

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE

İNFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

f

DEĞİŞİK HASTA MATERYELLERİNDEN İZOLE
EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ
BETA-LACTAMASE AKTİVİTELERİ VE PENİSİLLİN
DİRENÇLİLİKLERİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mahir Dilek

T250/1-1

Antalya-1986

(250)

Çalışmam sırasında ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde büyük katkısı olan değerli hocam Prof.Dr.Gültekin ALIAY'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Bu vesile ile klinik ve laboratuvar çalışmalarım-
da teşvik ve desteklerini gördüğüm hocam Doç.Dr.Gönül
MUTLU'ya , Yrd.Doç.Dr.Tümer VURAL'a, mesai arkadaşım
Dr.Ali KUNDALI'ya ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışan-
larına teşekkür eder, saygılar sunarım.

Dr.Mahir DİLEK

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ <i>Genel Bilgiler</i>	1 - 3
GENEL BİLGİLER	4 - 18
GEREK VE YÖNTEM <i>Materyal ve Yöntem</i>	19 - 21
BULGULAR	22- 32
TARTIŞMA	33 - 36
SONUÇ	37 - 38
ÖZET	39 -
KAYNAKLAR	40 - 50

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, derideki basit bir fronkülden %60-80 oranda fatal seyreden akut endokardite kadar değişen ciddiyette infeksiyonlara neden olur (1,2,3,4,5,6). Diabet, immün yetmezlikler, uzun süre steroid kullanımı, steril olmayan şartlarda yapılan enjeksiyonlar, viral solunum yolu infeksiyonları Staphylococcus aureuslar için predispozan faktörleri oluşturur (7,8,9). Staphylococcus aureus'ların ekso toksininin bulunması infeksiyonlarının seyri sırasında hastanın toksik şok'tan ölümüne neden olabilir (10,11,12,13,14,15,16,17,18). Akut endokarditlerde büyük olasılıkla etken Staphylococcus aureustur (4,5). Genç hanımlarda , vajen florasına kolonize olmuş Staphylococcus aureus'un regl sırasında " toksik şok sendromu " na sebep olup ölümlere yol açtığı bilinmektedir (14). Staphylococcus aureus'lar deri altı apseleri, akciğer apseleri, beyin apseleri yapabilmekte, tedaviye son derece dirençli akut pürülan menenjitte sebep olabilmektedir (4,6,15,20,21,22,23,24,25). Staphylococcus aureus infeksiyonlarının tedavisi, Vancomycin'in ve beta-lac-

tamase enzimine dirençli semisentetik penicillin'lerin her zaman bulunmadığı ülkemizde halâ büyük bir problem-
dir (1,2,26,27,28,39). Bu bakteriye bağlı endokardit ,
sepsis, organ apseleri, menenjit gibi hallerde septik şok
veya septik emboli sonucu görülen ölüm oranları tahminle-
rin üzerindedir. Stafilokok suşlarının çoğunun tüm dünya-
da son 10-20 yıl içerisinde penicillin-G ye olan dirençli-
liklerinin giderek arttığı gözlenmiştir. Bu direncin %80
olasılıkla TEM-I plazmidleri tarafından sentez edilen peni-
cillinase (beta-lactamase) enzimine bağlı olduğu bilinmek-
tedir (1,28,29,30,31,32,33,40).

Penicillin-G, ampicillin ve amoxicillindeki beta-lac-
tam halkası, bu bakteriden salgılanan penicillinase enzimi
ile parçalanır ve böylece tüm penicillin molekülü inaktif
hale geçer. Penicillin molekülünün 6. pozisyonundaki amin
gurubuna yapılan eklentiler beta-lactam halkasını bu enzim-
den korur. Böylece penicillinase'a dirençli, methicillin,
nafcillin, oxacillin gibi semisentetik penicillinler türe-
tilmiştir (1,2,28,29,30,31,32,33,34,35). Pratik tababette
penicillinase enzimine gereği kadar önem verilmemekte ve
stafilokok infeksiyonlarında ampicillin veya penicillin-G
injeksiyonlarına sıklıkla başvurulmaktadır (29).

Her ne kadar penicillin-G ye duyarlı stafilocok suşlarına bağlı infeksiyonlarda ilk seğilmesi gereken antibiyotik eğer penicillin allerjisi söz konusu değil ise, penicillin-G dir. Ancak penicillin-G ye duyarlı stafilocok suşlarının oranı, daha önceki çalışmalardan bilindiğine göre % 10'un altındadır (32,36,37,38). Çalışmamız bu konunun önemini bir kez daha vurgulamak ve stafilocok suşlarının penicillin-G ye duyarlılık oranında herhangi bir değişiklik olup olmadığını saptamak amacı ile yapıldı. Bu çalışmalarda penicillinase enzimine dirençli semisentetik penicillinlerden methicillin'in stafilocok suşlarına olan etkinliğini ve Staph. aureus suşlarının ne kadarının penicillinase enzimini sentez ettiğini saptamak amacımızın ikinci bölümünü oluşturmuştur.

GENEL BİLGİLER

Micrococcaceae familyasının Staphylococcus cinsinden olan Staphylococcus aureus, doğada oldukça yaygın olarak tozda, toprakta, eşya üzerinde, insan ve hayvan deri, ağız ve nazofarinks floralarında bulunurlar (1,2,28).

Gram pozitif, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüzdürler. Yaklaşık olarak bir mikrometre çapındadırlar. Üreme esnasında bölünme sonucu meydana gelen hücreler birbirlerinden ayrılmazlar ve üç boyut yönünde çoğaldıklarından üzüm salkımına benzer kümeler yaparlar.

Basit besiyerleri dahil birçok besiyerlerinde ürerlerse de kanlı besiyerlerinde daha iyi çoğalırlar. Oksijenli ortamda üremeyi severlerse de (aerob) belli miktarda oksijenli (mikro aerofil) ortamda bile üreyebilirler (1,2).

Optimal olarak 37°C de ve pH 7,4 de ürerler. Jeloz besiyerlerinde bolca ürerler. 1-2 mm çapında, yuvarlak kenarlı, mat, kabarıklık ve parlak yüzü koloniler yaparlar. İnsanlarda hastalık yapan Staphylococcus aureuslar sarı ve turuncu renkte pigment oluştururlar (1,28).

Beta hemoliz yaparlar. Koagülaz ve katalaz olumsuzdur- lar. Glikoz başta olmak üzere birçok karbonhidratları parça- larlar ve son ürün olarak laktik asit oluştururlar. Fakat gaz yapmazlar. Mannitola etki ederek parçalarlar. Nitratları nit- ritlere indirgerler (1,2,28).

Stafilokoklar 60°C de bir saat bekletilmekle bile can- lı kalabilirler. Kuruluğa dayanıklıdırılar. NaCl ün % 9-10 yoğunluğunda üremelerini sürdürürler. Dezenfektanların alış- lagelmış konsantrasyonlarına dayanabilirler. Ancak malaşit yeşili , kristal viyole gibi boyalarla düşük konsantrasyonlar- da ölürler.

Ekzotoksin, lökösidin, koagülaz, deoksiribonukleaz, hiyalüronidaz, stafilokinaz, enterotoksin, epidermolitik tok- sin ve penisilinaz enzimi yaparak hastalandırıcılıklarında et- kili olurlar (1,2,10,11,12,13,14,15,16,17,18,28).

Stafilokokların yaptığı hastalıklar : Bunları 4 grup- ta özetliyebiliriz.

A- Deri ve mukoza infeksiyonları : Abseler, fookül, siko- zis, carbuncle, paparis, hidroadenit, blefarit, arpacık gibi in- feksiyonlar.

