

**CİLTEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOKLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI,
β-LAKTAMAZ AKTİVİTELERİ VE PLAZMİT DNA İÇERİKLERİ**Recep KURT¹Belma ASLIM²Yavuz BEYATLI²Z.Nur YÜKSEKDAĞ²**ÖZET**

Bu çalışmada, ciltten 18 adet Stafilocok bakterisi izole edilmiştir. İzolatların 15°C'de üreme, 45°C'de üreme, %10 NaCl'de üreme, %15 NaCl'de üreme, fruktoz, trehaloz, mannoz, salisin, riboz, ksiloz, rafinoz, sükröz, laktoz, mannitol, maltoz ve galaktoz şekerlerini kullanma testleri yapılmıştır. İdentifikasyon sonuçları bunların *Staphylococcus aureus* (16), *Staphylococcus sp.* (2) olduğunu göstermiştir. İzolatların penisilin-G, sefazolin, rifampisin, eritromisin, imipenen, siprofloksasin, tetrasiklin, kloramfenikol, vankomisin, sefuroksim, klindamisin, ampisilin, gentamisin, mezlosilin, trimsulfamet, amikasin antibiyotiklerine duyarlılık testleri yapılmıştır.

Stafilocok izolatları arasında 12 izolatta β-laktamaz aktivitesi belirlenirken, iki izolatın zayıf β-laktamaz aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. Metisiline direnç incelendiğinde, ciltten izole edilen 10 izolatın (%55.6) dirençli olduğu gözlenmiştir.

İzolatların plazmit DNA analizlerinde, bir izolatta üç plazmit, beş izolatta iki plazmit, yedi izolatta da bir plazmit belirlenirken, beş izolatta plazmit belirlenememiştir. Plazmit DNA'ların molekül ağırlıkları 0.6-4.3 kb arasında tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, antibiyogram, β-laktamaz, plazmit DNA

**DETERMINATION OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY, β-LACTAMASE ACTIVITY AND
PLASMID DNA'S OF STAPHYLOCOCCUS BACTERIA ISOLATED FROM SKIN****SUMMARY**

In this study, 18 *Staphylococcus spp.* were isolated from skin totally. Growth at 15°C, at 45°C, in 10% NaCl, in 15% NaCl and use of fructose, trehalose, mannose, salicin, ribose, xylose, raffinose, sucrose, lactose, mannitol, maltose ve galaktose sugar tests were evaluated on isolated *Staphylococcus spp.* Results of identification pointed out to 16 isolates of *Staphylococcus aureus* and 2 isolates of *Staphylococcus sp.* Sensivity tests of the strains to penicillin-G, cephalosporin, rifampicin, erythromycin, imipenem, ciprofloxacin, tetracycline, gentamycin, mezlocillin, trimetoprim-sulphamethoxazole, amikacin antibiotics were carried out.

β-lactamase activity was found in 12 strains of *Staphylococcus spp.* Two strains showed weak β-lactamase activity. When the resistance to methicillin was examined, 10 strains (55.6%) were found resistant to methicillin.

Plasmid DNA analyses of strains were identified as; three plasmids in one strain, two plasmids in five strains and one plasmid in seven strains. No plasmids were determined in five strains. Molecular weights of the plasmids were ranged between 0.6-4.3 kb.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, antibiogram, β-lactamase, plasmid DNA

GİRİŞ

Stafilocoklar günümüzde en sık karşılaşılan insan patojenleridir ve kaynağı yine insanlardır (1, 2). Stafilocokların yüzyıllardır hastane enfeksiyonlarında, yüksek oranda (%3.4-14.1) mortalite

ve morbiditeye sahip olduğu bilinmektedir (3). Patojen Stafilocok bakterileri, vücuda cilt, hava ve kontamine olmuş gıda maddeleri ile girmektedir (4). Stafilocoklar konuk oldukları insanda, en basit

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara

²Gazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara

Yazışma adresi: Dr. Zehra Nur YÜKSEKDAĞ, G.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bl., Ankara
e-posta: znurujuksekdağ@gazi.edu.tr Tel: +90 312 212 60 30 Fax:+90 312 212 22 79

cilt enfeksiyonundan, en ağır bakteremilere kadar çok geniş bir enfeksiyon spektrumunda etken olabildiklerinden, çabuk ve doğru olarak tanımlanmaları gerekmektedir (5).

