirilmiştir. Bunlardan 14 tanesi (% 63,6) tek bir fajla erimiş, bunların dokuz tanesinde 85 numaralı bakteriyofajla erime gözlenmiştir.

<u>Faj Tipi</u>	<u>Suş Sayısı</u>
85	9
75	2
75,85	2
83A,85	2
42E	1
77	1
83A	1
42E,85	1
54,85	1
77,85	1
53,75,77,85	1

*Grup II'de Bulunan Faj Tipleri*

<u>Faj Tipi</u>	<u>Suş Sayısı</u>
3A,3C	2
3C	2
3A	1

*Karışık Faj Grubunda Bulunan Tipler*

<u>Faj Tipi</u>	<u>Suş Sayısı</u>
3C,85	1
52,83A	1
79,85	1
3A,3C,83A	1
3C,42E,52	1
52,83A,85	1
3A,42E,85	1
3C,52,54,85	1
29,52,52A,85	1
3A,29,52,52A,83A,85	1

Değişken grupta yer alan iki suşta 81 numaralı faja duyarlı bulunmuştur.

Ankara Tıp Fakültesi (A.T.F.) Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan gönderilen S.aureus suşlarının 39 tanesi (% 100) tiplendirilmiştir. Buna göre; gruplardaki çeşitli faj tipleri aşağıda görülmektedir.

### *Grup III'de Bulunan Faj Tipleri*

Tiplendirilen 39 suştan 14 tanesi (% 35,9) Grup III'de bulunan bakteriyofajlara duyarlı bulunmuştur. Duyarlı bulunan suşlardan beş tanesi (% 35,7) 42E,53,75,77 faj tipinde bulunmuştur.

<u>Faj Tipi</u>	<u>Suş Sayısı</u>
75	1
53,75	2
42E,75,77	2
42E,53,75,77	5
42E,53,77,85	1
42,E,75,77,83A	1
42E,53,75,77,83A,85	1
42E,75,77,83A,85	1

### *Karışık Faj Grubunda Bulunan Tipler*

Tiplendirilen suşlardan 23 tanesi (% 58,97) karışık faj grubunda belirlenmiş, yani birden fazla grupta yer alan fajlardan bir ya da birkaçına duyarlı bulunmuştur. Ayrıca Grup II'de yer alan tek suş 3A, 3C tipinde; Grup I 'de yer alan tek suş ise 52A tipinde bulunmuştur.

<u>Faj Tipi</u>	<u>Suş Sayısı</u>
52A	1
52A,81	1
52A,83A	1
3C, 42E, 52A	1
29,,42E, 75	1
42E,52,53	1
52A,77,79	1
42E, 52A,79	2

<u>Faj Tipi</u>	<u>Suş Sayısı</u>
3A,3C, 77,79	1
42E, 52A, 77,83A	1
42E,52A,53,77,81	1
42E,52A,77,79,83A	1
3C,42E,52A,75,77	1
3C,42E,52A,75,83A	1
3A,3C,42E, 52A,79	1
42E,52A,75,79,83A	1
42E,52A,53,75,79	2
3C,29,42E,52A,77,83A	1
42E,52A,75,77,81,83A	1
52A, 53, 75, 77, 81, 83A, 85	1
29, 42E, 52A, 53, 75, 79, 83A, 85	1

İngiltere'den gönderilen S.aureus suşlarından 17 tanesi (% 100) tiplendirilmiştir. Buna gre faj tipleri ve suş sayıları aşağıda grlmektedir:

#### *Karışık Faj Grubunda Bulunan Tipler*

<u>Faj Tipi</u>	<u>Suş Sayısı</u>
29,75	1
29,77	1
3A,42E, 79,83A	1
29,53,77, 79, 83A	1
3C,29, 53, 54, 75, 77	1
3A, 3C, 42E, 52, 52A, 53, 54, 77,79, 83A	1
29, 42E, 52, 52A, 53, 54, 75, 77, 79, 81	1

**Grup III'de Bulunan Faj Tipleri**

<u>Faj Tipi</u>	<u>Suş Sayısı</u>
42E, 75, 85	1
53, 54, 75, 77, 83A, 85	1

Ayrıca Grup II'de yer alan suşlar arasında, iki suş 3A, 3C tipinde; Grup I'de yer alan suşlardan ise üç suş 29, bir suş 52, bir suşta 52A tipinde; değişken grupta yer alan suşlardan biri 81 numaralı faja duyarlı bulunmuştur.

Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Çocuk Hastalıkları Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen 13 suştan dokuzu (% 69,2) tiplendirilmiştir. Bu suşların faj tiplerine göre sayısal dağılımı aşağıda görölmektedir.

**Grup III'de Bulunan Faj Tipleri**

<u>Faj Tipi</u>	<u>Suş Sayısı</u>
83A	1
85	1
54,75	1
54,75,85	1
42E, 83A, 85	1

Ayrıca Grup II'de yer alan suşlardan iki tanesi 3A, bir tanesi de 3A, 3C tipinde; karışık faj grubunda yer alan tek suş ise 3C, 83A faj tipinde bulunmuştur. Merkezlere göre, S. aureus suşlarının faj tip tayini sonuçları ve gruplara göre sayısal dağılımı **Tablo 3, Şekil 2'**de görölmektedir.

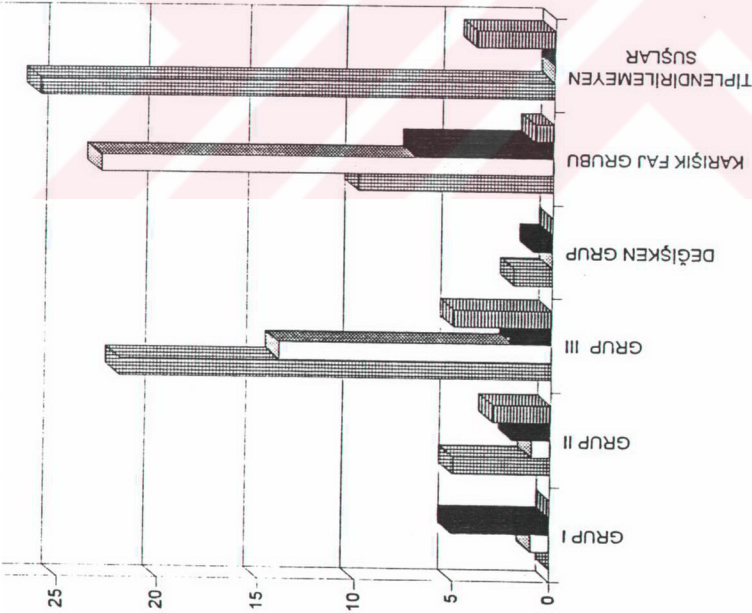


Tablo 3 . Çeşitli merkezlerden izole edilen S.aureus suşlarının faj tip tayini sonuçları ve gruplara göre sayısal dağılımı

FAJ GRUPLARI	SUŞLARIN ELDE EDİLDİĞİ MERKEZ (Toplam Suş sayısı)	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ (65)	ANKARA TIP FAKÜLTESİ (39)	İNGİLTERE (17)	CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ (13)
GRUP I		-	1 (% 2.5)	5 (% 29.4)	-
GRUP II		5 (% 7.7)	1 (% 2.5)	2 (% 11.8)	3 (% 23.08)
GRUP III		22 (% 33.8)	14 (% 36)	2 (% 11.8)	5 (% 38.46)
DEĞİŞKEN GRUP		2 (% 3.1)	-	1 (% 5.9)	-
KARIŞIK FAJ GRUBU		10 (% 15.4)	23 (% 59)	7 (% 41.2)	1 (% 7.69)
TİPLENDİRİLEMİYEN SUŞLAR		26 (% 40)	-	-	4 (% 30.77)

Merkezlere göre toplam suş sayıları

■	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ	(65)
□	ANKARA TIP FAKÜLTESİ	(39)
■	İNGİLTERE	(17)
■	CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ	(13)



Şekil 2 : Çeşitli merkezlerden izole edilen *S. aureus* suşlarının faj tip tayini sonuçları ve gruplara göre sayısal dağılımı.