B- Stafilokokların yayılmasıyla oluşan infeksiyonlar: Flegmon, eksfoliatif deri lezyonları, bülloz impetigo ve yeni

doğanların pemfigüs'ü, tromboflebit, osteomyelit, otitis media, menenjitler, çeşitli iç organ abseleri, periostit, sinüzit, bronşit, idrar yolları infeksiyonları, prostatit, perinefritik abse, sepsis, böbrek absesi, akciğer absesi, miyokart absesi, endokardit ve beyin abseleri.

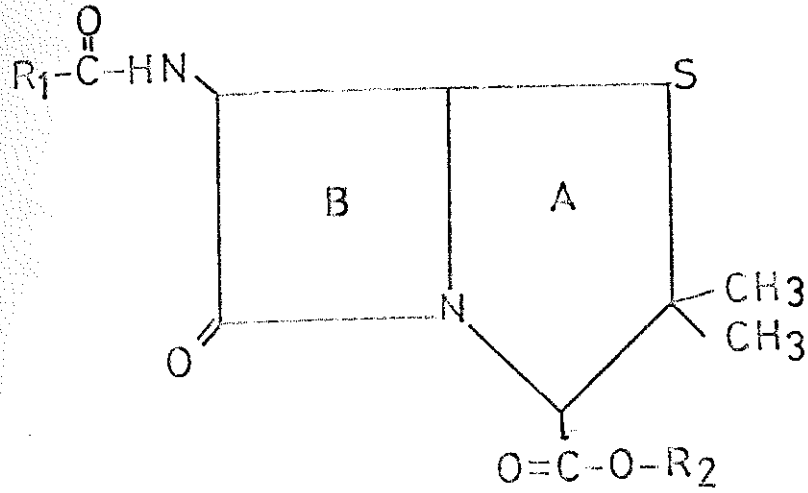
C- Stafilokok pnömonisi

D- Besin zehirlenmeleri'dir (1,2,27,28).

Penicillin :

Staphylococcus infeksiyonlarının kemoterapisinde, ençok penicillinler ve semi-sentetik penicillinler kullanılmaktadır (1,2,27,28,33,35,41).

Penicillin, üremekte olan bakteri membranının oluşmasını engelleyerek, bakteride morfolojik değişimler sonucunda, lizise kadar giden inaktivasyon sağlar (2).



Şekil-I Penicillin Çekirdeği

6-aminopenicillaniç acide'in amino gurubundaki bir hidrojen yerine keto gurubu getirilirse, penicillinin gerçek çekirdeğinin iki yerine, değişik guruplar eklemek olanğı çıkar. R₂ durumundaki açık kola'da , gerek penicilliyum

kültürlerine değişik besin maddeleri konarak, gerekse penicillinin herhangi bir birleşiminin bu dalının liberasyonu ve istenilen kökün getirilmesi ile çeşitli penicillin türleri elde edilir (35).

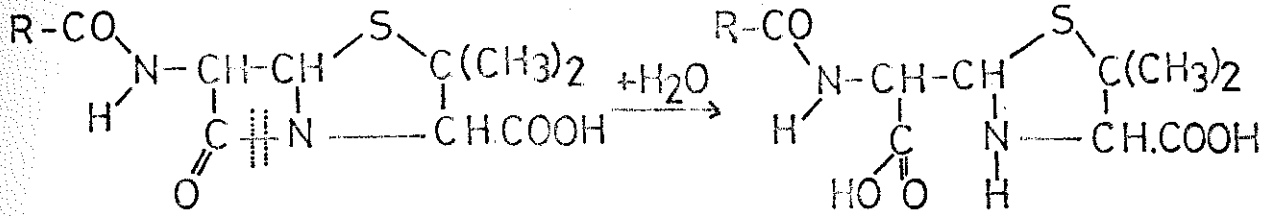
Penicillin çekirdeğinde iki halka vardır. Yukarıda görüldüğü gibi A halkasına tiazolidin (thiazolidine) halkası, B halkasına beta- laktam (B-lactam) halkası denir (Şekil-I).

Beta-laktam halkasını kırarak onları tesirsiz hale getiren enzimlere " beta-laktamaz'lar" denir (1, 2, 27, 33, 35, 42).

Beta-laktamaz'ların tanımı:

Beta laktam antibiyotiklerin beta-laktam halkasını kırarak onları etkisiz hale getiren enzimlere " beta laktamazlar " adı verilir (1,2,27,33,35,42).

Penisilinaz enzimi; penisilin beta-laktam halkasını kırarak penisiloik asit, oluştururlar. Bu hidrolik olay Şekil-II de gösterilmiştir.



Şekil-II Penisilin beta-laktam halkasının penisilinaz enzimi ile hidrolizi

Yapısında beta-laktam halkası bulunan antibiyotikler; penicillinler, cephalosporinler ve cephamycinlerdir. Bunlar bakterinin hücre duvarı yapımında transpeptidasyonunu önleyerek etkili olurlar (2,42).

Benzyl penicillin, penicillin V, ampicillin, carbenicillin penisilinaz tarafından inaktive edilirler. Buna karşın

methicillin beta-laktamazlara dirençlidirler. Genel olarak son yayınlarda beta-laktamazlara dirençli oldukları söylenirken değişik oranlarda, azda olsa beta-laktamazlara duyarlı oldukları yayınlanmıştır (31,62,63,64,65,66,67).

Yapımı:

Beta-laktamaz enzimi bakterilerde; mRNA lar aracılığı ile ribozomlarda yapılır. Hücre içinde yapılan bu enzim ortama salgılandığı gibi, bir bölümü de hücre zarına bağlı kalabilir. Bu da hücre duvarının iç kısmında, ya da periplazmik boşluk içinde yerleşmiştir. Hücre duvarına bağlı kalma süresi suştan suşa değişiklik gösterir. Staph. aureus ve gram olumlu bakterilerde beta-laktamaz enzimi hücre zarına çok kısa süre bağlı kalmakta ve hemen ayrılarak kültür ortamına yayılmaktadır. Bu nedenle stafilokokların meydana getirdiği beta-laktamazlara ; ekstrasellüler beta-laktamazlar adı verilmektedir. Gram olumsuzlarda beta-laktamazın yerleşimi % 40 ı hücreye bağlı, % 60 ı ise serbest halde beta-laktamaz enzimi bulundurulur (31,33).

Stafilokoklarda penisilinaz enzimi yapımı plazmidlerle yönetilmektedir (Şekil-III). Bu plazmidlerin bir çoğu penisilinaz genleri (Pen i_1 , pen i_2) yanında, E^r (eritromisine direnç) , Cad^r (kadmium iyonlarına direnç) , mer^r (civa iyon-

larına direnç) , asa^I (arsenat iyonlarına direnç) , asi^I (arsenit iyonlarına direnç) genlerinden bir ya da birkaçını birlikte taşımaktadırlar (33,34).

Stafilokokların penisilinaz plazmidleri, geri dönüşebilir ya da dönüşemez biçimde konakçı hücre kromozomunun yapısına girebilmektedir (33,34,66,68).

Penisilinaz plazmidleri diğer bakterilere konjugasyonla , transdüksiyonla, transformasyonla özgül fazlar aracılığıyla bir bütün olarak ve bozulmaksızın plazmid içermeyen bir stafilokok hücresine aktarılabilirler (33,34,66,68).

Beta-Laktamaz yapımının düzenlenmesi:

Beta-laktamaz enzimi, % 75 bakteri içinde otonom bölünme yeteneği olan plazmidlerle sentez edilir. Yapım çok fazla arttığı zaman bakterinin normal hücre metabolizması değişikliğe uğramakta, hücre çoğalmasında % 10 azalma görülmektedir. Bu nedenle bakteri gerekli olduğu zaman ve antibiyotiklerle karşılaştığı zaman büyük miktarlarda enzim üretmektedir. Antibiyotiklerle karşılaştıklarında enzim yapma kabiliyeti 100 kat artmaktadır. Antibiyotik ortandan kaybolunca bakterilerde enzim yapımı en düşük seviyeye iner. Bu olay plazmidlerle taşınan bir gen topluluğu tarafından yönetilir (31,66,68).

