

DEĞİŞİK MATERYALLERDEN İZOLE EDİLEN PATOJEN STAFİLOKOKLARIN İNVİTRO OLARAK ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIK DURUMLARI

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Araş. Gör. Selahattin **ATILACA**

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No:	0045899
Tasnif No:	615.704/2
	ATM
	1987

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Kadri GÜL

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş	
Tasnif No.	

DIYARBAKIR — 1987

45899

T E Ő E K K Ü R

Yüksek Lisans tezimi hazırlarken büyük yardımlarını gördüğüm hocalarım Sayın Doç.Dr.Eralp ARIKAN, Doç.Dr.Ömer KETE`ye ve Danışman hocam Sayın Yrd.Doç.Dr.Kadri GÜL`e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca istatistikî çalışmalarında yardımcı olan Biyoloji Anabilim Dalında Dr.Yusuf ÇELİK`e samimi ilgisinden dolayı teşekkürü borç bilirim.

Arş.Gör.Selahattin ATMACA

İ Ç İ N D E K İ L E R

1- GİRİŞ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
3- MATERYAL VE METOD.....	8
4- BULGULAR.....	11
5- TARTIŞMA.....	19
6- SONUÇ.....	29
7- ÖZET.....	30
8- LİTERATÜRLER.....	31

G İ R İ Ő

Dünyanın çeşitli ülkelerinde ve ülkemizde, özellikle Hijyenik koŐuların yetersiz olduğu bölgelerde stafilokokların neden olduğu enfeksiyonlar oldukça sık görölmektedir. Bu enfeksiyonların sağaltımında geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu antibiyotiklerin duyarlılık testleri yapılmaksızın rast gele doz ve sürelerde kullanımları sonucu antibiyotiklere duyarlı suşların ortadan kalkmasına ve yeni dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu durum enfeksiyonların sağaltımını önemli ölçüde zorlaŐtarmaktadır.

Günümüzde bakteriyel hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin sayısı gittikçe artmakta ve tedavide en fazla etkili olacak antibiyotiğin seğimi ile karşı karŐıya kalınmaktadır. Mikroorganizmaların yeni çıkan antibiyotikler dahil tüm antibiyotiklere karşı zamanla oluŐturdukları enzimler ve yapılarında meydana gelen genetik deđiŐimler neticesinde bu maddelere karşı direnç kazandıkları invivo ve invitro araŐtırmalarla ortaya konulmuŐtur . (2,11,22).

Ülkemizde de Mikroorganizmaların direnç kazanma olayı baŐlı başına bir sorun oluŐturmaktadır. Bu direnç kazanma olayını; gerek klinisyen ve laboratuvar hekimlerinin, gerekse eczacıların yaptığı bazı yanlışlıkların yanı sıra, halkın sosyo-ekonomik durumu ve eğitim eksikliğiyle resmi sağlık kurumlarının bazı ihmal-

leri nedeniyle antibiyotiklerin bir kısım sorumsuz kimseler tarafından bilinçsiz olarak ve yeterli olmayan miktarlarda kullanılmasına bağlayan araştıracılar, haklı olarak antibiyotik duyarlılık testlerinin daima kullanılmasını önermektedirler (11,13).

Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testlerinin enfeksiyon etkeni ajan patojenlere ve özellikle stafilokok enfeksiyonlarında yapılmasının önemi büyüktür. Bu testlerin yapılması ile gereksiz ve etkisiz olabilecek antibiyotiklerin kullanılması önlenilmiş olunur.

Bu görüşün ışığı altında çalışmamızda değişik materyallerden izole edilen stafilokok suşlarının patojen olup olmadıkları ve antibiyotiklere karşı duyarlılık durumlarının saptanması amaç edinilmiştir.

Materyal ve metod bölümüne geçmeden önce elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde yararlı olacağı kanısı ile stafilokoklar hakkında kısa bilgi verilmesi uygun görülmüştür.

GENEL BİLGİLER

Dünyanın birçok yerinde ve ülkemizde özellikle hijyen koşullarının sağlanamaması ve alt yapı yetersizliği sonucu enfeksiyon hastalıklarının önemi halen güncelliğini korumaktadır. Bireylerin gereksiz ve gelişmiş güzel antibiyotik kullanması sonucunda ortamda dirençli suşların sayısı gün geçtikçe artmakta ve ortama yeni yeni dirençli suşlar çıkmaktadır. Bu durum sonucu enfeksiyon hastalıklarının sağaltımında sorun olmaktadır.

Doğada oldukça yaygın bulunan stafilokoklar çeşitli hastalık tablolarının etkeni olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Stafilokok enfeksiyonlarının günümüz için en önemli yönü etkili antibiyotiklere karşı büyük bir hızla direnç kazanmaları ve buna bağlı olarak stafilokok enfeksiyonlarına eskiye oranla daha sık karşılaşılmalarıdır (4).

Derinin normal florasında bulunan stafilokoklar kıl folikülleri yolu ile yada herhangi bir travma sonucu deri içerisine girecek olursa lokalize fronkül ve apselere neden olurlar. Ayrıca mukozaya yolu ile giren etkenler tonsillit, farinjit, peritonsiller apse gibi lokalize ve yaygın hastalıklara neden olabilirler.

Stafilokoklar organizmaya girdikleri yerde lokal olarak veya spürasyon oluşturmak suretiyle enfeksiyon yapabildikleri gibi dokular arasına ve kana yayılarak değişik klinik tablolara ne-

den olabilmektedirler. Bunun sonucu olarak osteomyelit, prostatik, besin zehirlenmesi v.s.gibi tablolar oluşturabilirler.

Stafilokoklar ilk defa 1880 de Pasteur tarafından bulunmuş ve üretilmiştir. İlk stafilokok deyimi de 1881 de Ogston tarafından kullanılmıştır. Bu deyim eski Yunanca da üzüm salkımı anlamına gelmekte olup bu bakterilerin üremeleri esnasında birbirinden ayrılmayarak üzüm salkımına benzer kümecikler yapmalarından dolayı kullanılmıştır.

Stafilokoklar Gram (+) olup, sporsuz, hareketsiz bakterilerdir. Optimal 37°C de PH 7,4 de ürerler. Uygun ortamlarda 10-45°C de üreyebilmeleri, gıda zehirlenmeleri yönünden önem taşır. Katı besin yerlerinde, yuvarlak, kenarları düzgün parlak yüzeyli koloniler yaparlar. Oksijenli ortamda üreme gösterirlerse de, mikroaerofil ortamda hatta oksijensiz ortamda da üreyebilirler. İçinde % 9-10 oranında NaCl bulunan besin yerlerinde bile üremelerini sürdürürler. Bu durum identifikasyonda kolaylık sağlamaktadır (14,37).

Stafilokoklar ayrıca kesin olmamakla birlikte içerdikleri polisakkarit yapısına göre Typ A ve Typ B olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır (23).

Stafilokokların esas tiplendirilmeleri fajlar aracılığı ile yapılmaktadır. Epidemiyolojik açıdan faj tiplendirilmesinin önemi büyüktür. Faj tiplendirilmesi ile yapılan çalışmalar, hastahanelerde zaman zaman ortaya çıkan salgınların aynı tipte ve çalışan personelin nazofarinkslerinde bulunan stafilokoklar tarafından oluşturulduğunu ortaya koymuştur. Bu salgınlarda genellikle 80 ve 81 faj tipindeki stafilokoklar elde edilmiştir (35).