Dört merkezden (İstanbul Tıp Fakültesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ankara Tıp Fakültesi, İngiltere) elde edilen *S.aureus* suşlarına disk difüzyon yöntemi ile antibiyotiklere duyarlık testi uygulandığında alınan sonuçlara göre, İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde izole edilen toplam 78 *S.aureus* suşundan 52 suş (% 66,7) içinde ortak direnç paterni gösteren gruplar vardır. 26 suş (% 33,3) ise hiçbir paterne uyumlu bulunmamıştır. Ortak direnç paterni gösteren 52 suş arasında, altı farklı patern belirlenmiştir. Paternler ve antibiyotiklere direnç durumu **Tablo 4**'de görülmektedir. Tabloda görüldüğü üzere patern 1'de bulunan 32 suş (% 61,5) sadece penisiline dirençli, denenen diğer antibiyotiklere duyarlı; patern 2'de bulunan yedi suş (% 13,5) penisiline, ampisilin + sulbaktama, amoksisilin + klavulanik asite, metisiline, sefalotine, imipeneme, eritromisine, klindamisine, rifampine, gentamisine, amikase, norfloksasine ve siprofloksasine dirençli diğer antibiyotiklere duyarlı; patern 3'de bulunan dört suş (% 7,69) penisiline, ampisilin + sulbaktama, amoksisilin + klavulanik aside, metisiline, sefalotine, imipeneme, eritromisine, klindamisine, rifampine, gentamisine ve amikase dirençli diğer antibiyotiklere duyarlı; patern 4'de yer alan üç suş (% 5,76) penisiline, ampisilin + sulbaktama, amoksisilin + klavulanik aside, metisiline, sefalotine, imipeneme, rifampine, gentamisine, amikase, norfloksasine ve siprofloksasine dirençli diğer antibiyotiklere duyarlı; patern 5'de yer alan üç suş (% 5,76) penisiline, ampisilin + sulbaktama, amoksisilin + klavulanik aside, metisiline, sefalotine, imipeneme, rifampine, gentamisine, amikase, norfloksasine ve siprofloksasine dirençli diğerlerine duyarlı; patern 6'da yer alan üç suş (% 5,76) penisiline ve metisiline dirençli diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Bu suşların faj grupları karşılaştırıldığında; patern 1'de yer alan 32 suştan, 15 suş tiplendirilememiş, dokuz suş Grup III , dört suş karışık faj grubu, üç suş Grup II, bir suş ise değişken grup; patern 2'de yer alan yedi

Tablo 4 . İstanbul ve Cerrahpaşa Tıp Fakültelerinde izole edilen 78 S.aureus suşundan ortak direnç paterni gösterenler

ANTİBİYOTİKLER DİRENÇ PATERNLERİ	p	sam	amc	ox	kf	ipm	va	e	da	rd	cn	net	ak	sxt	f	nor	cip
Patern- 1 (32 SUŞ)	di	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du
Patern- 2 (7 SUŞ)	di	di	di	di	di	di	du	di	di	di	di	du	di	du	du	di	di
Patern- 3 (4 SUŞ)	di	di	di	di	di	di	du	di	di	di	di	du	di	du	du	du	du
Patern- 4 (3 SUŞ)	di	du	du	du	du	du	du	du	du	du	di	du	di	di	di	di	di
Patern- 5 (3 SUŞ)	di	di	di	di	di	di	du	du	du	di	di	du	di	du	du	di	di
Patern- 6 (3 SUŞ)	di	du	du	di	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du

( du: duyarlı, di:dirençli)

( p:penisilin G , sam:ampisilin+sulbaktam, amc: amoksisilin+klavulanik asit, ox:metisilin, kf: sefalotin, ipm: inipenem, va: vankomisin, e: critromisin da: klindamisin, rd: rifampin, cn: gentamisin, net: netilmisin, ak: amikasin, sxt: kotrimoksazol, f: nitrofurantoin , nor: norfloksasin, cip: siprofloksasin)

suştan dördü Grup III olarak belirlenirken, üçü tiplendirilememiş; patern 3'te yer alan dört suştan ikisi Grup III, biri karışık faj grubu; patern 4'te yer alan üç suştan ikisi Grup III, biri ise karışık faj grubu; patern 5'te yer alan üç suştan biri karışık faj grubu olarak belirlenirken, ikisi tiplendirilememiş; patern 6'da bulunan üç suştan biri Grup III, biri karışık faj grubu olarak belirlenirken biri ise tiplendirilememiştir.

Ankara Tıp Fakültesi'nden elde edilen toplam 39 S.aureus suşundan 16 tanesi (% 41,02) içinde ortak direnç paterni gösteren gruplar vardır. 23 tanesi ise (% 58,97) hiçbir paterne uyumlu bulunmamıştır. Ortak direnç paternleri ve antibiyotiklere göre direnç durumu **Tablo 5**'te görülmektedir. Patern 1'de bulunan beş suş (% 31,25) penisiline, ampisilin + sulbaktama, amoksisilin + klavulanik aside, metisiline, sefalotine, imipeneme, eritromisine, klindamisine, rifampine, gentamisine, amikasine, norfloksasine ve siprofloksasine dirençli diğer antibiyotiklere duyarlı; patern 2'de yeralan dört suş (% 25) penisiline, ampisilin + sulbaktama, amoksisilin + klavulanik aside, metisiline, sefalotine, imipeneme, rifampine, gentamisine, norfloksasine ve siprofloksasine dirençli diğerlerine duyarlı; patern 3'de yeralan iki suş (% 12,5) penisiline, ampisilin + sulbaktama, amoksisilin + klavulanik aside, metisiline, sefalotine, imipeneme, rifampine, gentamisine ve norfloksasine dirençli diğer antibiyotiklere duyarlı; patern 4'de yer alan üç suş (% 18,75) penisiline, ampisilin+sulbaktama, amoksisilin + klavulanik aside, metisiline, sefalotine, imipeneme, eritromisine, klindamisine, rifampine, gentamisine, amikasine, kotrimoksazole, nitroforantoine, norfloksasine ve siprofloksasine dirençli diğerlerine duyarlı; patern 5'de yer alan iki suş (% 12,5) penisiline, amoksisilin + klavulanik aside, metisiline, klindamisine, rifampine, kotrimoksazole, nitrofurantoine, norfloksasine ve siprofloksasine dirençli diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Tablo 5 . Ankara Tıp Fakültesi'nde izole edilen 39 S.aureus suşundan ortak direnç paterni gösterenler

ANTİBİYOTİKLER DİRENÇ PATERNLERİ	p	sam	amc	ox	kf	ipm	va	e	da	rd	cn	net	ak	sxt	f	nor	cip
<i>Patern-1</i> (5 SUŞ)	di	di	di	di	di	di	du	di	di	di	di	du	di	du	du	di	di
<i>Patern-2</i> (4 SUŞ)	di	di	di	di	di	di	du	du	du	di	di	du	du	du	du	di	di
<i>Patern-3</i> (2 SUŞ)	di	di	di	di	di	di	du	du	du	di	di	du	du	du	du	di	du
<i>Patern-4</i> (3 SUŞ)	di	di	di	di	di	di	du	di	di	di	di	du	di	di	di	di	di
<i>Patern-5</i> (2 SUŞ)	di	du	di	di	du	du	du	du	di	di	du	du	du	di	di	di	di

Ortak direnç paterni gösteren suşların faj tipleri karşılaştırıldığında, patern 1'de yer alan beş suştan üçü karışık faj grubu, ikisi Grup III; patern 2'de yer alan dört suştan ikisi Grup III, biri Grup I, biri karışık faj grubu; patern üçte bulunan iki suş karışık faj grubu; patern 4'te yer alan üç suştan ikisi karışık faj grubu, biri Grup III; patern 5'te yer alan iki suştan biri Grup III, biri karışık faj grubu olarak belirlenmiştir.