Beta-laktamaz salgılayan bakteriler:

Aerop ve anaerobbirçok bakteri beta-laktamaz üretmektedirler. Örneğin aerop koklardan Staph. aureus, Neisseria gonorrhoeae ; Enterobacteriaceae familyasından Escherichia coli, proteus, klebsiella cinsleri ile Enterobacter cloacae ve Shigella sonnei, hemofil bakterilerden Haemophilus influenzae, Haemophilus ducrei yanında Pseudomonas aeruginoza ve Aeromonas cinsi bakteriler , gram olumlu sporlu bakterilerden Bacillus cereus, Bacillus subtilis ; Asidorezistan bakterilerden M. tuberculosis ve Nocardia türleri beta-laktamaz üretirler (31, 33, 42, 43, 53).

Anaerob bakterilerden; Bacteroides fragilis, B. melaninogenicus ve B. oralis de beta-laktamaz enzimi yaparlar (42, 44).

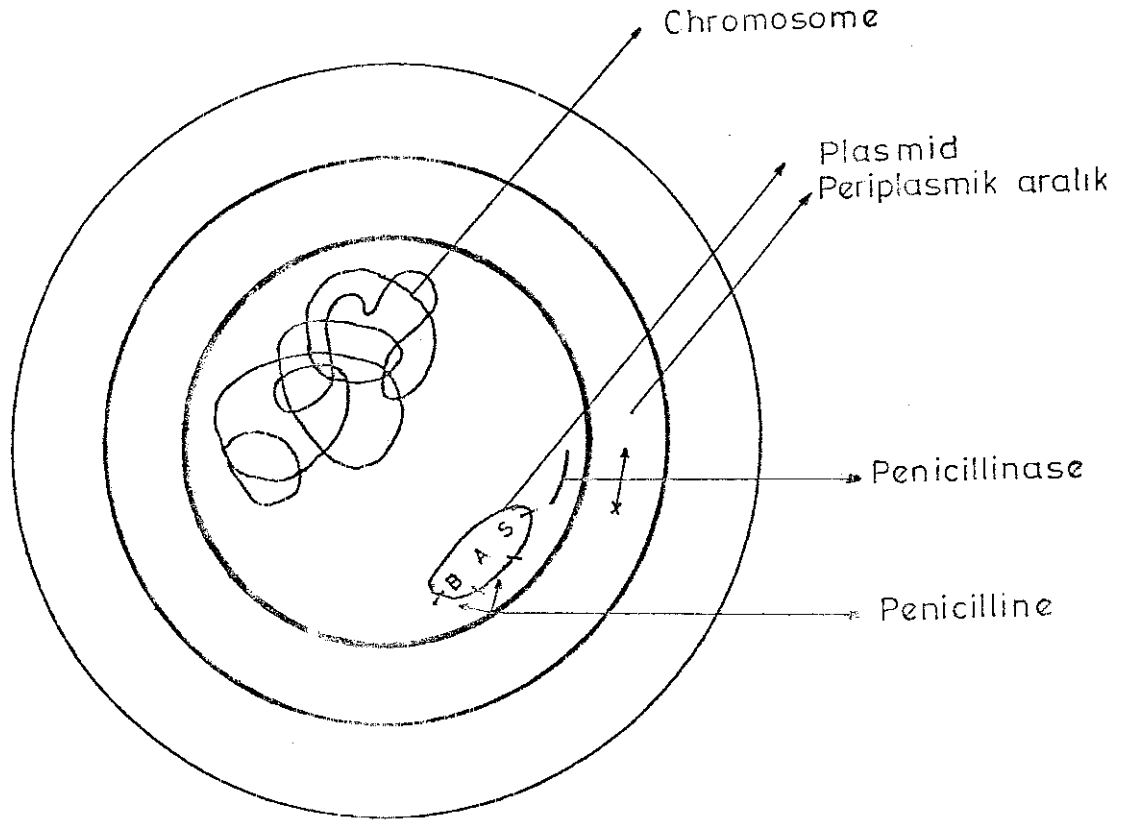
Beta-laktamazların saptanması:

I- Kalitatif yöntemler :

- A. Asidimetrik test (33, 45, 46, 47, 48, 49, 50).
- B. Kromojenik sefalosporin yöntemi (51)
- C. İyodometrik test (46, 52, 53, 54, 55)
- D. Pleyt yöntemi (56, 57)

II- Kantitatif yöntemler (42):

- A. İyodometrik ölçüm
- B. Spektrofotometrik yöntem
- C. İki boyutlu agar diffüzyon yöntemi



S — Stuctural gen
A,B—Kontrol genleri

Sekil: III

Plazmid ihtiva eden stafilokok yapısının şeması

Penicillinlerin Gruplandırılması:

Kristalize penicillin

Procaine penicillin

-- Mide asidine dayanıklı geniş spektrumlu penicillinler:

Ampicillin

Amoxicillin

-- Penisilliaz enzimine dirençli penicillinler:

Methicillin

Oxacillin

Cloxacillin

Dicloxacillin

Floxacin

Nafcillin

Üreidopenicillin

Mezlocillin

-- Antipseudomonaz etkisi gösterenler:

Carbenicillin

-- Geç absorbe olup geç ekskreyona uğrayanlar:

Benzathin penicillin

Antibakteriyel Spektrum:

Penicillin - G:

- B. anthracis
- C. Diphtheria
- N. meningitis
- C. tetani
- S. pyogenes
- S. pneumonia
- N. gonorrhoea

- Methicillin
- Oxacillin
- Cloxacillin
- Dicloxacillin — Staph. aureus
- Floxacin
- Nafcillin

- Ampicillin
 - Amoxicillin
- H. influenza
 - E. coli
 - Salmonella'lar
 - Shigella grubu bakteriler ve penicillin-G nin etki ettiği tüm bakteriler

Ureidopenicillin
Mezlocillin

Proteus
Klebsiella
Pseudomonas ve ampicillin ile amoxicillin-
lerin etki ettiği tüm bakteriler.

Carbenicillin : Pseudomonas ve Ampicillin ve Amoxicillin etki ettiği
tüm bakteriler

Penicillinlerin istenmeyen yan etkileri:

Penicillin allerjisi

Nefrit

Hemolitik anemi

Ensefalopati

Diyare

Raş

İlaç ateşi

Uygulanış şekli :

Penicillin-G kristalize : 4-6 saat aralıklarla i.M.
veya i.V.

Penicillin procaine : 12 saat aralıklarla i.M.

Ampicillin

Amoxicillin

Carbenicillin

Mezlocillin

Üreidopenicillin

Penicillinase'a dirençli

penicillinler

6 saat aralıklarla oral, i.M.
veya i.V. uygulanırlar.

GEREÇ VE YÖNEM

Çalışmamızda değişik hasta materyellerinden izole edilen 100 adet Staph. aureus suşlarının (Tablo- I, II, III, IV) beta-laktamaz aktiviteleri , penisillin-G ye duyarlılık oranında herhangi bir değişiklik olup olmadığı ve penisilnaz enzimine dirençli semi-sentetik penisillinlerden methisillin'in elde edilen suşlara olan etkinliği incelendi.