Enfeksiyon hastalıklarının seyri esnasında bazı antibiyo-

tikler etkisiz hale gelmektedir. Bunun başlıca nedeni mikroorganizmaların kullanılan antibiyotiklerin bakterisid ve bakteriyostatik etkilerine karşı kazandığı dirençtir. Hastane enfeksiyonları genellikle peniciline dirençli kökenler tarafından meydana getirildiği için bu enfeksiyonların sağaltımında penicilin etkisiz kalmaktadır (26).

Stafilokoklar penicilline ve türevlerine karşı bu antibiyotik parçalayan B-lactamase enzimini salgırlar. Bu enzimler plazmidler tarafından oluşturulan ve yönetilen bir ekzoenzim olup stafilokoklar tarafından ortama salınırlar, penicillinin B-lactam halkasına etki ederek parçalanmasına ve bu antibiyotik karşı dirençli hale gelmesine neden olurlar. Her yeni çıkan antibiyotik başlangıçta stafilokoklara etkili olduğu halde zamanla bu bakteriler bu yeni antibiyotiklere karşı da direnç kazanırlar (21).

Yukarıda değindiğimiz gibi penicillinaz enziminin oluşumu ekstrakromozomal genetik bir elaman olan plazmid kontrolünde olup, bakteriden bakteriye aktarılması transdüksiyon yolu ile, yani bakteriyofaj aracılığı ile olur. Böylece dirençli stafilokoklardan duyarlı stafilokoklara direnç geni aktarılır. Bu yoldan dirençli bakterilerin sayısı ortamda artar. Bir mikroorganizmanın herhangi bir antibiyotik karşı dirençli olabilmesi için o mikroorganizmada bu dirençten sorumlu genlerin bulunması şarttır. Bilinen başlıca stafilokok plazmidlerini şöyle sıralıyabiliriz; Penicillinaz plazmidleri, Tetracyclin plazmidleri, Kanamycin plazmidleri gibi plazmidlerdir (11,12,17).

Son çalışmalara göre stafilokok genusu içinde üç tür stafilokok yer almaktadır. S.aureus adı altında alınan tür, özellikle

koagülaz pozitif, manitole etkili alfatoksin yapan, insan ve diğer sıcak kanlı hayvanlarda geniş çapta pyojen ve besin zehirlenmesi niteliğinde enfeksiyonları oluşturan türdür. S. epidermitis ise koagülaz negatif, manitole etki etmeyen, insan ve diğer canlılarda deri ve mukoza florasında bulunan türdür. Bazen patojenite kazanarak lokal apselere neden olabilmektedirler. Üçüncü tür olan S. saprofitikus ise patojen olmayan yani koagülaz oluşturmeyen, manitole etki etmeyen alfatoksin yapmayan türdür.

Buna göre koagülaz oluşturma, alfatoksin yapma ve hemoliz oluşturma stafilokokların patojenitelerinin tespitinde başlıca kriterlerdir (2,11).

Stafilokokların patojenitelerine etkili olan çeşitli maddeler şunlardır:

a) Ekzotoksin: Deride nekroz yapan, yapısında çeşitli hemorizinler bulunan termolabil bir maddedir. Formol karşısında toxoid hale dönüşürler.

b) Lökosidin: Stafilokoklar tarafında salgılanan bu madde lökositleri öldürür. Stafilokoklarda üç tip lökosidin vardır. Birincisi lökositleri kümelenendirir ve bunları eritmeden öldürür. İkinci tip özellikle insan ve tavşan alyuvarlarına etkindir. Üçüncü tip ise lökolizim diye adlandırılır ve koyununki hariç her türlü heterofili eritir.

c) Koagülaz: Koagülaz zayıf bir antijen olup, bu enzimin etkisiyle oluşan fibrin ağı bakteriyi fagositozdan ve insan serumunun mikrop öldürücü etkisinden korur.

d) Hyalürinidaz: Antijen özelliğinde bir maddedir. Bağ dokusunun yapısında bulunan hyalürinik asidin depolimerizasyonu so -

nucu stafilokokların doku içerisine yayılmasını sağlar.

e) Enterotoksin: Eksotoksinlere oranla ısıya daha dayanıklıdırlar, suda erime özelliğini gösterirler. Bu maddeyi içeren besinlerin yenmesi gastroentestinal bulgularla seyreden zehirlenme tablolarına neden olmaktadır.

f) Penicillinas: Penicillin ve türevlerindeki B-lactam halkasını parçalayan ve stafilokokların antibiyotiklere karşı direnç kazanmasını sağlayan enzimdir (27,35).

MATERYAL VE METOD

1- İncelenen örnekler: 1986 Ocak ayı ile 1986 Temmuz ayları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gelen toplam 2131 değişik materyal (PÜ, İdrar, Boğaz, Kan v.s.) üzerinde çalışıldı. İzole edilen stafilokoklara patojenite testleri yapılarak, antibiyotiklere karşı duyarlılıkları tespit edildi.

2- Kültürel yöntemler: Usulüne uygun olarak alınan ve laboratuvarımıza gönderilen materyaller önce tek koloni düğümek şeklinde insan kanı kullanılan kanlı besi yerine ekimleri yapıldı. Daha sonra ekilen besi yerleri 37°C de 18-24 saat inkübe edildi. Bu süre sonunda yapılan kültürler değerlendirilerek stafilokok kolonileri olarak düşünülen kolonilerden ilk etapta Gram boyaması yapıldı. Gram boyamada Gram (+) ve üzüm salkımı şeklindeki görünüm, kanlı besi yerindeki özellikler (Koloni özelliği, hemoliz durumu) göz önünde bulundurularak stafilokok kolonisi olarak düşünülen kolonilerden saklama besi yerine steril koşullarda pasajlar yapıldı. Bu şekilde 290 stafilokok suşu izole edildi. İzole edilen bu suşların patojen olup, olmadıklarını belirlemek amacıyla patojenite testleri yapıldı (2,15,26,35).

Patojenite testleri olarak;

- Kanlı besi yerinde hemoliz yapıp yapmadıkları
- 18-24 saat bir sürede ve oda ısısında pigment oluştu-

rup oluşturmadıkları,

- Mannit şekerine etki edip etmedikleri ve
- Koagülaz testinin olumlu olup olmadığına bakıldı.

Bu testler sonucunda patojen ve apatojen suşlar ayırt edilerek, invitro antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı.

3- Antibiyotik duyarlılık testi:

Antibiyotik duyarlılık testi olarak günlük rutin hizmetinde pratik olması, kolay yapılması, ucuz olması ve güvenilir sonuç vermesi nedeniyle disk difüzyon yöntemini kullandık (2,11,12,16).

Antibiyotik solusyonları hazırlanırken her diskin emilebileceği öz madde miktarı Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen miktarlar oranında uygulandı (11,37).