Son zamanlarda neden oldukları enfeksiyonlarla yoğun ilgi odağı olan *S.aureus* bakterileri, genellikle antibakteriyel ajanlara karşı ya dirençlidirler ya da duyarlı oldukları antibiyotiklere karşı kısa sürede ürettikleri β -laktamaz enzimi ile direnç kazanmaktadırlar (6).

S.aureus'da gözlenen en önemli antibiyotik direnci metisilin dirençliliğidir (7). Metisiline direnç, oluşum mekanizması itibarıyla birçok β -laktam antibiyotiğine direnci de beraberinde getirmektedir. Böylece en yaygın ve güvenilir β -laktam antibiyotikleri, metisiline dirençli mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda kullanılamaz hale gelmektedir (7,8). Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'lar son yıllarda diğer *S.aureus* enfeksiyonlarının yerine geçmekten çok, ayrı bir Stafilokoksik enfeksiyon grubunu oluşturmaktadır. MRSA'lar tüm β -laktamlara, aminoglikozitlere, klindamisine ve eritromisine dirençlidir (9).

Günümüzde MRSA, majör bir nozokomiyal patojendir. MRSA prevalansının, hem coğrafi bölgeler arasında, hem de aynı bölgede yer alan sağlık kuruluşları arasında değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bu konuyla ilgili bir çalışmada, MRSA izolatlarının Yunanistan, İngiltere, İtalya, Portekiz, İspanya ve Belçika'da sırasıyla %44.4, %41.5, %40.9, %34.7, %24.8, %23.6 olduğuna ve bu oranların yüksekliğine değinilmiştir. Oranların, Almanya için %13.8 ve Avusturya için %8.8 gibi orta düzeyde seyrettiğinin vurgulandığı çalışmada, İsveç'te %0.8, Hollanda ve Danimarka'da ise %0.6 gibi düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (7).

Bakterilerin β -laktamaz üreterek antibiyotiği parçalaması nedeniyle, antibiyotiklere karşı dirençten sorumlu mekanizmalar arasında β -laktam, ilk sırada yer almaktadır. β -laktamazlar, β -laktam antibiyotiklere bağlanarak onları hidrolize eder ve bu yolla bakteriyel dirence neden olur (10). Penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamlara yönelik olarak oluşan bakteriyel

direncin en yaygın nedeni, β -laktamaz enzimleridir. Bu enzimler, bakteriyel penisilin bağlayan proteinlerle (PBP) reaksiyona girerek, hücre duvarı sentezini bozan 4 üyeli β -laktam halkasını hidrolize ederek etki gösterirler. Bu halka açıldığı zaman antibiyotik aktivitesi kaybolur (7, 11,12).

Sunulan çalışmada, ciltten *S.aureus* bakterilerinin izolasyonu, metisilin direnci, β -laktamaz aktiviteleri, Novabiosin'e duyarlılıkları ile plazmit DNA profillerinin çıkarılması amaçlanmıştır. Ayrıca *S.aureus* bakterilerinin hastalık yapıcı enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Eğitim Hastanesinde, ameliyathane ve kliniklerde çalışan personel arasından rastgele seçilen 12'sinden izole edilen 18 cilt örneği ile gerçekleştirilmiştir.

Bakterilerin İzolasyonu

Cilt örnekleri Nishijima ve arkadaşlarının çalışmalarındaki benzer olarak, parmak ucu (a), parmak üzeri (b) ve parmak arasının (c) 1 cm²'lik alanından steril eküvyonla alınmıştır (3).

Bakterilerin ciltten izolasyonunda, örnekler 2 mL'lik Trypticase Soya Buyyon içeren besiyerine aktararak 4-6 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kültür ortamı karıştırılıp, steril eküvyonla %5 defibrine koyun kanlı agar besiyerinin yüzeyine aşılana kültür 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir.