Muayene materyelleri % 10 luk defibrine koyun kanı ihtiva eden kanlı jeloz besiyerlerine ekildiler. 37°C de etüvde 18 saatlik inkübasyon sonrası , koleniler ; morfolojik, fizyolojik, biyokimyasal , mikroskopik olarak ve pigmentasyonları ile beta hemoris yapmalarına bakıldı. Gram boyası ile boyanarak gram olumlu ve üzüm salkımı veya 3-4 lü kümeler oluşturdıkları gözlemlendi. Bu kolonilerden bir öze ile alınan numunelere Staph. aureus'un diğer stafilokoklardan ayırmada yararlı olan koagülaz testi (Tavşan plazmasından elde edilen) uygulandı. (1,2,59). Koagülaz olumlu olan kolonilerdeki bakteriler Chapman besiyerine (Staph. aureus için selektif bir besiyeridir. Sığır eti özeti 1 gr, proteöz pepton 10 gr, manit 10 gr, NaCl 75 gr , agar 15 gr, fenol kırmızısı 0,025 gr, pH 7,4 de bu maddeler

1000 cm³ damıtık suda eritilip 120°C de 15 dakika ısıtılarak sterilize edilir. Diğer bakteriler inhibe olurlar. Staph. aureus bakterileri manniti fermente ettiklerinden besiyerinin kırmızı olan rengini sarı hale çevirdiği görülmüş ekildiler (59). 37°C de etüvde bir gece bekletildi Staph. aureus bakterileri kırmızı olan besiyerin rengini manniti parçaladıklarından sarı renge dönüştürdüğü gözlemlendi (1,2, 59).

Bu staph. aureus bakterileri 1 cm³ lük buyyonda Mc farland II e göre suspansiyone edilerek etüvde üremeleri sağlandı. Bu üretilen bakteriler Müeller-Hinton agar besiyerine steril Durham tüpleriyle homojen şekilde yayıldı.

Kirby Bauer disk diffüzyon yöntemi uygulanarak içeri- sine 10 ünite penicillin-G , 5 mikrogram methicillin emdirilmiş 6 mm lik diskler yerleştirildi. 37°C deki etüve konarak 18 saatlik inkubasyon sonrası son çaplarına bakıldı (50,59, 60,61).

Penicillin-G için; ≥ 29 mm zon çapı duyarlı, 21-28 mm zon çapı az duyarlı, ≤ 20 mm zon çapı dirençli, methicillin içinde ≥ 14 mm zon çapı duyarlı, 10-13 mm zon çapı az duyarlı, ≤ 9 mm zon çapı dirençli olarak değerlendirildi (50).

Penicillinase enzimi yapip yapmamaları ise asidimetrik yöntem (intralaktam) le araştırıldı (33, 45, 46, 47, 48, 49, 50).

ASİDİMETRİK YÖNTEM (İntralaktam):

pH indikatörü olan " bromocresol purple " boyasının sudaki %0.1 lik solüsyonunun 4 ml sine 1 milyon ünite penicillin-G (kristalize penicilline ; İ.E. Kimya evi TAŞ) ile 0.1 mol/l sodium hydroxidi den 0.05 ml ilave edildi. 0.6 - 1.2 cm boyutlarında kesilen Whatman's 1 no'lu filtre kağıtları bir petri kutusu içinde bu solüsyonla ıslatıldı. Çalışmamızda bu kağıtlar hemen kullanıldığı gibi , sonradan kullanılmak üzere -20°C de saklandı.

Cam gibi düz yüzeye (lam) hafif ıslatılarak yapıştırılan kağıdın cama iyice temas etmesi sağlandı. Kanlı agar besiyerindeki Staph.aureus kültüründen bir öze ile 3-4 koloni alınıp filtre kağıdına 1 cm kadar uzunlukta sürüldü. Beta-laktamaz enzimi olan suşların benzyl penicillini penisiloik aside parçalaması sonucu 5-10 dakikada bakterinin sürüldüğü yerde kağıdın mor renginin sarıya dönüştüğü , beta - laktamaz salgılamayan kökenlerin ise koyu menekşe renginde çizgiler oluşturduğu görüldü.

BULGULAR

Çalışmamızda çeşitli materyellerden elde edilen 100 adet *Staph. aureus* suşlarının penicillin-G ye, methicillin'e dirençlilikleri ve penicillin-G ye dirençli ve duyarlı *Staph. aureus* suşlarının penicillinase enzim aktivitesi asidimetrik yöntemle saptandı. Bu bulgularımız tablo - I , II , III , IV de sunuldu.

Şöyleki; Penicillin-G ye dirençli 94 suşun 90(%95,7) unda asidimetrik yöntemle penisillinaz enzim varlığı saptandı. 4 (%4,3) ünde penisillinaz enzimi saptanamadı. Penicillin-G ye az duyarlı (21-28 mm); 5 suşun 4 (%80) ünde penisillinaz aktivitesi saptandı. 1 (% 20) inde penisillinaz enzimi saptanamadı. Penicillin-G ye duyarlı 1 (bir) suşda da penisillinaz enzim varlığı saptanamadı.

Methicillin'e göre duyarlılık dağılımına gelince ; 68 (%68) i duyarlı (≥ 14 mm) , 10 (%10) u az duyarlı (10-13 mm) , 22 (%22) i dirençli (≤ 9 mm) bulundu.

İzole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında penicillinaz salgılanmasının, penicillin-G ye ve methicillin'e duyarlılıklarının materyellere göre dağılımı ise (tablo-II) şöyledir:

- Boğaz sürüntüsünden elde edilen 32 (%32) suşun, 30 (%93.75) u penicillinaz olumlu, 2 (%6.25) i penicillinaz olumsuz bulundu. Penicillin-G ye 1 (%3.125) i duyarlı, 2 (%6.25) az duyarlı, 29 (%90.625) ü ise dirençli olduğu saptandı. Methicillin'e ise 22 (%66.75) duyarlı, 4 (%13.5) az duyarlı, 6 (%19.7) i dirençli olduğu görüldü.

- Balgandan elde edilen 1 adet suşta penicillinaz olumlu, penicillin-G ye ve methicillin'e dirençli bulundu.

- Kulak akıntısından elde edilen 13 (%13) suşun; 12 (%92.31) i penicillinaz olumlu, 1 (%7.69) penicillinaz olumsuz, 13 (%100) ü penicillin-G ye dirençli olduğu görüldü. Buna karşın methicillin'e 9 (%69.24) ü duyarlı, 1 (%7.69) i az duyarlı, 3 (%30.76) ü dirençli bulundu.

- Burun sürüntüsünden elde edilen 2 (%2) adet suşun 2 (%100) si de penicillinaz olumlu olduğu, penicillin-G ye dirençli ve methicillin'e duyarlı olduğu görüldü.

- Pü'den elde edilen 30 (%30) suşun ; 29 (%96.67) u penicillinaz olumlu, 1 (%3.33) i penicillinaz olumsuz, penicillin-G ye 1 (%33.33) i az duyarlı, 29 (%96.67) u dirençli bulundu. Buna karşın methicillin'e 22 (%73.33) i duyarlı, 3 (%9.99) ü az duyarlı, 5 (%16.65) i dirençli olduğu görüldü.

- Abse'den elde edilen bir adet suş; penicillinaz olumlu, penicillin-G ye dirençli ve methicillin'e dirençli bulundu.

- Ejekülat'tan elde edilen 3 adet suşun tümü, penicillinaz olumlu, tümü penicillin-G ye ve methicillin'e dirençli olduğu görüldü.

- Prostat sekretinden bir adet, vaginal floradan 2 adet suş elde edildi. Bunlar penicillinaz olumlu, penicillin-G ye dirençli methicillin'e duyarlı bulundu.

-İdrardan 9 (% 9) adet suş elde edildi. Bunun 8 (%88.9)i penicillinaz olumlu, 1 (%11.1) i penicillinaz olumsuz bulundu. Penicillin-G ye 2 (%22.23) i az duyarlı, 7 (%77.77) si dirençli methicillin'e 6 (%66.7) i duyarlı, 1 (%11.1) i az duyarlı, 2 (%22.2) si ise dirençli olduğu görüldü.

- Kirpik dibinden 2 (% 2) adet suş elde edildi. 2 (%100) n'de penicillinaz olumlu, 2 (%100) side penicillin-G ye dirençli olduğu saptandı. Buna karşın methicillin'e 1 (%50) i duyarlı, 1 (%50) i az duyarlı bulundu.