<u>ANTİBİYOTİK</u>	<u>DİSKLERDEKİ MİKTARI</u>
Penicillin	10 mcgr
Ampicillin	10 mcgr
Cephazol	30 mcgr
Tobramycin	30 mcgr
Rifamycin	30 mcgr
Gentamycin	10 mcgr
Lincomycin	10 mcgr
Streptomycin	30 mcgr
Chloramphenicol	30 mcgr
Cefaparozone	75 mcgr
Cefotaxime	75 mcgr
Amikasin	30 mcgr
Tetracyclin	30 mcgr
Kanamycin	30 mcgr

Duyarlılık testi şöyle uygulandı:

İzole edilen stafilokok suşlarının 18 saatlik buyyon kültürü 1/10 oranında sulandırılarak, steril koşullarda agar agar besiyeri yüzeyine yayıldı. Bu yayma işlemi besiyerinin tüm yüzeyini kaplıyacak şekilde yapıldı. Fazlası steril pipetlerle besiyerinin yüzeyinden alındı. Daha sonra yüzeyine buyyon kültürü yayılmış olan plaklar 30 dk. kadar bu şekilde etüvde bekletildi. Duyarlılık testi için değişik konsantrasyonlarda etkin madde ihtiva eden antibiyotik diskleri belli bir doğrultuda ve uygun aralıklarla besiyeri yüzeyine yerleştirildi. Yüzeylerine antibiyotik diskleri yerleştirilmiş olan bu plaklar etüve kaldırılarak burada 18-24 saat inkübe edildi. Bu süre sonunda disklerin etrafında inhibisyon zonu oluşup oluşulmadığına bakıldı. Daha sonra zonların milimetrik ölçüleri yapılarak Kirby-Bauer tarafından bildirilen inhibisyon zonu çaplarına göre suşların duyarlılık oranları tespit edildi.

B U L G U L A R

Çeşitli materyallerden izole edilen 290 suşun patojen olup, olmadıkları ve invitro duyarlılık testleri yapıldı. İzole edilen suşların 146'sı idrardan, 25'i PÜ'den, 42'si meni'den, 23'ü boğaz'dan, 20'si exprimat, 17'si kulaktan, 3'ü kan'dan, 14'ü vajen örneklerinden izole edildi.

Bu suşların materyallere göre dağılımı tablo-1'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi stafilokok suşları en çok idrardan izole edilmiş olup, sırayla meni, PÜ, boğaz, exprimat, kulak ve vajen materyalleri gelmektedir.

Çalışmamızda stafilokok suşlarına uyguladığımız invitro duyarlılık testinde alınan sonuçlar tablo-2'de gösterilmiştir. Buna göre stafilokok suşlarına en etkili antibiyotikler sırayla, Amikasin (% 93.1), Tobramycin (%88.7), Rifamycin (% 79.1), Gentamicin (% 77.8), Chloramphenicol (% 75.7), Kanamycin (%73.7), Cephazol (% 70.6), Tetracyclin (% 70.3), Cefaparozone (% 68.6), Cefotaxime (% 66.2), Streptomycin (% 64.8), Lincomycin (% 38.5), Penicillin (% 29), ve Ampicillin (% 20.1) olarak belirlendi.

Stafilokok suşlarına en etkisiz antibiyotiğin Penicillin ve Ampicillin olduğu gözlemlendi.

İzole edilen 290 stafilokok suşundan 178'i patojenite testlerinde olumlu sonuç vermiş olup, diğer 112 suşun apatojen ol-

duğu tespit edilmiştir. İzole edilen 178 patojen stafilokok suşunun antibiyotiklere karşı duyarlılık durumları ise tablo-5`de belirtilmiştir.

Patojen stafilokoklarda antibiyotiklerin etkinlikleri sırayla Amikasin (% 91.6), Tobramycin (% 86.1), Rifamycin (%70), Gentamicin (%68.8), Chloraphenicol (% 68.3), Cephazol (% 67.2), Tetracyclin (% 65.5), Cefotaxime (% 64.4), Kanamycin (% 62.2), Cefaparazone (% 62.2), Streptomycin (% 51.1), Lincomycin (% 15), Penicillin (%9.4), Ampicillin (% 8.3) olarak tespit edildi.

Ayrıca izole edilen patojen stafilokok suşlarının antibiyotiklere karşı etkinlik durumları grafiksel olarak tablo-3 ve tablo-4`de verilmiştir.

Apatojen suşlarda ise genelde tüm antibiyotiklerin etkili olduğu en fazla dirençliliğin Penicillin ve Ampicilline karşı geliştiği saptandı.

Ayrıca duyarlılık testinde kullandığımız antibiyotiklerin ikişerli karşılaştırmaları "Student`s t testi" ile kontrol edildi (Table66). Buna göre Amikasin-Penicillin, Cefotaxime-Ampicillin, Cefaparazone-Lincomycin`nin ikişerli` karşılaştırmalarında Amikasinin Penicillin`den, Cefotaxime`nin Ampicillinden Cefoparazone`nin Lincomycin`den önemli düzeyde farklılık gösterdiği kanıtlandı. ($P < 0.001$).

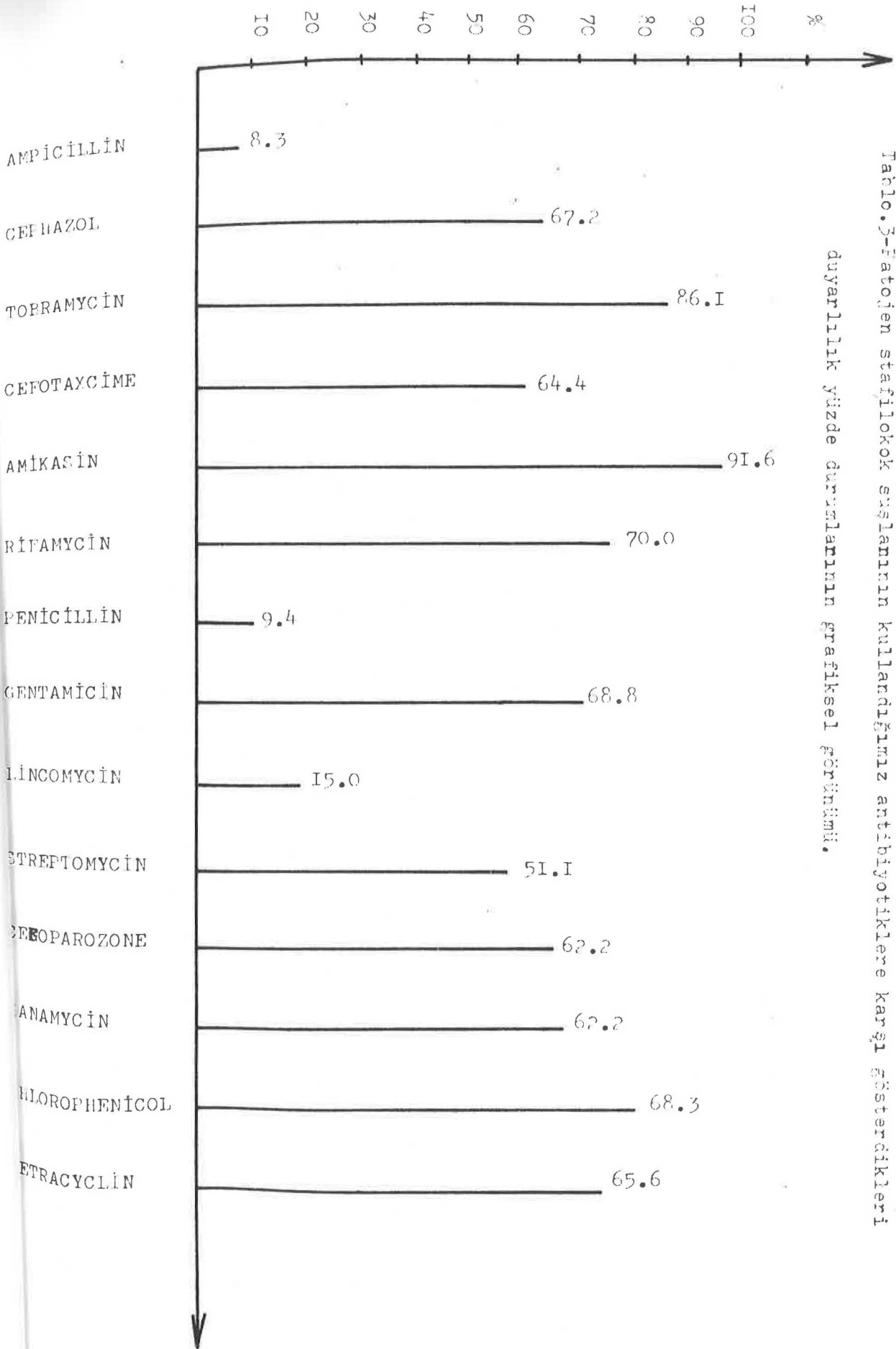
Bakteri	İdrar	Pü	Meni	Boğaz	Expri- mat	Kulak	Vağen	Kan	Genel TOPLAM
Patojen suşlar	89	23	21	10	11	12	11	1	178
Apatojen suşlar	57	2	21	13	9	5	3	2	112
TOPLAM	146	25	42	23	20	17	14	3	290

Tablo.I-İzole edilen stafilokok suşlarının materyallere göre dağılımı.