İngiltere'den gönderilen toplam 17 S.aureus suşundan yedi tanesi (% 41,18) ortak direnç paterni göstermiş, iki suş (% 11,76) tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuş, sekiz suş ise (% 47,06) hiçbir paterne uyumlu bulunmamıştır. Patern 1'de yer alan üç suş (% 42,86) sadece penisiline dirençli, diğer antibiyotiklere duyarlı; patern 2'de yer alan iki suş (% 28,57) penisiline, metisiline, eritromisine ve gentamisine dirençli diğer antibiyotiklere duyarlı; patern 3'de yer alan iki suş (% 28,57) penisiline ve metisiline dirençli diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur (Tablo 6).

Bu suşların faj tipleri karşılaştırıldığında, patern 1'de bulunan üç suştan ikisi karışık faj grubu, biri Grup II; patern 2'de bulunan iki suştan biri değişik grup, biri karışık faj grubu; patern 3'de yer alan iki suştan biri Grup III, biride karışık faj grubu olarak belirlenmiştir. Tüm merkezlerden izole edilen S. aureus suşlarının faj tiplerinin gruplara göre dağılım oranları Şekil 3'de görülmektedir.

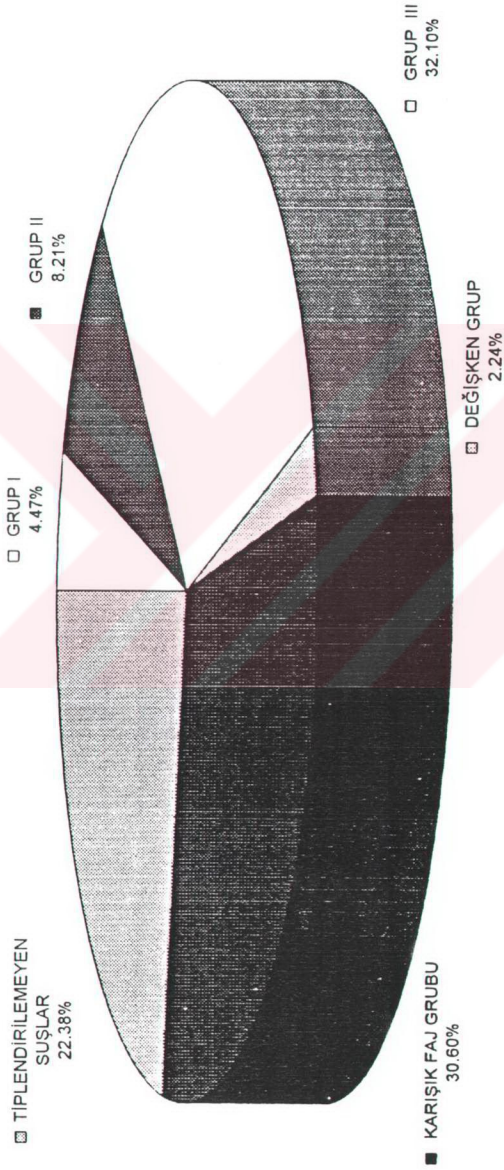
Dört ayrı merkezden elde edilen toplam 134 S.aureus suşundan 75 tanesinde (% 55,97) ortak direnç paternleri belirlenirken , 59 tanesi (% 44,03) hiçbir paterne uygunluk göstermemiştir. Aynı patern altında toplanan suşların, bakteriyofajlarla tip tayini sonuçlarına göre belirlenen faj grupları karşılaştırıldığında; antibiyotiklere duyarlılık deneyi ile bakteriyofaj tip tayini sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 6 . İngiltere'den \* gönderilen 17 S.aureus suşundan ortak direnç paterni gösterenler

ANTİBİYOTİKLER DİRENÇ PATERNLERİ	p	sam	amc	ox	kf	ipm	va	e	da	rd	cn	net	ak	sxt	f	nor	cip	
	<i>Patern-1</i> (3 SUŞ)	di	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du
<i>Patern-2</i> (2 SUŞ)	di	du	du	di	du	du	du	di	du	du	di	du	du	du	du	du	du	du
<i>Patern-3</i> (2 SUŞ)	di	du	du	di	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du	du

\* Public Health Laboratory Service, Central Public Health Laboratory, Laboratory of Hospital Infection 61 Colindale Avenue London





Şekil 3 . Çeşitli merkezlerden izole edilen tüm S.aureus suşlarının faj tiplerinin gruplara göre dağılım oranları

İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden elde edilen toplam yedi S.aureus suşundan 25 tanesi (% 32,05) metisiline dirençli, 53 tanesi (% 67,95) metisiline duyarlı; Ankara Tıp Fakültesi'nden gönderilen toplam 39 S.aureus suşunun hepsi (% 100) metisiline dirençli; İngiltere'den gönderilen 17 S.aureus suşundan 10 tanesi (% 58,82) metisiline dirençli, yedi tanesi (% 41,18) metisiline duyarlı bulunmuştur.

İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden elde edilen toplam 25 tane metisiline dirençli suştan 19 tanesi (% 76) gentamisine, 12 tanesi (% 48) siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Ankara Tıp Fakültesi'nden gönderilen metisiline dirençli 39 S.aureus suşundan 28 suş (% 71,79) gentamisine, 21 suş (% 53,85) siprofloksasine dirençli bulunmuştur. İngiltere'den gönderilen ve metisiline dirençli olan 10 S.aureus suşundan dördü (% 40) gentamisine, bir suş (% 10) siprofloksasine dirençli bulunmuştur.

Çalışma kapsamına alınan toplam 134 S.aureus suşunda mupirosin denenmiştir. Bu suşlardan iki tanesi (% 1,49) mupirosine dirençli bulunmuştur. Dirençli olan suşlardan birinin İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, diğerinin ise Ankara Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izole edildiği belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Ükemizde S.aureus suşlarının bakteriyofajlarla tiplendirilmesi ile ilgili ilk çalışmalar 1959 yılında Anabilim Dalımızda yapılmıştır. Daha sonraki yıllarda Çetin 1961 yılında İstanbul'da, Alkış 1962'de Ankara'da, Sevik 1963 ve 1971'de Ankara'da, Çetin ve arkadaşları 1971'de İstanbul'da, Sevik ve arkadaşları 1977 yıllarında Ankara'da bu konu ile ilgili çalışmalar yapmışlardır (39). Yapılan çalışmalar sonucunda gruplara ayrılan S.aureus suşları 1961'de en fazla Grup I, 1962'de Grup III, 1963'de Grup I, 1971'de Sevik tarafından yapılan çalışmada Grup I ve Grup II, Çetin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Grup III, 1977'de Sevik ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada Grup III, ikinci çalışmada ise Grup II olarak belirlenmiştir (39).