- Kan kültüründen elde edilen 1 (%1) adet suşta penicillinaz enzimi saptandı. Penicillin-G ye dirençli methicillin'e duyarlı olduğu görüldü.

- Sinovia'dan bir adet suş elde edildi. Bunda penicillinaz enzimi saptanamadı. Penicillin-G ye dirençli, methicillin'e duyarlı bulundu.

-Trakeotomi kanülünden elde edilen bir adet suşta penicillinaz enzimi olumlu bulundu. Penicillin-G ye ve methicillin'e dirençli olduğu görüldü.

- Kateter sürüntüsünden elde edilen bir adet suşta da, penicillinaz aktivitesinin olumlu olduğu görüldü. Penicillin-G ye dirençli, buna karşın methicillin'e duyarlı olduğu saptandı.

Tablo-I. İzole edilen staph. aureusların penicillin-G ve Methicilline inhibisyon zonları.

Sıra No	Protokol No	Materyelin alındığı YER	Penicillin-G 10 Ü			Methicillin 5 mikrogram			
			Penisilli naz enzim mi	Duyarlı ≥ 29 mm	Az duyarlı 21-28 mm	Dirençli ≤ 20 mm	Duyarlı ≥ 14 mm	Az duyarlı 10-13 mm	Dirençli ≤ 9 mm
1	5897	Boğaz sürüntüsü	+			7			6
2	5906	Kulak akıntısı	+			6			6
3	5907	Boğaz sürüntüsü	+			8	16		
4	5924	Pü	+			0			7
5	5927	Vaginal akıntı	+			8	19		
6	5971	Pü	+			6		11	
7	6021	Boğaz sürüntüsü	+			6	17		
8	6085	Kulak akıntısı	+			15	21		
9	6100	Boğaz sürüntüsü	+			9	19		
10	6116	Boğaz sürüntüsü	+			6	20		
11	6171	Pü	-		26		18		
12	6192	Kulak akıntısı	+			10	16		
13	6239	Pü	+			9	19		
14	6240	Boğaz sürüntüsü	+		24		19		
15	6247	Kirpik dibi	+			0		11	
16	6266	İdrar	+			11	22		
17	6306	Kulak akıntısı	+			6	22		
18	6312	Pü	+			12	20		
19	6316	Pü	+			7	22		
20	6328	Prostat Sekreti	+			6	20		
21	6339	Pü	+			6	17		
22	6340	Pü	+			6	17		
23	6423	Boğaz sürüntüsü	+			9	18		
24	6428	Boğaz sürüntüsü	+			18	16		
25	6447	Abse	+			18			6

Sıra No	Protokol No	Materyelin alındığı YER	Penicillin-G 10 U				Methicillin 5 mikrogram		
			Penisilli-naz enzi mi	Duyarlı ≥ 29 mm	Az duyarlı 21-28 mm	Dirençli ≤ 20 mm	Duyarlı ≥ 14 mm	Az duyarlı 10-13 mm	Dirençli ≤ 9 mm
51	668	Boğaz sürüntüsü	+			17	22		
52	673	Kulak akıntısı	+			11	18		
53	674	Burun sürüntüsü	+			14	16		
54	693	Burun sürüntüsü	+			7	16		
55	711	Boğaz sürüntüsü	+			20			8
56	712	Ejakülat	+			7			7
57	720	Pü	+			11	16		
58	724	Ejakülat	+			7			7
59	726	Boğaz sürüntüsü	+			20			7
60	733	Pü	+			12	18		
61	747	Boğaz sürüntüsü	+			13	18		
62	749	Boğaz sürüntüsü	+			12	16		
63	750	Boğaz sürüntüsü	-	32			16		
64	829	Boğaz sürüntüsü	+			17	19		
65	855	Boğaz sürüntüsü	+			0	14		
66	1100	Boğaz sürüntüsü	+		26		22		
67	1103	Pü	+			0	20		
68	1140	Pü	+			0	14		
69	1218	Pü	+			0		12	
70	1247	Balgam	+			16			6
71	1290	Boğaz sürüntüsü	+			6			6
72	1358	Pü	+			0	14		
73	1415	Boğaz sürüntüsü	+			8	18		
74	1436	Pü	+			0	18		
75	1450	Boğaz sürüntüsü	+			0	20		

Sıra No	Protokol No	Materyelin alındığı YER	Penicillin-G 10 Ü				Methicillin 5 mikrogram		
			Penicilli naz enzim	Duyarlı ≥ 29 mm	Az duyarlı 21-28 mm	Dirençli ≤ 20 mm	Duyarlı ≥ 14 mm	Az duyarlı 10-13 mm	Dirençli ≤ 9 mm
76	1485	Pü	+			16	14		
77	1683	Boğaz sürüntüsü	+			12	22		
78	1747	Boğaz sürüntüsü	+			0		0	
79	1782	Boğaz sürüntüsü	+			0		4	
80	2032	Kulak akıntısı	+			18		8	
81	2034	Kulak akıntısı	+			10		8	
82	2048	İdrar	+			0		12	
83	2055	İdrar	+			6		6	
84	2072	Boğaz sürüntüsü	+			0		10	
85	2109	Pü	+			16		8	
86	2115	Boğaz sürüntüsü	-			10	20		
87	2130	Kulak akıntısı	+			17	19		
88	2145	Boğaz sürüntüsü	+			6	16		
89	2155	Pü	+			7		0	
90	2175	Kateter sürüntüsü	+			10	20		
91	2205	Kan kültürü	+			0	16		
92	2234	Boğaz sürüntüsü	+			20		12	
93	2276	Boğaz sürüntüsü	+			0	14		
94	2339	Synovia	-			8	16		
95	2353	Boğaz sürüntüsü	+			8	24		
96	2424	Pü	+			10	16		
97	2487	İdrar	+			10		8	
98	2494	Vagen florası	+			10	18		
99	2523	Kulak akıntısı	+			0	16		
100	2615	İdrar	+		26		32		
Toplam	100			1 %1	5 %5	94 %94	68 %68	10 %10	22 %22

Tablo-V. Staph. aureuslarda penisilinaz varlığının örnekler göre dağılımı ve penicillin-G ile Methicillin'e DuyarlılıkJarı

Materyel	Bakteri Sayısı	Penisillinaz olumlu	Penisillinaz olumsuz	Penicillin-G 10 Ü		Methicillin 5 mikrogram			
				Duyarlı ≥ 29 mm	Az duyarlı 21-28 mm	Direngli ≤ 20 mm	Duyarlı ≥ 14 mm	Az duyarlı 10-13 mm	Direngli ≤ 9 mm
Boğaz sürütüsü	32 %32	30 %93.75	2 %6.25	1 %3.125	2 %6.25	29 %90.625	22 %66.75	4 %13.5	6 %19.75
Balgam	1 %1	1 %100				1 %100			1 %100
Kulak akıntısı	13 %13	12 %92.31	1 %7.69			13 %100	9 %69.24	1 %7.69	3 %30.76
Surun sürütüsü	2 %2	2 %100				2 %100	2 %100		
PU	30 %30	28 %96.67	1 %3.33		1 %3.33	29 %96.67	22 %73.36	3 %9.99	5 %16.65
Abse	1 %1	1 %100				1 %100			1 %100
Ejakulat	3 %3	3 %100				3 %100			3 %100
Prostat sekreti	1 %1	1 %100				1 %100		1 %100	
Vajinal flora	2 %2	2 %100				2 %100	2 %100		
İdrar	9 %9	8 %88.9	1 %11.1		2 %22.23	7 %77.77	6 %66.7	1 %11.1	2 %22.2
Kırpık dibi sürütüsü	2 %2	2 %100				2 %100	1 %50	1 %50	
Kan kültürü	1 %1	1 %100				1 %100	1 %100		
Synovia	1 %1		1 %100			1 %100	1 %100		1 %100
Trakeostomi kanülünden sürütüsü	1 %1	1 %100				1 %100			
Kateterden sürütüsü	1 %1	1 %100				1 %100	1 %100		
Toplam	100 %100	94 %94	6 %6	1 %1	5 %5	94 %94	68 %68	10 %10	22 %22

Tablo- III.