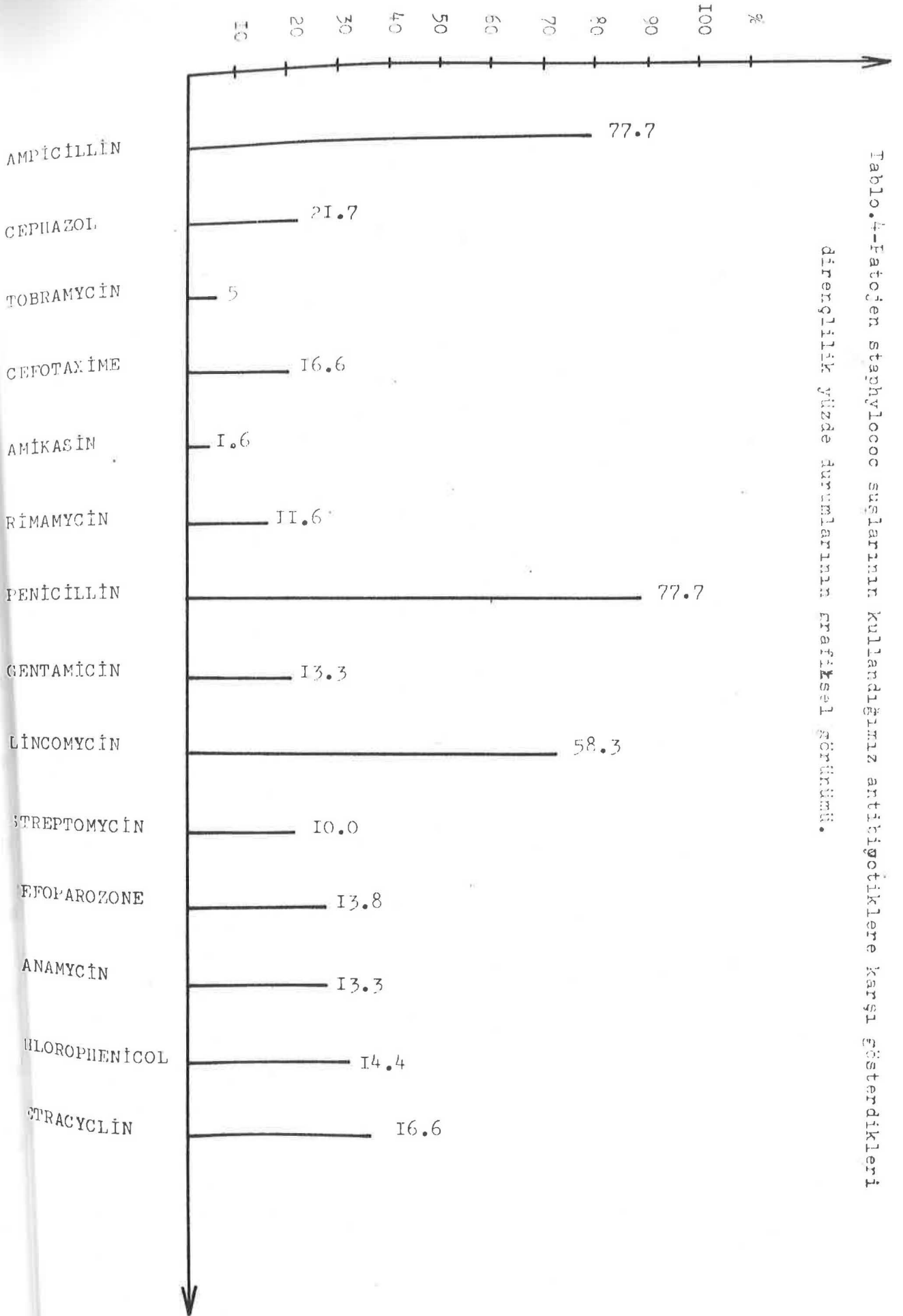
Tablo.2-İzole edilen 290 stafilokok suşunun antibiyotiklere karşı invitro duyarlılık durumları.

ANTİBİYOTİKLER	Hassas	%	Az Hassas	%	Birenc	%	TOPLAM
Ampicillin	58	20.1	59	20.4	173	59.3	290
Cephalozol	206	70.6	31	10.9	53	18.4	"
Tobramycin	259	88.7	20	7.1	11	4.0	"
Cefotaxim	193	66.2	65	25.5	32	11.2	"
Amikasin	272	93.1	13	4.7	4	1.7	"
Rimaycin	231	79.1	37	12.9	22	7.8	"
Penicillin	84	29.0	84	29.0	122	41.9	"
Gentamicin	227	77.8	36	12.6	27	9.5	"
Lincomycin	112	38.5	61	21.1	117	40.2	"
Streptomycin	189	73.7	48	16.7	27	9.5	"
Cefeparozone	200	68.6	54	18.7	36	12.6	"
Kanamycin	215	73.7	48	16.7	27	9.5	"
Chloramphenicol	221	75.7	38	11.3	31	10.9	"
Tetracyclin	205	70.3	43	15.0	42	14.6	"

Tablo.3-Flatojen stafilokok suşlarının kullandığımız antibiyotiklere karşı gösterdikleri duyarlılık yüzde durumlarının grafiksel görünümü.



Tablo 4-Fatojen staphylococ suşlarının kullandığımız antibiyotiklere karşı gösterdikleri dirençlilik yüzde durumlarının grafiksel görünümü.



Tablo.5-178 patojen stafilokok suşunun antibiyotiklere karşı invitro duyarlılık durumları.

ANTİBİYOTİKLER	Hassas	%	Az	%	Direnç	%	TOPLAM
Ampicillin	15	8.3	23	13.8	140	77.7	178
Cephazol	121	67.2	18	11.1	39	21.7	"
Tobramycin	155	86.1	14	8.8	9	5	"
Cefotaxime	116	64.4	32	18.8	30	16.6	"
Amikasin	165	91.6	9	6.1	3	1.6	"
Rifamycin	126	70.0	31	18.3	21	11.6	"
Penicillin	17	9.4	21	12.7	140	77.7	"
Gentamicin	124	68.8	30	17.7	24	13.3	"
Lincomycin	27	15	46	26.6	105	58.3	"
Streptomycin	92	51.1	68	38.8	18	10	"
Kanamycin	112	62.2	41	23.8	25	13.8	"
Cephoparozone	112	62.2	42	24.4	24	13.3	"
Chlorophenicol	122	68.3	29	17.2	26	14.4	"
Tetracyclin	118	65.5	30	17.7	30	16.6	"

Tablo.6-Antibiyotiklerin ikişerli karşılaştırma sonuçları.