Çalışmamızın sonucuna göre, Anabilim Dalımızda izole edilen 65suştan 22 tanesi (% 33,8), Ankara Tıp Fakültesi'nden gönderilen 39 suştan 14 tanesi (% 36), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan elde edilen 13 suştan beş tanesi (% 38,46), İngiltere'den gönderilen 17 suştan iki tanesi (% 11,8) Grup III olarak belirlenmiştir.

Grup III olarak bulunan ve Anabilim Dalımızda izole edilen S.aureus suşları arasında en fazla 85 faj tipine , Ankara Tıp Fakültesi'nden gönderilen suşlar arasında 42E/53/75/77 tipine, İngiltere'den gönderilen suşlar arasında 42E/75/85 ve 53/54/75/77/83A/85 tiplerine, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden elde edilen suşlar arasında ise 83A, 85, 54/75, 54/75/85 ve 42E/83A/85 tiplerine rastlanmıştır.

Anabilim Dalımızda izole edilen suşlardan beş tanesi (% 7,7), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden elde edilen suşlardan üç tanesi (% 23,08), İngiltere'den gönderilen suşlardan iki tanesi (% 11,8), Ankara Tıp Fakültesi'nden izole edilen suşlardan bir tanesi (% 2,5) Grup II olarak belirlenmiştir.

Grup II'de bulunan ve Anabilim Dalımızda izole edilen S.aureus suşları arasında en fazla 3A/3C, 3C; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde izole edilen suşlar arasında 3A/3C, 3A tiplerine; İngiltere'den gönderilen suşlar arasında 3A/3C, Ankara Tıp Fakültesi'nden gönderilen suşlar arasında ise 3A/3C tipine rastlanmıştır.

İngiltere'den gönderilen suşlardan beş tanesi (% 29,4), Ankara Tıp Fakültesi'nden gönderilen suşlardan ise bir tanesi (% 2,5) Grup I olarak belirlenmiştir. Anabilim Dalımızda ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde izole edilen S.aureus suşlarından Grup I içinde yer alana rastlanmamıştır.

Grup I olarak belirlenen ve İngiltere'den gönderilen S.aureus suşları arasında en fazla 29 faj tipine, Ankara Tıp Fakültesi'nden gönderilen ve Grup I içinde yer alan tek suşta ise 52A tipine rastlanmıştır.

Ankara Tıp Fakültesi'nden gönderilen S.aureus suşlarından 23 tanesi (% 59), Anabilim Dalımızda izole edilen suşlardan 10 tanesi (% 15,4), İngiltere'den gönderilen suşlardan yedi tanesi (% 41,2) ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen suşlardan bir tanesi (% 7,69) karışık faj grubu olarak belirlenmiştir.

Dört merkezden elde edilen ve karışık faj grubunda belirlenen S.aureus suşları; birden fazla gruba ait bir ya da birkaç sayıda faj ile erime göstermiştir.

Tüm merkezlerden izole edilen ve karışık faj grubunda yer alan S.aureus suşları arasında belli bir tip baskın olarak belirlenememiştir. Hemen hemen tüm faj tipleri tek sayıda bulunmuştur.

Vural (39), 1978 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda çeşitli muayene maddelerinden izole edilen S.aureus suşlarını bakteriyofajlarla tiplendirmiştir. Bu tiplendirme sonuçlarına göre suşların % 80'ini tiplendirebilmiş, % 20'sini ise "Uluslararası Faj Seti" 'nde yer alan fajlarla tiplendirememiştir. Tiplendirilen S.aureus suşlarından 48 tanesini (% 40) Grup I, 24 tanesini (% 20) Grup III, 16 tanesini (% 13,33) Grup II, sekiz tanesini (% 6,66) ise değişken grup olarak belirlemiş, Grup I'de 52/52A/80, Grup II'de 3A/3C/55, Grup III'de 6/47/54, değişken grupta ise 94/95 faj tipine daha fazla rastlamıştır.

Vural'ın bulgularına göre tiplendirilen S.aureus suşlarının büyük bir kısmı Grup I olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda izole edilen S.aureus suşlarının hiçbiri Grup I olarak belirlenmemiş, genel olarak tiplendirilen suşların çoğunluğu Grup III'de bulunmuştur.

İnanç (23), yaptığı çalışmada canlılardan ve cansız objelerden izole edilen S.aureus suşlarının bakteriyofajlarla tip tayinlerini yapmıştır. İncelenen 46 S.aureus suşundan altı tanesi (% 13,04) tiplendirilememiştir. Tiplendirilen suşlardan 17 tanesini (% 36,95) Grup II, 10 tanesini (% 21,74) değişken grup, sekiz tanesini (% 17,39) Grup III, beş tanesini (% 10,87) Grup I olarak belirlemiştir.

Erkmen ve arkadaşları Gaziantep'de yaptıkları bir çalışmada (19), nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak belirledikleri yara, boğaz salgısı, kateter ve idrar gibi çeşitli materyellerden izole edilen 106 S.aureus suşunun faj

gruplarına göre dağılımlarını ve faj tiplerini incelemişlerdir. Bu suşlardan 75'i (% 70,75) tiplendirilirken, 31'ini (% 29,25) tiplendirememişlerdir. Tiplendirilen suşlar arasında 26 suşu (% 34,66) Grup III, 16 suşu (% 21,33) Grup I, 14 suşu (% 18,66) Grup II, dört suşu (% 5,33) değişken grup, 15 suşu (% 20) ise karışık faj grubu olarak belirlemişlerdir. Faj tiplerini incelediklerinde 12 suşu (% 16) 42E faj tipinde, 11 suşu (% 14,66) 52A/79, beş suşu 71, beş suşu 47, beş suşu 79, dört suşu 55, dört suşu 75, üç suşu 3C, üç suşu 187 ve bir suşu 3A, bir suşu 3C/71, bir suşu 6, bir suşu 42E/53/47/75, bir suşu 75/71 ve bir suşu da 81 faj tipinde bulmuşlardır. Sonuç olarak, inceledikleri S.aureus suşları arasında en fazla Grup III'e rastlamışlardır. Faj tipleri arasında, Grup III'den 42E, Grup I'den ise 52A/79 tiplerini en fazla sayıda belirlemişlerdir.

A.B.D'de Mulligan ve arkadaşları (30) 62 hastadan izole edilen 100 S.aureus suşunda amikasin, kloramfenikol, klindamisin, eritromisin, gentamisin, novobiosin, penisilin, sulfisoksazol, tetrasiklin, kotrimoksazol, tobramisin ve vankomisin gibi antibiyotikleri denemişlerdir. Bu çalışmada hiç umulmadık bir şekilde metisiline dirençli olan suşların, gentamisin ve trimetoprim + sulfametoksazole de dirençli olduklarını belirlemişlerdir.