Penicillinase (+) olan suş sayısı	: 91
Penicillin-G ye dirençli suş sayısı	: 94
Methicilline dirençli suş sayısı	: 22

Penicillin-G ye dirençliliğin penicillinase enzimi ile ilişkisi :

Penicillin-G ye dirençlilik	: % 94
Penicillin (+) liği	: % 95.7

Penicillinaz negatif fakat penicillin-G ye dirençlilik ise % 4.3 olarak saptanmıştır.

Table IV

İzole edilen Staph. aureusların methicilline duyarlılıklarına göre

Dağılımı

İnhibisyon zonu	Bakteri sayısı
≥ 14 mm	68 %68
10 - 13 mm	10 %10
≤ 9 mm	22 " %22
Toplam	100 %100

TARTIŞMA

Stafilokok infeksiyonlarında penisilinlerle sağaltım güncelliğini korumaktadır. 100 adet *Staph. aureus* suşlarını; kan kültürü, sinovia, trakeotomi kanülünden, kateter sürüntüsünden, pü'den, abse'den, ejakulat'tan, prostat sekretinden, vaginal floradan, idrardan, kirpik dibinden, boğaz sürüntüsünden, balgamdan, kulak akıntısından ve burun sürüntüsünden izole ettik. Bu da *Staph. aureus* infeksiyonların inatçı patojenliğini koruduğunu ve sağaltımda nedenli titiz davranacağımızı göstermektedir.

Bulgularımız, *Staph. aureus*ların penicillin-G ye %94 gibi yüksek oranda dirençli çıkmasının en büyük nedeninin penicillinase yapması (%95.7) olduğunu gösteriyor. Penicillinase enzimini saptamada asidimetrik yöntemi kullandık (50). Slack ve arkadaşları, 1977 de H.İnfluenzoe için kullandıkları yöntemde Altay ve arkadaşlarının yaptığı değişiklikleri aynen uyguladık (45,48). Bu yöntem ise *Staph. aureus*ların penicillinaz enzimi varlığını saptamada en basit yöntem olduğunu gördük (1,33,37,52).

Stafilokokların penicillin-G ye direnç kazanmaları Fleming'ten beri bilinen bir gerçektir. Dünyadaki benzyl penicillin üretiminin yılda 5.000 - 10.000 ton olduğu ve yeterli dozda kullanılmadığı düşünülürse bu sonucu doğal karşılamak gerekir (41).

Ankara'da Akman, dirençli suş oranının 1959 da %66, 1962 de %84, 1965 da %86 olduğunu (36), İstanbul'da ise Çetin ve arkadaşları, 1958-61 de %79-82 olduğunu kaydedmişlerdir (37,69). Yine 1980 de Ankara'da Aktaş ve arkadaşları , Staph. aureuslarda penicillin direncinin %89 olduğunu saptamışlardır (45). Ülkemizde bu dirençliliğin penicillinase enzimine bağlı olup olmadığı pek incelenmemiştir. Ancak Günalp, penicillin-G ye dirençli Staph. aureus suşlarınınin %53 inde enzim aktivitesi olduğunu saptamıştır (71).

Penicilline dirençli Staph. aureus suşlarının giderek arttığını; Londra'da yapılan çalışmalarda; 1946 da %14, 1947 de %38, 1948 de %59 bulunmuştur (30). Foley ve Perret, 1962 de %82.1 (53), 1970 yılında Chicago'da %60.5 (54); Rosen ve arkadaşları, 1972 de Florida'da %87.2 (38); Lee ve Komorny California'da 1976 da %52.5 (72), Rosenblatt ve Neuman 1978 de %84 (55), Montgomery ve arkadaşları % 82.9 (73), 1982 de ise Washington'da Oberhofer ve Towle penicilline karşı direnci %85 (74) olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda penicilline dirençlilik % 94 olarak bulunmakla yerli ve yabancı yayınlarda incelediğimiz tüm çalışmalardan yüksek bulunmuştur. Bu da gösteriyor ki Staph. aureusların Penicilline- G ye dirençlilik oranı yıllara göre artmaktadır. Bunun nedeni yurdumuzda gelişigüzel antibiyotik kullanma alışkanlığı olsa gerektir.

Günalp ve arkadaşları, 1977 yılında yaptıkları çalışmada penicillin-G ye dirençli Staph. aureus suşlarının %58 inde enzim aktivitesi saptamışlardır (71). Aktaş ve arkadaşları, penicilline dirençli suşlarda %84.8 oranında asidimetrik yöntemle penicillinase enzimi saptamışlardır (45).

1962 yılında Foley ve Perret iyodometrik yöntemle %82.1 (53), 1972 yılında Rosen ve arkadaşları , kapiller tüp yöntemiyle %87 (38); 1976 da Lee ve Komomy ise %52.5 (72); 1978 de Rosenblatt ve Neuman, %84 (55); 1982 de de Oberhofer ve arkadaşları, %83.3 (74) olarak penicillinase enzim aktivitesi saptamışlardır.

Bizde dirençli 94 Staph. aureus suşunda %95.7 penicillinase enzim aktivitesi saptadık. Bu sonuç şimdiye kadar öğrendiğimiz yerli ve yabancı yayınlarda sunulan sonuçlardan yüksektir.

Stafilokoklarda benzyl penicillin dirençliliği, kromozal beta-lactamase'a veya bu enzimi kodlayan ekstrakromozomal plazmid varlığına bağlı olabileceği gibi, " Intrinsic factor " e de bağlı olabilir (methicillin dirençliliği) (31,32) . Veya bakteri " autolytic enzyme " yetersizliği nedeni ile penicillin'lere tolerans gösterebilir (32,45) .

1962 de Anđ, yurdumuzda methicillin dirençliliğinin %2,4 olduğunu yayınlamıştır (70) . Biz bulgularımızda 68 (%68) duyarlı, 10 (%10), az duyarlı, 22 (% 22) dirençli, olduğunu saptadık.

SONUÇ

Staphylococcus aureus bir türlü ortadan kaybolmayan ve şimdilerde hem hastane infeksiyonlarında hem de diğer infeksiyonlarda eskisinden daha sık olarak karşımıza çıkmakta olan bir patojendir. Bu bakteri, tarih açısından insanlar arasında en büyük felaketlere yol açmış bir patojen olarak bilinir.

Staphylococcus aureus bir patojen olarak olağanüstü diyebileceğimiz silahlarla donatılmıştır; Derideki ve mukozalardaki küçük çatlaklardan girerek çabucak koloniler oluşturup istila hareketine girişmesini; ayrıca da konak savunma mekanizmalarının çoğuna karşı rahatlıkla korunmasını sağlayan bir biyokimyasal özelliklere sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı sık sık kan dolaşımına ulaşabilmekte, akut bakteriyel endokardit, yaygın metastatik abseler ve endotoksik şok sendromunu meydana getirebilmektedir. Toksik şok sendromuna da neden olabilmekte, bundan da enterotoksinleri ve ekzotoksinleri sorumlu tutulmaktadır.

Staphylococcus aureus'un bu inatçı patojenliğini yeni

baştan biyolojik, klinik, diagnostik ve terapötik yönden incelemek gerekmektedir.

Staphylococcus aureus infeksiyonlarında ilk tercih edilecek antibiyotik, antibiogram yapılmaya kadar, vancomycin'dir.

Ülkemizde beta-lactamase dirençli semi-sentetik penicillinlerin ve vancomycin'in olmayışı bu terapötiklerin bir an önce yapılmasına başlanması veya ithal edilmesi gerektiğini bir kere daha gözler önüne sermektedir.