Antibiyotikler	$P_1 - P_2$	t	P
Amikasin-Penicillin	0.71-0.15	9.201 *	$P < 0.001$
Cefotaxime-Ampicillin	0.60-0.04	9.513 *	$P < 0.001$
Cefoparozone-Lincomycin	0.63-0.20	5.009 *	$P < 0.001$
Streptomycin-Kanamycin	0.35-0.28	1.230 **	$P > 0.05$
Penicillin-Ampicillin	0.14-0.04	2.682 *	$P < 0.01$

* $H_1: P_1 - P_2 > 0$ Hipotezine göre test edildi.

** $H_2: P_1 - P_2 \neq 0$ " " " " .

Yukardaki tabloda direnç durumuna göre araştırdığımız anti-biyotiklerin, duyarlılık oranları 'Student t testi' ile kontrol edildi. Ak-Pen, Amp-Cfx, Cfp-Linco'nun ikişerli karşılaştırmalarında Ak'nın Pen'den, Cfx'in Amp'den, Cfp'nin Linco'dan, istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık gösterdiği kanıtlandı. ($P < 0.001$).

T A R T I Ő M A

Stafilokoklar bir yandan çeşitli hastalandırıcı özellikteki maddeler aracılığı ile diğer yandan da ilişkide oldukları konak organizmasının biyolojik durumuna bağlı olarak birçok klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ve bunun yanı sıra mikroorganizmalarda, kullanılan antibiyotiklere karşı dirençlilik durumunun ortaya çıkışı-sözünün önemini artırmıştır. Bu nedenle yaptığımız çalışmanın başlıca hedefi patojen stafilokokların antibiyotiklere dirençliliğindeki değişiklikleri kendi çapımızda gözden geçirmektir.

Çeşitli bakterilerdeki antibiyotik dirençlilik genlerinin çoğu plazmidler tarafından taşınır. Bunlar bakteriden bakteriye kolayca aktarılabilceğinden antibiyotiklere karşı dirençli bakteri topluluğunda yayılma görülebilir. Aynı şekilde ortamdaki duyarlı bakterilerin antibiyotiklerin etkisiyle ortamdaki kalkması yalnız dirençli suşlardan oluşmuş bakteri topluluklarının oluşmasına neden olur.

Patojen stafilokok enfeksiyonlarının, Penicillin, Ampicillin ve diğer sentetik penicillinlerle tedavisinde başarısızlık nedenlerinden biri ve en önemlisi stafilokokların penicillinaz enzimi ile penicillin grubu antibiyotiklerdeki B-lactam halkasını hidrolize ederek antibiyotiği inaktif duruma düşürmesidir. Oysa genellikle patojen stafilokokların etken olduğu hastalıklarda

penicillinaz enzimi düşünülmeden penicillin grubu antibiyotikler bilinçsiz bir şekilde kullanılmakta, böylece antibiyotiklere karşı dirençli suş sayısında artma ve gereksiz yere antibiyotik kullanımları olmaktadır.

Penicillinaz enzimine dayanıksız penicillin grubu antibiyotiklerin gereksiz kullanımları, penicillinaz aktivitesinin tespiti ile önlenabilir. Veya bu testi yapma olanağı yoksa methicillin, oxacillin gibi penicillinaz enziminden etkilenmeyen penicillin grubu antibiyotiklerin kullanılması gerekir.

Dış ülkelerde ve ülkemizde, stafilokoklar üzerinde yapılan çalışmalarda bu etkenlerin penicillin grubu ve diğer antibiyotiklere karşı önemli ölçüde dirençlik gösterdiği görülmektedir. Özellikle 1941 yılında penicillinin tedavide kullanılmasında kısa bir süre sonra 1946 yılında Avusturya'da Nort, 1947 yılında İngiltere'de Barber, yaptıkları çalışmalarda ilk defa patojen stafilokok türlerinde dirençlilik olayını belirtmişlerdir (8,25).

Barber, 1948 yılında yaptığı bir çalışmada hastanede izole ettiği patojen stafilokok suşlarının % 50'sini penicilline karşı dirençli bulmuştur (9).

1944 yılında streptomycin'in bulunmasından sonra, 1946 yılında Wolinsky, 1948 yılında Demerec, yaptıkları çalışmalarda hem invitro ve hem de tedavi süresince patojen stafilokokların streptomycine karşı hızla direnç kazandıklarını ortaya çıkarmışlardır. (18,36,38).

1950 yılına doğru Tetracyclin grubu antibiyotikler kullanıma girdiğinde hemen hemen izole edilen bütün türlerin bu antibiyotiğe karşı duyarlılıkları görülmüştür. Tetracyclinler 1950'li

yıllarda hastanelerde penicilline dirençli patojen stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde artan ölçüde kullanılmıştır. Ve bunun sonucu olarakta ilk Tetracyclin kullanımından bir süre sonra Tetracyclinlere karşı dirençli patojen stafilokok türleri görülmeye başlanmıştır (19).

1950'li yılların ortalarına doğru Chloramphenicol, Penicillin ve Tetracyclinlere dirençli patojen stafilokokların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanıma girmiştir. Fakat A.B.D.'de 1960 yılında Koch, adlı araştırmacı tarafından yayınlanan bir raporda patojen stafilokokların Penicillin ve diğer antibiyotikler gibi Chloramphenicol'e karşı direnç kazandığını ve bu dirençlilik oranının 1953 yılında % 2 iken bu oranın 1958 yılında % 34'e yükseldiğini yayınlamıştır (24).

1960 yılları başlarından itibaren izole edilen patojen stafilokok suşlarındaki çoklu antibiyotik dirençliliği tüm Dünya'da bilinen en yüksek düzeye çıkmıştır. A.B.D.'de Seattle Üniversitesinde yapılan bir çalışmada izole edilen türlerin % 40'dan fazlası dört ve daha fazla antibiyotiğe karşı dirençli olduğu görülmüştür (10).

Yine bu yıllarda aynı hastanede yapılan bir çalışmada izole edilen patojen suşların % 80'ni Penicilline, % 60'ı Tetracycline, % 43'ünü Eritromycine ve % 28'ini Chloramphenicola karşı dirençli bulunmuştur (33). Bu araştırma sonucunda ortaya çıkan % 80'ne yakın Penicilline direnç oranı, aynı yıllarda ülkemizde Çetin, ve arkadaşlarının bulduğu % 78.6 oranına, 1962'de Ang'in bulduğu % 77.8 oranına ve Onul'un bulduğu % 82'lik orana paralel göstermektedir (7,13,26).

Antibiyotiklere dirençli patojen stafilokokların yol açtığı enfeksiyonların tedavisindeki çarpıcı ve devamlı gelişme Penicillinaza karşı Methicillin'in bulunmasına yol açmıştır. 1961'de İngiltere'de yapılan bir çalışmada 5000 patojen stafilokok suşu içinde sadece birinin doğal oluşumla Methicilline direnç gösterdiği görülmüştür (20). Fakat yine İngiltere'de Methicillin'in ağırlı kullanımından dolayı, birkaç yıl sonra patojen stafilokokların % 1'nin Methicilline direnç gösterdiği yapılan bir çalışma sonucu ortaya çıkmıştır (29).

1960'ların ikinci yarısından itibaren bazı Avrupa ülkeleri çoğalan Methicillin dirençliliğini bildirmişlerdir (33).