Blumberg ve arkadaşları (9) Atlanta Tıp Merkezi'nde 37 metisiline dirençli S.aureus (MRSA) ve 13 metisiline duyarlı S.aureus (MSSA) olmak üzere toplam 50 adet S.aureus suşunda antibiyotiklere duyarlık deneyi ve faj tip tayini metodunu uygulamışlardır. Antibiyotiklere duyarlık deneyinde; metisilin, siprofloksasin, eritromisin, gentamisin, tobramisin, klindamisin, kotrimoksazol, tetrasiklin, kloramfenikol ve vankomisin gibi antibiyotikleri disk difüzyon yöntemi ile denemişler ve tüm suşları siprofloksasine dirençli bulmuşlardır. Tobramisin ve eritromisine de yüksek düzeyde direnç belirlemişlerdir. Antibiyotiklere duyarlık deneyi sonucunda siprofloksasine ve metisiline dirençli suşlar arasında beş farklı patern belirlemişlerdir. Patern 1'de

suşları klindamisin, gentamisin, kotrimoksazol ve tetrasikline duyarlı; patern 2'de klindamisine dirençli; patern 3'de klindamisin ve gentamisine dirençli; patern 4'de klindamisin, gentamisin ve kotrimoksazole dirençli; patern 5'de ise klindamisin, gentamisin, kotrimoksazol ve tetrasikline dirençli bulmuşlardır. Tüm metisilin ve siprofloksasine dirençli olan suşları, vankomisine duyarlı olarak belirlemişlerdir.

Siprofloksasine dirençli, metisiline duyarlı bulunan tüm S.aureus suşlarını fajlarla tiplendirememişler, ancak antibiyotiklere duyarlık testi sonuçlarını aynı bulmuşlardır. Siprofloksasine ve metisiline dirençli bulunan tüm suşlar birden fazla faj grubunda yer almışlar ve beş değişik antibiyotik paterni göstermişlerdir. Genel olarak, antibiyotik duyarlılığı ile faj tiplendirme arasında belli bir korelasyon belirleyememişlerdir (9). Çalışmamızda da, incelenen suşların antibiyotiklere duyarlılıkları ile faj tipleri arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır.

Danimarka'da Rosdahl ve arkadaşları (33) tarafından yapılan bir çalışmada 139 adet S.aureus suşunun bakteriyofajlarla tip tayini, antibiyotikler ile civa, kadmiyum, arsenat duyarlılıkları ve penisilinaz üretimi araştırılmıştır. Penisilinaz üretim miktarı ile faj tipleri arasında bir bağlantı olduğu belirlenmiştir. 83A, 94 ve 96 numaralı bakteriyofajlara duyarlı olan türlerin en fazla oranda penisilinaz ürettikleri; 52, 52A, 80 ve 81 numaralı bakteriyofajlara duyarlı olanların az miktarda; Grup II ve Grup III'de yer alan fajlara duyarlı olan türlerin ise en az miktarda penisilinaz ürettiklerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, antibiyotikler, kadmiyum, civa ve arsenata duyarlık ile penisilinaz aktivitesi arasında bir bağlantı olmadığını; ancak, sadece kadmiyum ile penisilin + tetrasikline dirençli türlerin diğer direnç paternlerini gösteren türlere göre daha az miktarda enzim ürettiklerini belirlemişlerdir. Civaya direnci, çoğul direnç gösteren suşlar arasında değil, sadece penisiline dirençli olan suşlar arasında ender olarak bulmuşlardır.

Antibiyotiklere duyarlık deneyinde; penisilin, streptomisin, tetrasiklin, gentamisin, metisilin ve eritromisin gibi antibiyotikleri denemişlerdir. Türler arasında, penisilin, penisilin + streptomisin ve penisilin +tetrasiklin duyarlık paternleri belirlemişlerdir. Penisilin, penisilin + streptomisin ve penisilin + streptomisin + tetrasikline dirençli suşların penisilinaz üretim miktarı arasında fark belirleyememişler; yalnız penisilin + tetrasikline dirençli olan suşların, diğer suşlara oranla daha az miktarda penisilinaz ürettiklerini belirlemişlerdir. Aynı antibiyotik duyarlık paternine sahip olan suşlarda, enzim üretiminin belirli seviyede olmadığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak, Rosdahl ve arkadaşlarının (33) yaptığı çalışmada, faj tipleri ve penisilinaz üretimi arasında bağlantı olduğu ancak antibiyotik duyarlığı ile penisilinaz üretimi arasında bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir.

Gillespie ve arkadaşları (21) Avustralya'da 1969-1981 yılları arasında Melbourne Hastanesinden izole edilen metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları ile yaptıkları çalışmada tüm türlerin streptomisin ve tefrasikline, bazı suşların ise eritromisin, kanamisin ve neomisine dirençli olduğunu belirtmişlerdir. Kloromfenikol direncini 1969'da izole edilen suşların ikisinde belirlemişler, fakat 1978'de izole edilenlerde belirlememişlerdir. 1976'da izole edilen suşların % 75'inde gentamisin direnci bulmuşlar, fusidik asit, rifampin ve vankomisin direncine rastlamamışlardır.

Gillespie ve arkadaşları aynı çalışmada 184 *S. aureus* suşunu "Uluslararası Faj Seti"nde yer alan bakteriyofajları kullanarak gruplara ayırmışlardır. Suşların büyük bir çoğunluğu Grup III olarak bildirilmiştir. 1969 yılında izole edilen suşları karışık faj grubu olarak belirlerken, 1973-1976 yıllarında izole edilen suşlar arasında en fazla 84 ve 85 tiplerine rastlamışlardır. 1976'dan sonraki yıllarda izole edilen suşlar arasında daha çok Grup III ya da Grup I ve Grup III'deki fajlarla karışık olarak reaksiyon veren karışık faj grupları belirtmişlerdir. 1979 yılında izole edilen suşların



bakteriyofajlarla tip tayini sonucunda, tiplendirilemediğini bildirmişlerdir. 1980 yılında izole edilen suşlarda 85 ve 95 numaralı fajlara; 1981 yılında izole edilen suşlarda ise 29,53, 79, 83A ve 85 numaralı fajlara duyarlık belirlemişlerdir.

Mısır'da Khalifa ve arkadaşları (25) tarafından yapılan bir çalışmada 93 S.aureus suşu incelenmiştir. Bu suşlardan 48 tanesini (% 51) metisiline dirençli S.aureus suşları olarak bildirmişlerdir. Bakteriyofajlarla tip tayini yaptıklarında, metisiline dirençli olarak belirledikleri 48 S.aureus suşundan 37 tanesinin (% 77,08) RTD ve 100xRTD ile tiplendirilemediğini görmüşlerdir. Tiplendirebildikleri 11 suşun (% 22,92) ise sekizinin RTD ile tiplendirilemediğini ancak 100xRTD ile beşinin D-11 ve 1136 numaralı bakteriyofajlara duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Yine 100xRTD'de üç suşu 3A, 3C, 55 ve 71 faj tipinde bulmuşlar, RTD ile tiplendirebildikleri diğer üç suşu ise 29/81, 96 ve 95/D-11 tiplerinde belirlemişlerdir.

Zierdt ve arkadaşları (41) 1978-1990 yılları arasında metisilin dirençli 253 S.aureus suşundan 251 tanesini (% 99,2) Grup III olarak belirlemişlerdir. Diğer hastanelerden izole edilen S.aureus suşları arasında bir hastanede izole edilen 39 suştan 39'u (% 100) Grup III; birinde 108 suştan 102'si (% 94,4) Grup III, beşi (% 41,6) ise tiplendirilememiş; bir diğer hastanede 44 suştan 36'sı (% 81,8) Grup III, sekizi (% 18,1) tiplendirilememiş; birinde yedi suştan altısı (% 85,7) Grup III, bir suş (% 14,3) tiplendirilememiş; birinde ise beş suştan beşini (% 100) Grup III olarak bulmuşlardır. Toplam altı hastaneden izole ettikleri S.aureus suşlarından % 96'sını Grup III olarak belirlemişlerdir.