ÖZET

Çeşitli materyellerden izole ettiğimiz 100 adet Staph. aureus suşu penicillin-G ye 1 (% 1) i duyarlı, 5 (% 5) i az duyarlı , 94 (% 94) ü dirençli bulundu.

Penicilline dirençli 94 suşun 90 (% 95.7) inde asidimetrik yöntemle penicillinaz enzim varlığı saptandı. 4 (% 4,3) ünde penicillinaz enzim varlığı saptanamadı. Penicillin-G ye az duyarlı (21-28 mm) ; 5 suşun 4 ünde (% 80) penicillinaz enzim aktivitesi saptandı. Penicillin-G ye duyarlı bir suşta da penicillinaz varlığı saptanamadı.

100 adet Staph. aureus suşun methicilline 68 (%68) duyarlı, 10 (%10) az duyarlı , 22 (% 22) sine dirençli bulundu.

KAYNAKLAR

- 1- Bilgehan, E.: Klinik Mikrobiyoloji, 4. Baskı, Bilgehan Basımevi Bornova-İzmir, 1983, s. 132
- 2- Onul, B.: İnfeksiyon Hastalıkları , 6. Basım. A.Ü. Tıp Fakültesi Yayınlarından - ANKARA - 1980; Sayfa.94-598-627
- 3- Hanifin, J.M., Rogge, J.L.: Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis, Arch Dermatol 1977, 113: 1383-6.
- 4- Murray, H.W., Tuazon, C.U., Sheagren, J.M.: Staphylococcal septicemia and disseminated intravascular coagulation; Staph. aureus endocarditis mimicking meningococemia; Arch Intern Med 1977, 137: 844-7
- 5- Watanakunakorn, C., Tan, J.S., Phair, J.P.: Some salient features of Staph. aureus endocarditis, Am J Med 1973; 54:473-81
- 6- Scheld, W.A., Sande, M.A.: Endocarditis and intravascular infections , in; Mendell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E., eds. Principles and practise of infections diseases, New York, John Wiley, 1979., 653-90
- 7- Smith, J.A., Occomer, J.J., Willis, A.L.: Nasal carriage of Staph. aureus in diabetes mellitus, Lancet 1966: 2:776-77

- 8-- Katona, JM., Tata, G., Scanlon, RT., Bellanti, JA.: Hyper IgE Syndrome; a disease with suppressor T cell deficiency. Ann Allergy 1980 ; 45: 295-300
- 9-- Tuazon, CU., Perez, A., Kishaha, I., Sheagren, JN.: Staph. aureus among insulin-injecting diabetic patients an increased carrier rate, JAMA 1975; 231: 1272
- 10-- Rogolsky, M.: Nonenteric toxins of Staph. aureus Microbiol Rev. 1979 ; 43: 320-60
- 11-- Tudd, J., Fishaud, M., Kapral, F., Welch, T.: Toxic-shock syndrome associated group I staphylococci. Lancet 1978: 2:1116-6.
- 12-- Schlievert, PM., Shands, KN., Dan, BB., Schmid, GP., Nishimura RD.: Identification and characterization of an exotoxin from staph. aureus associated with toxic-shock syndrome. J. Infect. Dis. 1981 ; 143:509-16.
- 13-- Schutzer, SE., Fischetti, VA., Zabriskie, JB.: Toxic-shock syndrome and Lysogeny in Staph. aureus. Science 1983: 220:316-8
- 14-- Pullack, M., Weinberg, WC., Hoskins, WJ., et al. Toxinogenic vaginal infections due to Staph. aureus in menstruating rhesus monkeys with out toxic-shock syndrome, J. Infect. Dis. 1983; 147, 963-4
- 15-- Kapral, FA.: Epidermal toxin production by staph. aureus strains from patients with toxic-shock syndrome. Ann Intern Med. 1982; 96: 972-4.

- 16-- Chesney, R.W., Mc Carron, D.M., Haddad, J.G., et al. Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the Staphylococcal toxic-shock syndrome. J Lab . Clin Med. 1983; 101:576-85
- 17-- Chesney, P.J., Crass, B.A., Polyak MB, et al . Toxic-shock syndrome; management and long-term sequiac. Ann Intern Med. 1982; 96:847-51.
- 18-- Paris AL, Herwaldt, I.A., Blum D., Schmid GP, Shands, K.N., Broome, C.V.: Pathogenic findings in twelve fatal cases of toxic-shock syndrome. Ann. Intern Med , 1982; 96:852-7.
- 19-- Knight, R.G., Shlaes, D.M.: Rapid identification of Staphylococcus aureus and streptococcus pneumoniae from blood cultures. J. Clin Microbiol 1983; 17:97-9
- 20-- Deruth, P.J., Gerding, D.N., Crosley, K.: Staphylococcus aureus bacteriuria . Arch. Intern Med. 1979; 139: 78-80.
- 21-- Behrens, M.M., Holland, J.M.: Periureteritis plastica, report of a case following Staphylococcal infection. J Urol 1967; 97:829-32
- 22-- Shulman, S.T., Ayoub, F.M.: Severe staphylococcal sepsis in adolescents. Pediatrics. 1976: 58:52-66
- 23-- Hicher, J.P., Nelson , A.J., McCracken , G.H., Jr. Acute disseminated Staphylococcal disease in childhood. Am J Dis Child 1977; 131:181-5

- 24- Wilson, R., Hamburger, M.: Fifteen years experience with Staphylococcus septicemia in a large city hospital: analysis of fifty-five cases in the Cincinnati General Hospital: 1940 to 1954 Am J Med 1957; 22: 437-57
- 25- Nolan, C.M., Beaty, H.N.: Staphylococcus aureus bacteremia: current clinical patterns. Am J Med 1976; 60: 495-500
- 26- Tuazon, C.U., Lin, M.Y.C., Sheegren, J.L.: In vitro activity of rifampin alone and in combination with nafcillin and vancomycin against pathogenic strains of Staphylococcus aureus . Antimicrob Agents Chemother 1978; 13:759-61
- 27- Onul, M.: Sistemik infeksiyon hastalıkları, II. Baskı Hacettepe -TAŞ Kitapçılık LTD .ŞTİ. Ankara, 1983; s. 75
- 28- Unat, E., K.: Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi, I. Baskı, Dergah Yayınları, 1982, s: 434
- 29- Tokbaş, A.: Hastane İnfeksiyonları, Ayan Kitabı, E.Ü. Matbaası, İzmir, 1981, s: 7
- 30- Duval, J., Soussy, C. J.: Antibiotiques Cours de Bacteriologie-Virologie, Universite Paris Val-de-Marne, Faculte de Medicine de Creteil. Paris, 1979, 56
- 31- Lacey, R. W.: The Beta Lactam Antibiotics Penicillins and Cephalosporins in Perspective , First published, Hodder and Stoughton, London Sydney Auckland Toronto, 1980 , p: 172.