Danimarka'da bir hastanede izole edilen patojen stafilokokların yaklaşık % 46'sı Methicilline dirençli bulunmuştur (28). İsviçre'de yayınlanan raporlarda ise 1965 yılında patojen stafilokok türlerinde Methicillin dirençliliği % 9.7 iken bu oranın 1966'da % 17.3'e çıktığı kaydedilmiştir (29,33).

Patojen stafilokokların antibiyotik dirençlilik durumlarında 1960'lı yılların son dönemlerine doğru ilginç gelişmeler görülmüştür. Böyleki; Londra hastanelerinde patojen stafilokok enfeksiyonlu hastalardan izole edilen ve Penicillinle birlikte en az bir antibiyotik'e karşı direnç gösteren türlerin oranı 1961 yılında % 51 oranında bulunmuşken, bu oranın 1969 yılında % 40'a düştüğü görülmüştür (28,32). Bununla birlikte 1969 yılında Penicillin dirençliliğindeki % 80'lik oranda hiçbir gerileme görülmemiştir. Aynı süre boyunca hastane stafilokoklarındaki birleşik Penicillin ve Tetracyclin dirençliliği 1961'de % 50 oranında iken, bu oranın 1969'da % 35'e düştüğü Streptomycindeki % 35'lik direnç oranının

% 25 oranına düştüğü, Chloramphenicol dirençliliğinde de bir azalma gözlemleniyorsa Eritromycin dirençliliğinde bir azalma olmadı. Londra'da bulunan St. Thomas Hastanesinde yapılan çalışmalar sonucu rapor edilmiştir (31).

Londra'da bulunan St. Thomas Hastanesinin çoklu antibiyotik dirençliliğindeki gerilemeyi açıklayan raporu A.B.D.'deki Washington Üniversitesi Hastanesi yaptığı çalışmalar sonucu bu durumu desteklemiş ve en az dört antibiyotiğe dirençlilik oranını 1959'daki % 40 dolaylarındaki oranın % 15 civarına düştüğünü açıklamışlardır (24,30).

1970 yılından sonraki dönemlerde patojen stafilokokların çoklu antibiyotik dirençliliğindeki oranını birmannca geçtiği ülkemizde ve birçok dış ülkede yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır. Örneğin, 1979'da Londra'da Meers adlı araştırmacı tarafından kon kültürlerinden elde edilen patojen Stafilokokların çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları tespit edilmiştir (33). Bu çalışma sonucunda tüm türlerin Penicilline karşı dirençli çıktığı ve en etkili antibiyotikinde Vankomycin olduğu ortaya çıkmıştır. Mine bu suşların %60'ı Tetracycline ve % 90'nına yakını Amikasinine karşı duyarlı bulunmuşlardır. Meers'in araştırması sonucu ortaya çıkan Amikasinin duyarlılık yüzdesi sonucu, bu antibiyotikinde Vankomycinden sonra patojen stafilokoklara karşı en etkili antibiyotik olduğu kabul edilmiş ve bizim bulduğumuz Amikasin duyarlılık oranı ile paralellik göstermiştir. Aynı şekilde Meers'in bulduğu %60 Tetracyclin duyarlılık oranını biz çalışmamızda % 65.5 olarak bulduk.

1980 yılında Price ve arkadaşları tarafından yapılan bir

çalışmada Methicillin ve Gentamicin'e dirençli stafilokokların saltımına yönelik araştırmalarında aynen Meers'in çalışması gibi izole edilen tüm türlerin Vankomycin'e karşı duyarlı oldukları ve bu antibiyotik'in patojen stafilokok enfeksiyonlu hastalar tarafından standart bir tedavi amacı ile kullanılabileceğini açıklamışlardır (36). Aynı şekilde Yourosky ve arkadaşları da kendi çalışmalarında Vankomycini patojen stafilokoklara karşı en etkili antibiyotik olduğunu açıklamışlardır (39).

New-York şehir hastanesinde 1978 yılında Wilson ve arkadaşları tarafından izole edilen patojen stafilokokların Ampicillin, Streptomycin, Eritromycin, Chloramphenicol ve Netilmicine karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları incelenmiştir (32). İzole edilen 183 suşun 124'ü Tetracycline dirençli, 59'u ise duyarlı bulunmuştur. Tetracycline karşı dirençli bulunan 124 suşun, 80'ni Amikasine (% 64), 76'sı Netilmicine (% 61), 119'u Eritromycine (% 87), 77'si Chloramphenicola (% 62), ve 86'sı Streptomycine (% 69), karşıda direnç göstermişlerdir. Tetracycline duyarlı 59 suşun ise, 8'i Amikasine (% 13), 9'u Netilmicine (% 15), 19'u Eritromycine (% 32), 3'ü Chloramphenicole (% 0.5) ve 3'ü Streptomycine (% 0.5) dirençli çıkmışlardır. Araştırmacı çalışmasının sonucu olarakta, Tetracycline dirençli türlerin önemli bir kısmının anti-stafilokoksal antibiyotiklere karşı direnç gösterdiğini söylemiştir.

1980 yılında Gordon adlı araştırmacı genelde kan kültürlerinden izole ettiği koagülaz - negatif, mannitolu fermente etmeyen 125 stafilokok suşu üzerinde Kirby-Bauer yöntemi ile antibiyotiklere karşı dirençlilik durumlarını incelemiştir. Bu inceleme sonunda türlerin % 70'ini Tetracycline, % 43'ünü Gentamicine ve

% 69 oranında Chlormphenicola karşı direnç gösterdiklerini bulmuştur (36). Ang`da ülkemizde buna benzer bir çalışma yapmış, koagülaz negatif olarak izole ettiği stafilokok suşlarını çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık durumlarını incelemiş ve bu suşların % 66.3`ünü Penicilline, % 53.1`ni Ampicilline,% 25`ni Eritromycine, % 40.9`unu Linkomycine ve % 50.9`nuda Tetracycline karşı dirençlilik gösterdiklerini saptamıştır (6).

Ülkemizin değişik yörelerindeki stafilokoklar üzerinde yapılan çalışmalarda da bu etkenlerin Penicillin grubu ve diğer antibiyotiklere karşı önemli ölçüde dirençlilik gösterdiği görülmüştür. 1960 yılında Çetin, ve arkadaşlarına 405 patojen stafilokok suşunun çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını araştırarak, bu suşların % 78.6`sını Penicilline, % 26.5`nin Chloramphenicol, % 27.4`ünü Streptomycine, % 11.9`unu Tetracyclin grubuna dirençli bulunmasına rağmen söz konusu 405 suşun hemen hepsinin Neomycin, Novobycin ve Eritromycine duyarlı olduğunu bildirmiştir (13). Ang`ın 1962`de yaptığı çalışmada, disk yöntemi ile yapılan duyarlılık deneylerinde 112 patojen suşun 95`inin (%77.8) PenicillinG ve PenicillinV`ye dirençli olduğunu bildirmiştir (7). Sevik ve arkadaşlarının aynı yıl yaptıkları bir çalışmada 395 patojen stafilokok suşundan % 10`unun Eritromycine dirençli olduğunu göstermişlerdir. Onul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada patojen stafilokokların % 4.1`i oranında Eritromycine dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacı yaptığı diğer bir çalışmada patojen stafilokokların % 82`sinin Penicilline, % 36.1`nin Streptomycine ve % 25`nin Eritromycine dirençli olduğunu tespit etmiştir (27). Çetin ve arkadaşları benzer bir çalışmada patojen stafilo-