Hartstein ve arkadaşları (22) kan kültürlerinden izole edilen S.aureus suşları ile çalışmışlardır. 3A, 3C, 6,29, 42E, 47, 52, 52A, 53,54, 55,71, 75, 77, 79, 80, 81, 83A, 84,85, 94, 95 ve 96 numaralı bakteriyofajları kullanarak S.aureus suşlarını tiplendirmeyi denemişlerdir. 100 S.aureus suşundan 23'ünü

(% 23) tiplendiremezken, tiplendirebildikleri 77 suş (% 77) arasında 30 farklı faj tipi belirlemişlerdir.

Hollanda'da Belkum ve arkadaşları (7) yaptıkları çalışmada 48 S.aureus suşunu, uluslararası faj setinde yer alan bakteriyofajları kullanarak tiplendirmeye çalışmışlardır. Bu suşların büyük bir çoğunluğunu tiplendiremezlerken, sadece iki tane S.aureus suşunu Grup III olarak belirlemişlerdir.

Fransa'da Schlichting ve arkadaşları (34) 36 S.aureus suşunu bakteriyofajlarla tiplendirmişlerdir. Bu suşlardan 21'ini (% 58,3) metisiline duyarlı, 15'ini ise (% 41,7) metisiline dirençli bulmuşlardır. Bakteriyofajlarla tiplendirme sonucunda 10 suşu tiplendiremezlerken, yedi suşu 94/96, dört suşu 77, iki suşu 84, iki suşu 95, bir suşu 54, bir suşu 47/54/75/77 , bir suşu 47/54/75/77/84/85, bir suşu 6/54/75/85, bir suşu 6/47/54/75/77/84/54A, bir suşu 53/54/75/77/84/85/54A, bir suşu 42E/53/54/77/84/54A, bir suşu 7/53/54/75/77/83A/84/54A, bir suşu 81, bir suşu 29, bir suşu ise 29/80/75/77/95 faj tipinde belirlemişlerdir.

Tenover ve arkadaşları (36) 59 S.aureus suşunu bakteriyofajlarla tiplendirmişlerdir. Bu suşulardan 16'sını 75, altısını 95, beşini tiplenemeyen, dördünü 3A/55, dördünü 54/77, dördünü 47/54/75/77/83A, üçünü 6/47/54/75, üçünü, 77, ikisini 3A, ikisini 75/77, ikisini 54/75/77, ikisini 75/77/83A, birini 96, birini 53, birini 47/54/75/77, birini 54/75/77/81, birini 52/52A/80/47/54/83A/84/95, birini ise 52A/79/80/47/54/75/77/83A/95 tiplerinde belirlemişlerdir.

Cox ve arkadaşları (13) İngiltere'de yaptıkları bir çalışmada üç hastanede 400 hastanın infekte olmasına yol açarak salgına neden olan, metisiline dirençli ve belirli faj tiplerine duyarlı bulunan Staphylococcus

aureus suşlarını incelemişlerdir. Bu suşları EMRSA-3 ve EMRSA-16 olarak adlandırmışlardır. Her iki suşunda 100xRTD'de benzer şekilde 29,52, 75 ve 83A numaralı fajlara duyarlı olduğunu belirlemişlerdir. Ancak, bu suşları üreaz üretimleri ve sma I ile DNA kesim bölgelerinin farklı olmaları nedeniyle ayrı suşlar olarak bildirmişlerdir. EMRSA-3'de üreaz negatif, ancak EMRSA-16'da kuvvetli pozitif olarak bildirilmiştir.

Patojen mikroorganizmaların hücre yüzeyinde belirlenen bazı yapılar virulanstan sorumludur. Yüzey molekülleri, dokulara tutunma ve kolonizasyonda rol oynamaktadır. Teikoik asit ve protein A'da S.aureus suşlarının hücre duvarı yüzeyinde yer alan moleküllerdir. Sompolinsky ve arkadaşları (35) yaptıkları bir çalışmada S.aureus suşlarında kapsül tiplendirme ve faj tiplendirme sonuçlarını karşılaştırmışlardır. 477 S.aureus suşunda, 11 monospesifik antikor kullanarak presipitasyon ve aglütinasyon ile kapsüller tiplendirme; 27 bakteriyofaj kullanarak da bakteriyofaj tip tayini yapmışlardır. Suşların % 63'ünü kapsüller tip 8. % 16'sını ise kapsüller tip 5 olarak belirlemişlerdir. Geriye kalan suşlar arasında, kapsüller tip 7,10 ve 2'ye de rastlamışlardır. Bakteriyofajlarla tiplendirmede RTD'de bütün suşları bakteriyofajlara dirençli bulurlarken, 100xRTD'de çeşitli gruptaki bakteriyofajlara duyarlık belirlemişlerdir. Ancak, yapılan deneyler sonucunda kapsüller tiplendirme ile faj tiplendirme arasında anlamlı bir korelasyon belirleyememişlerdir. Örneğin, bir hastadan izole edilen beş S.aureus suşunu, bakteriyofajlarla tiplendirdiklerinde 3A/3C faj tipinde bulmuşlar, ancak kapsüller olarak tiplendirememişlerdir.

Metin ve arkadaşları (29) izole edip inceledikleri S.aureus suşlarından 72 tanesini oksasiline dirençli, 157 tanesini ise oksasiline duyarlı olarak belirlemişlerdir. Oksasiline dirençli S.aureus sıklığını % 31 olarak bildirmişlerdir. Antibiyotiklere duyarlık deneyleri sonucunda, toplam 72 S.aureus suşundan hemodiyaliz kliniğinden izole edilen üç suşun, ikinci

cerrahi kliniğinden izole edilen üç suşun ve bazı kliniklerden izole edilen altı çift suşun kendi aralarında ortak direnç paterni gösterdiğini saptamışlar ancak hastane civarında hakim bir oksasiline dirençli S.aureus suşu belirleyememişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden izole edilen suşlar arasında altı farklı patern, Ankara Tıp Fakültesi'nden izole edilen suşlar arasında beş, İngiltere'den gönderilen suşlar arasında ise üç farklı direnç paterni belirlenmiştir.

Töreci ve arkadaşları (37) 300 S.aureus suşunda görülen metisilin direncini, diğer antibiyotiklere dirençle karşılaştırmışlardır. Suşlar arasında metisilin direncini % 31,7 oranında belirlemişlerdir. Vankomisine dirence rastlamamışlar, ancak metisiline dirençli olan suşlar arasında sefalotin, ampicilin + sulbaktam, amoksisilin + klavulanik asit, rifampin, kloramfenikol, gentamisin, kanamisin, streptomisin, amikasin ve tobramisine direnç oranını, metisiline duyarlı olan suşlarda görülenden daha yüksek olarak belirlemişlerdir. Örneğin; suşların tümünde %22,3, metisiline duyarlı suşlarda % 7,8 olan sefalotin direncini, metisiline dirençli olan suşlarda % 53,7 oranında bulmuşlardır.

Coleman ve arkadaşları (10) 350 adet metisiline ve gentamisine dirençli Staphylococcus aureus suşunun, gentamisine yüksek derecede dirençli fakat fusidik aside duyarlı ve gentamisine düşük derecede fusidik aside ise yüksek derecede dirençli bulunan suşlar olmak üzere iki grupta incelemişlerdir.