- 32- Sabath, LD., Wheeler, N., Laverdiere M., Blazevic, D.,
Wilkinson, B.J.: A New type of penicillin resistance
of Staphylococcus aureus, Lancet, 1: 443, 1977
- 33- Bilgehan, H.: Genel mikrobiyoloji ve bağışıklık bilimi,
2. Baskı, Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir, 1983 s: 149:
196- 223
- 34- Akman, M.: Bakteri genetiği, Cumhuriyet Üniversitesi Ya-
yını No: 1/Sivas, 1977, s: 402
- 35- Koyuncuoğlu, H.: Farmakoloji Dersleri, Sennet Matbaası
İstanbul-1970. s: 590-604
- 36- Akman, M.: Patogen stafilokokların antibiyotiklere direnç
oranlarındaki artış, Türk Hij. Tec. Biol. Derg. 26:234,
1966
- 37- Çetin, E. I., Ang, Ö., Kasımoğlu, Ö., Ersoy, M., Gence, H.: State
of susceptibility to antibiotics of 832 bacterial strains
isolated in İstanbul in 1960-1961, Path. Microbiol.,
27:54, 1964.
- 38- Rose n, I G., Jacobson, J., Rudderman, R.: Rapid capillary tube
method for detecting penicillin resistance in Staphylococcus
aureus , Applied Microbiol., 23:649, 1972.
- 39- Faville, R.J., Zaske, D.E., Kaplan, H.L., Crossley, K., Sabath, LD., Quite
P.G.: Staphylococcus aureus endocarditis combined therapy
with vancomycin and rifampin JAMA 1978; 240:1963-5

- 40- Rolinson, G.N.: Beta-laktam antibiyotiklerine karşı bakteriyel resistans ve beta-laktamaz inhibitörü klavulanik asidin önemi, İstanbul Tıp Fakültesi I. Ulusal Kemoterapi Kongresinde sunulan tebliğ özeti, Marmaris - Türkiye, 6-8-Mayıs. 1986
- 41- Penicillin today (editorial), Lancet, 2: 1083, 1978
- 42- Selwyn, S.: The beta-lactam antibiotics penicillins and cephalosporins in perspective, First published, Hodder and Stoughton, London Sydney Auckland Toronto, 1980 , p: 173
- 43- Maclean, L.W., Bowden H W., Albritton ,W L.: TEM Type beta-lactamase production in haemophilus ducreyi, Antimicrob. Agents and chemother, 17: 897, 1980
- 44- Salyers A A, Wong, J., Wilkins T D.: Beta - lactamase activity in strains of bacteroides melaninogenicus and bacteroides oralis, antimicrob. Agents Chemother., 11: 142, 1977.
- 45- Aktaş, F., Ata, H., Altay, G.: Stafilokokların penicillinase aktivitesi ve penicillin-G ile Oxacillin'e duyarlılığı. Mikrobiyol. Bülte, 14: 27, 1980.
- 46- Koneman, B W., Allen S D., Dozell R., Sommers, H.: Color Atlas and Textbook of diagnostic microbiology, J.B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto, 1979, p: 188

- 47- Scheifele, D W., Syriopoulou W P., Harding A L., Emerson B B., Smith A L.: Evaluation of a rapid Beta-Lactamase Test for detecting ampicillin-resistant strains of haemophilus influenzae type B, Pediatrics, 58: 382, 1976
- 48- Slack H P., Wheldon, D B., Türk D C.: A Rapid test for beta-lactamase production by haemophilus influenzae, Lancet, 29: 906-1977.
- 49- Thornsberry, G., Kirven L A.: Ampicillin resistance in haemophilus influenzae as determined by a rapid test for beta-lactamase production , Antimicrob. Agents. Chemother., 6: 653, 1974
- 50- Sonne Wirth, Alex, C., Jarett Leonard.: Grad wahl's clinical laboratory methods and diagnosis Volume two, The C.V. Mosby Company. St Luis. Toronto, London, 1980. s. 1980-1941-1947-1959
- 51- O'Callaghan C H., Morris A., Kirby S. M et al.: Novel method for detection of beta-lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate, Antimicrob. Agents Chemother, 1: 1083, 1978
- 52- Catlin W B.: Iodometric detection of haemophilus influenzae beta-lactamase rapid presumptive test for ampicillin resistance , Antimicrob. Agents. Chemother., 7: 265, 1975.
- 53- Foley J M., Ferret, C.: Screening bacterial colonies for penicillinase production, A Wekkly journal of science nature (Löndon) , 195: 287 , 1962

- 54- Yorkman R G., Farrar W E.: Activity of penicillinase in Staphylococcus aureus as studied by the iodometric Method, J. Infect. Dis., 121: 433, 1970.
- 55- Rosenblatt J E., Neumann A M.: A rapid slide test for penicillinase, Am. J. Clin. Pathol., 69 : 351, 1978.
- 56- Hodge W., Ciak J., Tramont E C.: Simple method for detection of penicillinase producing neisseria gonorrhoeae, Journal of Clin. Microbiol., 7: 102, 1978
- 57- Kjellander J., Hyrback K E.: A simple test for penicillinase production, Acta Path. Microbiol. Scand. 61:494, 1964
- 58- Wallace R J., Vance P., Weissfeld A., Marti R R.: Beta lactamase production and resistance to beta-lactam antibiotics in Nocardia, Antimicrob. Agents Chemother., 14:704, 1978
- 59- Çetin, E.T.: Pratik mikrobiyoloji , 2. Baskı, Menteş Matbassı- İstanbul- 1968, s. 496.
- 60- Hall W H.: Evaluation of a commercial microdilutin system for quantitative susceptibility testing of aminoglycosides against multidrug resistant, gram negative bacilli, Antimicrob. Agents Chemother., 17: 20,, 1980.
- 61- Who expert committee on biological standardization thirty-second report-technical, Report series 573 World Health Organization, Geneva 1982.

- 62- Saravolatz L.D., Pohlod D.J., Arking L.M.: Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections; a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med.* 1982; 97: 125-9
- 63- Coleman, D.C., Pomeroy, H., Estridge, J.K., Keane, C.T., Cafferkey, M.T., Honei, R and Foster, T.J.: Susceptibility to antimicrobial agents and analysis of plasmids in gentamicin and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* from dublin hospitals. *The pathological society of great Britain and ireland. Vol. 20, 1985 s: 144-166.*
- 64- Townsend, D.E., Ashdown, N and Grubb, W.B.: Evolution of Australian isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* a problem of plasmid incompatibility. *The pathological society of great Britain and Ireland Vol. 20 s: 49-61*
- 65- Ronald, N., Jones, M.D., Daniel, C., Edson, M.S., MT(ASCP) and the cap microbiology resource committee. Special topics in antimicrobial susceptibility testing: Test accuracy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pneumococci*, and the sensitivity of Beta-lactamase methods. *American Society of Clinical Pathologists.*
- 66- David, F., Townsend, Nola Ashdown, Michael momoh and Warren B. Grubb.: Distribution of plasmid-borne resistance to nucleic acid binding compounds in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of antimicrobial Chemotherapy (1985) 15, 417-434.*

- 67- Yukio utsuz and Takeshi Yokota : Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbial agents and chemotherapy*. Sept. 1985, Vol. 28. No.3 p. 397-403
- 68-Gillespie, M.T., May, J.W and Skurray, R.A.: Antibiotic susceptibilities and plasmid profiles of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A Retrospective study. *The pathological society of great Britain, Ireland* 1984 , vol. 17, 295-310
- 69- Çetin, E.T., Ang ve arkadaşları : 1958-1959 senelerinde izole ettiğimiz 405 bakteri suşunun antibiyotiklere ve furodantin'e hassasiyetlerinin denemesi. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 23: 143, 1960
- 70- Anđ, Ö.: Muhtelif penicillinlerin *Staphylococcus pyogenes aureus* suşlarına etkisi *İst. Ü. Tıp. Fak. Mec.* 25: 62, 1982.
- 71- Günalp, A., Baykan, Ş ve arkadaşları : Penisilline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında penisillinaz aktivitesinin ve genetik lokasyonunun saptanması. *Microbiol. Bült.*, 11: 267, 1977.
- 72- Lee W.S., Komorny L.: New method for detecting in vitro inactivation of penicillins by *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 10: 564, 1976.

- 73-- Montgomery, K., Raymondo, I., Drew, W.L.: Chromogenic Cephalosporin Spot Test to detect beta-lactamase in clinically significant bacteria, *Journal of clinical microbiol.*, 9: 205, 1979
- 74-- Oberhofer, I.R., Towle, D.W.: Evaluation of the rapid penicillinase paper strip test for detection of beta-lactamase, *Journal of clinical microbiol.*, 15: 196, 1982.