kok suşlarının % 81.7`sinin Penicilline,% 42.1`nin Streptomycine, % 26.5`nin Chloramphenicole dirençli olduğunu bildirmişlerdir.(13). 1966`da Akman, yaptığı bir araştırmada 910 patojen suşun beş antibiyotiğe karşı dirençlik durumlarını incelemiş ve sonuçların karşılaştırılmalarını yapmıştır. Buna göre bu beş antibiyotiğe karşı dirençli suş oranı % 20-47 arasında artmış olup,izole edilen suşların % 86.3`nün Penicilline,% 68.6`sının Streptomycine,%66.3`nün Chloromphenicole,% 57.6`sının Tetracycline ve % 46`sının Eritromycine dirençli olduklarını bildirmiştir. 1961-62 yıllarında suşların ancak % 13.8`i bu antibiyotiklerin hepsine birden dirençli iken,1965-66 yıllarında suşların dirençlilik oranınının %28.6`ya yükseldiğini belirtmiştir (1). Aynı araştırmacı 1967`de 300 patojen stafilokok suşu üzerinde antibiyotik duyarlılığını incelemiş, 20`sinin (% 6.6) kullanılan antibiyotiklere dirençli çıktığını ve 24`nün(% 8) hepsine birden duyarlı olduğunu bildirmiştir (3). Yazıcıoğlu ve arkadaşları 1981`de yaptıkları bir çalışmada Gentamycini stafilokoklara karşı en etkili antibiyotik olarak bildirmişlerdir.Suşların bu antibiyotiğe direnç oranını % 26 olarak vurgulamışlardır (40).Aktaş ve arkadaşları 89 patojen,28 apatojen stafilokok suşları üzerinde yaptıkları bir çalışmada patojen suşların % 89`unu Penicilline dirençli bulurken,apatojen suşlardaki dirençlilik oranını ise % 41 olarak belirtmişlerdir (5). Çerikçioğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Ampicilline %84, Penicilline % 84, Streptomycine % 28, Tetracycline %56 ve Gentamycine karşı % 4 oranında dirençlilik bulmuşlardır (17).Çerikçioğlu`nun yaptığı bu çalışmada Gentamycini kullandığı antibiyotikler içerisinde patojen stafilokoklara karşı en etkili antibiyotik

olarak bulurken, biz yaptığımız çalışmada patojen stafilokokların Gentamicine dirençlilik oranını % 13.3 olarak bulduk.

Biz çalışmamızda en etkili antibiyotik olarak Amikasini bulurken, patojen stafilokoklara karşı en duyarsız antibiyotikler olarakta Penicillin ve Ampicillin olduğunu gözledik.

Yaptığımız çalışma sonucu ortaya çıkan oranları değişik zamanlarda yapılan araştırma sonuçları ile karşılaştırdığımızda şu sonuçları çıkarabiliriz. Yukarıda belirttiğimiz gibi biz patojen stafilokoklara karşı en etkili antibiyotik olarak Amikasini bulduk. Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise bu etkenlere karşı en etkili antibiyotik olarak Vankomycin bulunmuştur. Yinede Londra Reference laboratuvarında yapılan bir çalışma sonucu Amikasinin patojen stafilokoklara karşı % 90 oranında duyarlı bulunuşu çalışmamızı destekler bir kanıttır. Biz Penicilline dirençlilik oranını % 77.7 bularak Ang`in % 78`lik, Sevük`ün % 82`lik, Akman`nın %86.3`lük, Çerikçioğlu`nun % 84`lük sonuçları ile yurt dışında yapılan bir çok çalışma sonuçlarına yakın bir oran bulduk. Aynı şekilde Ampicilline karşı Çerikçioğlu`nun % 84`lük, Londra Referens laboratuvarının % 100`e yakın dirençlilik oranını, biz % 77.7 bulduk.

Yazıcıoğlu ve arkadaşlarının 1981 yılında yaptıkları çalışmada Gentamicini patojen stafilokoklara karşı en etkili antibiyotik olarak bulmalarına rağmen, Gentamicin bizim çalışmamızda % 68.8 duyarlılık oranı ile Amikasin, Tobramycin ve Rifamycinden sonra dördüncü sırayı almıştır.

Kendi çalışma sonuçlarımız ile diğer çalışma sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüzde oranlarında farklar bulunmasına rağmen genelde sonuçlar paralellik göstermekte-

dir. Bu farklılıklarında yapılan çalışmaların farklı bölgelerde olması ve az da olsa çalışma yöntemlerindeki farklılıklardan ileri geldiği kanısındayız.

Sonuç olarak, patojen stafilokoklardaki Penicilline ve diğer antibiyotiklere karşı direnç durumu büyük üstünlükle devam edecekmiş gibi gözüküyor. Patojen stafilokoklardaki çoklu antibiyotik dirençliliğinin oluşması ve artışı bu bakterinin oluşturduğu enfeksiyonlarla uğraşmak zorunluluğunu ve uygun bir antibiyotik kullanım politikasını gerektirmektedir. Bu önlemler alınmadıkça ve uygulamadıkça, insanlarımızın patojen stafilokokların çoklu antibiyotik dirençliliğinden kaynaklanan büyük problemlerle karşılaşacağından emin olabiliriz.

S O N U Ç

Stafilokokların etken olduğu enfeksiyonlarda hastalara en uygun antibiyotik seçilerek tedaviye alınmalıdır. Hastalardan etken olan bakteri izole edilir edilmez invitro antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır. Ancak bu test sonuçlarına göre duyarlı bulunan antibiyotikle tedaviye devam edilmesi uygun olur. Antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması mümkün değil ise veya test sonucunu bekliyecek kadar zaman yoksa, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması en uygun tedavi yöntemidir. Günümüzde etkili antibiyotiklerden daha uzun süre yararlanabilmek, dirençli suşların artışını yavaşlatabilmek için antibiyotik seçiminde ve kullanılmasında daha dikkatli olmak zorunluluğu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızın verilerine dayanarak şunu diyebiliriz; stafilokoksik hastalıkların tedavisinde etkenlerin izolasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri yapıldıktan sonra uygun antibiyotik seçilerek kullanılması en ideal tedavi yöntemi olacaktır kanısındayız.

Ö Z E T

1986 Ocak ayı ile 1986 Temmuz aylarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gelen toplam 2131 materyal (PÜ, idrar, gaita, balgam, BOS, kan v.s.) üzerinde çalışıldı. İzole edilen stafilocokların patojenite ve antibiyotiklere karşı duyarlılık testleri yapıldı.

İncelemeye alınan 2131 değişik materyaldan 178 patojen, 112 apatojen olmak üzere, toplam 290 stafilocok suşu antibiyotiklere karşı invitro duyarlılık testine tabii tutuldu.

Patojen stafilocoklarda antibiyotiklerin etkileri sırayla; Amikacin (% 91.6), Tobramycin (% 86.1), Rifamycin (% 70), Gentamicin (% 68.8), Chlorophanicol (% 68.3), Cefazol (% 67.2), Tetracyclin (% 65.5), Cefataxime (% 64.4), Kanamycin (% 62.2), Cefaperozone (% 62.2), Straptomycin (% 51.1), Lincomycin (% 15), Penicillin (% 9.4), Ampicillin (% 8.3) olarak tespit edildi.

Apatojen suşlarda ise, genelde tüm antibiyotiklerin etkili olduğu en fazla dirençliliğin Penicillin ve Ampicilline karşı geliştiği saptandı. Yine çalışmamızın sonucuna göre stafilocok enfeksiyonlarında en etkisiz ilaçlar olarak Penicillin, Ampicillin ve Lincomycin olarak belirlendi.