Metisilin ve gentamisine dirençli S.aureus suşlarının (MGRSA) sınırlı sayıda faj tipine sahip olduğunu ve büyük bir çoğunluğunun standart fajlarla tiplendirilemediğini belirlemişlerdir. 1976 ve 1977 yılları başlarında izole edilen MGRSA suşlarının büyük bir çoğunluğunun 77/84 veya 77 faj tipinde

olduğunu bulmuşlardır. 1976'da bu faj tipine sahip olan tüm suşların gentamisine yüksek derecede direnç gösterdiğini belirlemişlerdir. Faj tip 85'e sahip olan suşların fazla yaygın olmadığını, buna rağmen 1977'nin ikinci yarısında ve 1978 yılında yaygınlaşmaya başladığını belirtmişlerdir. 1978'de suşların büyük bir kısmının gentamisine düşük derecede direnç gösterdiğini fakat standart fajlarla tiplendirilemediğini belirlemişler, 1980'de ise geniş faj tipleri tespit etmişlerdir. Bunlar 6/47/54/85 ve 6/47/54/77/84/85 faj tipleridir. İki suş hariç metisiline dirençli tüm S.aureus suşlarını (MRSA) 77 veya 77,84 faj tipinde bulmuşlardır. Ayrıca, MGRSA ve MRSA suşlarının tümünü penisilin, eritromisin, streptomisin, spektinomisin ve etidyum bromide dirençli; arsenat ve vankomisine duyarlı olarak belirlemişlerdir. MGRSA suşlarının tümünü kanamisine de dirençli bulmuşlardır.

Dacre ve arkadaşları (15) tarafından yapılan bir çalışmada 1983-84 yıllarında Londra'da metisilin ve gentamisine dirençli (MGRSA) olan S.aureus suşları tarafından meydana getirilen salgında 40 hastadan izole edilen suşlar incelenmiştir. Bu suşları penisilin, tetrasiklin, trimetoprim, sulfafurazol, kanamisin, gentamisin ve metisiline dirençli; eritromisin, klindamisin, fusidik asit ve nifampisine duyarlı olarak bildirmişlerdir. Gentamisine dirençli tüm S.aureus suşlarını, mupirosine duyarlı bulmuşlar ve tüm suşları bakteriyofajlarla tiplendirememişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden izole edilen metisiline dirençli 25 suştan 19 tanesi (% 76), Ankara Tıp Fakültesi'nden izole edilen 39 metisiline dirençli suştan 28 tanesi (% 71,79), İngiltere'den gönderilen 10 metisiline dirençli suştan dört tanesi (% 40) gentamisine dirençli bulunmuştur. Mupirosine duyarlık toplam 134 S.aureus suşunda denenmiş; sadece iki suşun (% 1,49) mupirosine dirençli olduğu saptanmıştır.

## ÖZET

Dört merkezde (İstanbul Tıp Fakültesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ankara Tıp Fakültesi, Central Public Health Laboratory, Laboratory of Hospital Infection Colindale-İngiltere) çeşitli muayene maddelerinden izole edilen toplam 134 adet *Staphylococcus aureus* suşu bakteriyofajlarla tip tayini yöntemiyle gruplandırılmış ve bu suşların antibiyotiklere duyarlık özellikleri incelenmiştir.

İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda izole edilen 65 adet *S.aureus* suşunun bakteriyofajlarla tip tayini sonucunda 26 tanesi (% 40) tiplendirilememiş, 22 tanesi (% 33,8) Grup III, 10 tanesi (% 15,4) karışık faj grubu, beş tanesi (% 7,7) Grup II, iki tanesi (% 3,1) değişken grup olarak belirlenmiştir.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan izole edilen 13 *S.aureus* suşundan beş tanesi (% 38,46) Grup III, dört tanesi (% 30,77) tiplendirilememiş, üç tanesi (% 23,08) Grup II, bir tanesi de (% 7,69) karışık faj grubu olarak belirlenmiştir. Antibiyotiklere duyarlık testi sonucunda İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden izole edilen suşlardan ortak direnç paterni gösterenler arasında altı farklı patern belirlenmiştir.

Ankara Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan gönderilen 39 adet *S.aureus* suşundan 23 tanesi (% 59) karışık faj grubu, 14 tanesi (% 36) Grup III, bir tanesi (% 2,5) Grup I ve bir tanesi de (% 2,5) Grup II olarak belirlenmiştir. Antibiyotiklere duyarlık testi sonucunda ortak direnç paterni gösteren suşlar arasında beş farklı patern belirlenmiştir.

İngiltere'den gönderilen 17 adet *S. aureus* suşundan beş tanesi (% 38,46) Grup III, dört tanesi (% 30,77) tiplendirilememiş, üç tanesi (% 23,08) Grup II ve

bir tanesi de (% 7,69) karışık faj grubu olarak belirlenmiştir. Antibiyotiklere duyarlık testi sonucunda ortak direnç paterni gösteren suşlar arasında üç farklı patern belirlenmiştir.



## SUMMARY

A total of 134 *Staphylococcus aureus* strains isolated from various specimens in four centers (Istanbul Medical Faculty, Cerrahpaşa Medical Faculty, Ankara Medical Faculty, Central Public Health Laboratory, Laboratory of Hospital Infection Colindale England) were grouped according to their phage types and their susceptibilities were examined.

As a result of the study with 65 *S.aureus* strains isolated in Istanbul Medical Faculty, Department of Microbiology, 26 (40 %) were found non-typable, 22 (38 %) were determined as Group III, 10 (15,4 %) as mixt phage group, five (7,7 %) as Group II, and two (3,1 %) as the variable group.

From the 13 *S.aureus* strains isolated in Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Pediatrics, Microbiology Laboratory, five (38,46 %) were found to belong to Group III, four (30,77 %) were non-typable, three (23,08 %) were from Group II and one (7,69 %) from the mixt phage group. Six different susceptibility patterns were determined from the Istanbul Medical Faculty and Cerrahpasa Medical Faculty strains according to the results of the susceptibility tests, and the strains were grouped with respect to these patterns.

23 (59 %) of the 39 *S.aureus* strains sent from Ankara Medical Faculty were determined as the mixt phage group, 14 (36 %) were as Group III, one (2,5 %) as Group I and one (2,5 %) as Group II. Five different susceptibility patterns that were commonto all strains were determined.

From the 17 strains sent from Central Public Health Laboratory, Laboratory of Hospital Infection Colindale England, five (3,46 %) were detected as belonging to Group III, four (30,72 %) as non-typable, three (23,08 %) as belonging to Group II and one (7,69 %) to themixt phage group. According to the susceptibility test results, three different susceptibility patterns were determined.



**KAYNAKLAR**

1. Ackermann HW : Frequency of morphological phage descriptions. Arch Virol 124: 201 (1992).
2. Adams MH, Anderson ES : "Bacteriophages, 1. Baskı" kitabında s. 395, Interscience Publishers, Inc., New York, (1959).
3. Akman M : "Bakteri Genetiği" kitabında, s. 179, Cumhuriyet Üniversitesi Yayını No: 1, Sivas (1977).
4. Arbuthnatt JP, Kent J, Lyell A, Gemmel CG : The role of extracellular products of phage group 2 staphylococci in toxic epidermal necrolysis. "Jeljaszewicz J, Hryniewicz (eds): Contributions to Microbiology and Immunology, Staphylococci and Staphylococcal Infections" kitabında s 434, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, Basel (1973).
5. Archer GL, Mayhall CG : Comparison of epidemiological markers used in the investigation of an outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. J Clin Microbiol 18 : 395 (1983).
6. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM : "Bailey's and Scott's Diagnostic Microbiology, 9. Baskı" kitabında s. 41, Mosby-Year Book, Inc., Missouri (1994).
7. Belkum AV, Bax R, Peerbooms P, Goessens VHF, Leeuwen NV, Quint WGV : Comparison of phage typing and DNA finger printing by polymerase chain reaction for discrimination of methicillin resistant Staphylococcus aureus strains. J Clin Microbiol 31 : 798 (1993).
8. Bilgehan H: "Klinik Mikrobiyoloji-Özet Bakteriyoloji, 9. Baskı" kitabında, s. 217, Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir (1996).