Bu sonuçlar bize stafilocokların antibiyotiklere karşı hızla direnç kazandıklarını, bu sebeple hastalarda etken olan bakteri izole edilir edilmez, invitro duyarlılık testine tabii tutularak duyarlı antibiyotiğin doğrultusunda hastanın tedaviye alınması gerektiğini, antibiyotik duyarlılık testinin yapılması mümkün değil ise veya test sonucunu bekleyecek kadar zaman yoksa geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması gerekliliğini gösterir.

L İ T E R A T Ü R L E R

- 1- Akman,M.: Patojen stafilokokların antibiyotiklere direnç oranlarındaki artış,Türk Hij.Tec.Biol.Der.,26: 234-241,1966.
- 2- Akman,M., Gülmezoğlu,E.: Tıbbi Mikrobiyoloji 2.Baskı.Hacceteppe Üni.Yayınları A/15,170-211,1967.
- 3- Akman,M.: Bakteri Genetiği,Cumhuriyet Üni.Yayımlı No:1,Sivas, 401-405,1977.
- 4- Aksu,Y.: Stafilokok enfeksiyonlarının tanısında Teichore antikorlarının değeri,Gülhane Askeri Tıp Fak.İhtisas Tezi, 1982.
- 5- Aktaş,F.,Ata,M.,Altay,G.: Stafilokokların penicillinaze aktivitesive penicillin G ile oxacilline duyarlılığı,Mikrobiyoloji Bülteni: 14: 27-31,1980.
- 6- Ang,Ö.,Isırkan,M. and Günever,Z.: Antibiotic susceptibilty of coagulase-negative Staphylococci isolated from clinical specinens in İstanbul,2H,Bact.Suppl.14: 483-485,1985.
- 7- Ang,Ö.: Muhtelif penicillinlerin S.aureus suşlarına etkisi: İst.Üni.Tıp Fak.Mec.,25: 62-66,1962.
- 8- Barber,M.: Staphylococcal infection due to penicillin resistant strains.British Medical Journal ii: 863-865,1947.
- 9- Barber,M.,Rozwadowska-Dewzenko,M.: Infection by penicillin-resistant staphylococci.Lancet ii:641-642,1948.
- 10- Bulger,R.,Sherris,J.C.: Decreased incidence of antibiotic resistance among staphylococcus aureus: A study in a Uni.Hospital over a nine year period.Annals of Internal Medicine,69: 1099-1108,1968.

- 11- Bilgehan, H.: Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi: 2. Baskı: 196-228, 240-245, 1981.
- 12- Bilgehan, H.: Klinik Mikrobiyoloji Pratiği Ege Üni. Yayınları, İzmir. 193-200, 1963.
- 13- Çetin, E.T. ve arkadaşları.: 1958-1959 senelerinde izole ettiğimiz 405 Bakteri süşunun antibiyotiklere ve Furandanti-ne hassasiyetlerinin denenmesi. İst. Üni. Tıp Fak. Mec., 23: 143-161, 1960.
- 14- Çetin, E.T.: Genel ve Pratik Mikrobiyoloji. 3. Baskı Sermet matbaası: 439-449, 1973.
- 15- Çetin, E.T.: İnfeksiyon Hastalıkları. İst. Üni. Tıp Fak. Klinik Ders Kitapları. 10: 85-87, 1979.
- 16- Çetin, E.T.: Pratik Mikrobiyoloji. İst.: 195-206, 1968.
- 17- Çerikçioğlu, N., Günalp, A.: S. aureus süşlerinde penicillinaz enziminin ve penicillinaz plazmidlerinin varlığının araştırılması: Mikro. Bül. 18: 15-22, 1984.
- 18- Demereç, M.: Origin of bacterial resistance to antibiotics. Journal of Bacteriology. 56: 63-74, 1948.
- 19- Finland, M., Frank, P.F., Wilcox, C.: In vitro susceptibility of pathogenic staphylococci to seven antibiotics. American Journal of clinical Pathology. 20: 325-334, 1950.
- 20- Jevons, M.P.: Celbenin-resistant staphylococci. British Medicine Journal i: 124, 1961.
- 21- Karakartal, G., Kamçioğlu, S.: Son 5 senede Koliform bakterilerin ve stafilokokların antibiyotiklere karşı direnç durumu: Ege Üni. Tıp Fak. Derg., 16: 313-318, 1977.
- 22- Kokol, E.: Patojen stafilokokların penicillinaz aktiviteleri

- ve penicilline dirençliliği ile ilgisi. A. Üni. Tıp Fak. Mec. 13: 339-345, 1970.
- 23- Myrick, D.: Evaluation of the lafex slide agglutination test for identification of *S. aureus*, J. Clin. Mikrobiol., 15-2: 275-277, 1982.
- 24- Koch, M. L.: In vitro bacterial resistance to chloramphenicol: a six-year study. Antibiotics and Chemotherapy (Washington) 10: 364, 1960.
- 25- Nort, E. A., Christie, R.: Acquired resistance of staphylococci to the action of penicillin. Medical Journal of Australia. 1: 176-179, 1946.
- 26- Onul, B.: Sistematik infeksiyon hastalıkları: 2. Baskı Hacetepe Tıp Kitapçılık Ltd. St: 34-39, 1983.
- 27- Onul, B.: Infeksiyon Hastalıkları. 6. Baskı, A. Üni. Tıp Fak. Yayınları. 391: 627-634, 1980.
- 28- Parker, M. T. Current National Pattern: Great Britain. In Nosocomial Infection, Brachman, P. (Ed), Center for Disease Control, Atlanta, 1971.
- 29- Parker, M. T.: Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Lancet i: 800-804, 1970.
- 30- Plorde, J. R., Sherris, J. C.: Staphylococcal resistance to antibiotics. Origin, measurement, and epidemiology. Annals of the New York Academy of Sciences. 236: 413-434, 1974.
- 31- Ridley, M., Stead, K.: Antibiotic-resistant *S. aureus* and hospital antibiotic policies. Lancet i: 230, 1970.
- 32- Rosendal, K.: In Proceedings of the International Conference on Nosocomial Infection. C. D. C., 1970, pp. 11-16. Waverly Press

- Inc., Baltimore, 1971.
- 33- Schaeffler, S.: Emergence of Gentamicin and methicillin-resistant S. Aureus strains in New York City Hospitals.: Journal of Clinical Microbiology, p.754-759, Apr. 1981.
- 34- Sheagren, J.H.: S. aureus the persistent pathogen, the England J. of medicine., 310-22: 1437-1444, 1984.
- 35- Serter, F., Bilgehan, H.: Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyo-
loji. Ege Üni. Tıp Fak. Yayın No: 117, 132-154, 1978.
- 36- Shanson, D.C.: Antibiotic-resistant S. aureus St. Stephen's
Hospital, Journal of Hospital Infection. 2: 11-16, 1981.
- 37- Smith, A.L.: Microbiology and Pathology, the C.V. Mosby company,
179-180, 1976.
- 38- Wolinsky, E., Steenken, W.: Streptomycin and penicillin-resistant
staphylococci: Influence of PH, body fluids on streptomy-
cin action. Proceedings of the Society for Experimental
Biology, and Medicine. 62: 162-165, 1946.
- 39- Yourossowky, E.: Combination of minocyclin and Rifamycin aga-
int Methicillin and Gentamicin resistant S. aureus. J. Clin.
path. 34: 559-563, 1981.
- 40- Yazıcıoğlu, A. ve arkadaşları: Çeşitli muayene maddelerinde
izole ettiğimiz bazı suşlarla yapılan antibiyotik has-
sasiyet testleri ve sonuçları: Ank. Numune Hastanesi Bülte-
ni. 2: 125-130, 1981.