9. Blumberg HM, Rimland D, Kiehlbauch JA, Terry PM, Waschmuth IK : Epidemiologic typing of *Staphylococcus aureus* by DNA restriction fragment length polymorphisms of rRNA genes: elucidation of the clonal nature of a group of bacteriophages-nontypeable, ciprofloxacin-resistant, methicillin-susceptible *S.aureus* isolates. *J Clin Microbiol* 30 : 362 (1992)..
10. Coleman DC, Pomeroy H, Estridge JK, Keane CT, Catferkey MT, Hanet R, Faster TJ : Susceptibility to antimicrobial agents and analysis of plasmids in gentamicin and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* from Dublin Hospitals. *J Med Microbiol* 20 : 157 (1985).
11. Cookson BD : Mupirocin resistance in staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 25 : 497 (1990).
12. Cookson BD, Talsania H, Naidoo J, Philips I : Strategies for typing and properties of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol* 5 : 702 (1986).
13. Cox RA, Conquest C, Mallaghan C, Marples RR : A major outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* caused by a new phage-type (EMRSA-16). *J Hosp Inf* 29: 87 (1985).
14. Çetin ET : "Pratik Mikrobiyoloji, 2. Baskı" kitabında, s. 406, Menteş Matbaası, İstanbul (1968).
15. Dacre J, Emmerson AM, Jenner EA : Gentamicin-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and containment of an outbreak. *J Hosp Inf* 7: 130 (1986).
16. Dajani AS, Wannamaker LW : In vitro and in vivo studies on a phage type 71 *Staphylococcal* bacteriocin. "Jeljaszewicz J, Hryniewicz (eds): Contributions

- Infections" kitabında s. 413, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, Basel (1973).
17. Eraksoy H : Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında Staphylococcus aureus'un identifikasyonu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 18: 122 (1988).
  18. Eraksoy H: Stafilokoklarda antibiyotik direnci. Ankem Derg 3 : 457 (1989).
  19. Erkmén O, Güngör S, Baki İ : Nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilen Staphylococcus aureus'ların faj gruplarına göre dağılışı ve faj tipleri. V. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı, s. 117, İstanbul (1995).
  20. Farmer III JJ : Conventional typing methods. J Hosp Infect 11 (Suppl A) : 309 (1988).
  21. Gillespie MT, May JW, Skurray RA : Antibiotic Susceptibilities and plasmid profiles of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus : A retrospective study. J Med Microbiol 17 : 295 (1984).
  22. Hartstein AI, Morthland VH, Eng S, Archer GL, Schoenknecht FD, Rashad AL : Restriction enzyme analysis of plasmid DNA and bacteriophage typing of paired Staphylococcus aureus blood culture isolates. J Clin Microbiol 27: 1874 (1989).
  23. İnanç D : "Dişhekimliliğinin Çeşitli Uzmanlık Alanlarında Canlılardan ve Cansız Objelerden İzole Edilen S.aureus Suşlarının Faj Tipleri ve Antibiyotiklere Hassasiyetleri" Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi (1982).
  24. Joklik WK, Willet HP, Amos DB, Wilfert CM : "Zinsser Microbiology, 20. Baskı" kitabında s. 906, Printice-Hall International, Inc., New Jersey (1992).

25. Khalifa KI, Heiba AA, Hancoc G: Nontypeable bacteriophage patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in a hospital outbreak. *J Clin Microbiol* 27 : 2249 (1989).
26. Kloos WE, Lambe DW: *Staphylococcus*. "Balows A, Hausler WJ, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds) : *Manual of Clinical Microbiology*, 5. Baskı" kitabında s. 222, American Society for Microbiology, Washington (1991).
27. Larsen HS, Mahon CR : *Staphylococcus*. "Mahon CR, Manuselis G (eds) : *Text Book of Diagnostic Microbiology*" kitabında s. 326, Saunders Company, London (1995).
28. Lundholm M, Bergendahl B : Heat treatment to increase phage typability of *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7 : 300 (1988).
29. Metin T, Dündar V, Akgül A, Selçuk S : Haydarpaşa Numune Hastanesi'nden burun taşıyıcılarından izole edilen oksasiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının epidemiyolojisinin antibiyotik tiplendirme yöntemiyle incelenmesi. *Ankem Derg* 6 : 20 (1992).
30. Mulligan ME, Kwo RYY, Citron DM, John JF, Smith PB : Immunoblots, antimicrobial resistance, and bacteriophage typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 26 : 2395 (1988).
31. Pelczar MJ, Chan ECS, Krieg NR : *Microbiology Concepts and Applications*, 1. baskı kitabında, s. 409, McGraw Hill, Inc., New York (1993).
32. Rosdahl VT, Laursen H, Bentzon MW, Kjaeldgaard P, Thomsen M : Colonization priority among *Staphylococcus aureus* strains - correlation with phage-type. *J Hosp Infect* 12 : 151 (1988).

33. Rosdahl VT, Rosendal K : Correlation of penicillinase production with phage type and susceptibility to antibiotic and heavy metals in *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 16: 391 (1983).
34. Schlichting C, Branger C, Fournier JM, Witte W, Boutonnier A, Wolz C, Goulet P, Doring G : Typing of *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis, zymotyping, capsular typing and phage typing : Resolution of clonal relationships. *J Clin Microbiol* 31 : 227 (1993).
35. Sompolinsky D, Samra Z, Karakawa WW, Vann WF, Schneerson R, Malik Z: Encapsulation and capsular types in isolates of *Staphylococcus aureus* from different sources and relationship to phage types. *J Clin Microbiol* 22 : 828 (1985).
36. Tenover FC, Arbeit R, Archer G, Biddle J, Byrne S, Georing R, Hancock G, Hebert GA, Hill B, Hollis R, Jarvis WR, Kreiswirth B, Eisner W, Maslow J, McDougal LK, Miller JM, Mulligan M, Pfaller MA: Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 32 : 407 (1994).
37. Töreci K, Gürler N, Çalangu S, Sarpel C, Eraksoy H, Özsüt H, Çetin ET: Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated in İstanbul. *Ankem Derg* 2 : 265 (1988).
38. Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özkan F, Tünger A, Tokbaş A : Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kökenlerinin antibiyotik direnci. *İnfek Derg* 9 : 7 (1995).
39. Vural T : "Muayene Maddelerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Bakteriyofajlarla Tip Tayini" Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi (1978).

40. Wilson GS, Atkinson JD : Typing of Staphylococci by the bacteriophage method. *Lancet* i : 6352 (1945).
41. Zierdt CH, Hosein IK, Shively R, Mac Lowry JD : Phage pattern-specific oxacillin-resistant and borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. Hospitals : Epidemiological significance. *J Clin Microbiol* 30 : 252 (1992).