Besiyerlerinde üreyen, β -hemoliz yapan, beyaz-sarımtırak veya krem renkli, üzeri düzyuvarlak ve S tipinde kolonilerden izolasyonlar yapılarak, Trypticase Soya Buyyon besiyerine aşılanaştır (14).

Bakterilerin İdentifikasyonu

İzole edilen bakterilerin identifikasyonları için, kanlı besiyerinde üreme durumu, Mannitol Salt Agar Besiyeri'nde renk oluşumu (15,16), Novabiosin'e duyarlılık (16,17), β -laktamaz aktivitesi (18), katalaz testi (4) ve koagülaz testi (19) kullanılmıştır. *S.aureus* izolatlarını

diğer Stafilokoklardan ayırmak için, bakterilerin göstermiş olduğu fizyolojik ve biyokimyasal özellikler şu şekilde belirlenmiştir: 15°C'de üreme (+), 45°C'de üreme (+), % 10 NaCl'de üreme (+), % 15 NaCl'de üreme (+), fruktoz (+), trehaloz (+), mannoz (+), salisin (-), riboz (+), ksiloz (-), rafinoz (-), sükröz (+), laktöz (+), mannitol (+), maltoz (+) ve galaktoz (+). Bu testlerde, parantez içindeki değerler *S.aureus* için elde edilen değerleri ifade etmektedir.

Bakterilerin bütün tanımlama testleri ve değerlendirilmeleri, genel identifikasyon yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (17).

Antibiyotiklere Duyarlılığın Belirlenmesi

İzolatların duyarlılık ve dirençlilik testleri Bauer-Kirby Disk Yöntemi ile yapılmıştır (20). Kontrol olarak, standart antibiyotik penisilin-G (P 10Ü), Sefazolin (CZ 30g), İmipenem (IPM 10g), Sefuroksim (CXM 30g), Ampisilin (AM 10g), Mezlosillin (MEZ 75g), Rfampisin (RF 30g), Eritromisin (E 15g), Siprofloksasin (CIP 5g), Tetrasiklin (TE 30g), Kloramfenikol (C 30g), Vankomisin (VA 30g), Klindamisin (DA 2g), Gentamisin (CN 10g), Trim-Sulfamet (TS 1.25+23.75g), Amikasin (AK 30g), Metisilin (ME 1g) ve Novobiosin (NV 5g) diskleri kullanılmıştır. Disklerin etrafında oluşan inhibisyon zon çapları kumpasla ölçülerek duyarlılık ve dirençlilik oranları saptanmıştır (20,21).

Metisilin Dirençliliği

Metisiline dirençli Stafilokokların tespitinde disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Bu testte metisilin disklerinin kullanılmasının, hatalı sonuçların alınmasına neden olabileceği göz önünde bulundurularak, saklama sırasında daha stabil ve güvenli olan oksasilin disklerinin kullanılması tavsiye edilmektedir (20).

Plazmit DNA izolasyonu

Bakterilerin plazmit DNA'ları Sambrook ve arkadaşlarının çalışmalarına göre tespit edilmiştir (22). Plazmit DNA'ların moleküler ağırlıkları kb olarak hesaplanmıştır. Marker olarak "Super Coiled DNA Ladder" (Sigma D-5292) kullanılmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

S.aureus, hastane ortamında yoğun şekilde bulunan potansiyel bir nozokomiyal patojen olarak bildirilmektedir. Patojenitesi dünya çapında kabul edilen bu mikroorganizmanın, hastane personelinin çeşitli vücut bölgelerinde kolonize olarak taşındığı, yayıldığı ve ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara neden olduğu araştırmacılar tarafından açıklanmaktadır (9, 21).

Bu çalışmada, parmak ucundan 7, parmak üzerinden 4 ve parmak arasından 7 adet olmak üzere toplam 18 adet Stafilokok, ciltten izole edilmiştir. Bu izolatların örnek alma yerleri, numaraları, sayıları ve yüzdeleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Ciltten izole edilen Stafilokok izolatlarının örnek alma yerleri, numaraları, sayıları ve yüzdeleri

Örnek Alma Yerleri	İzolat Numaraları	İzolat Adedi	%
Parmak Ucu	1a, 2a, 3a, 6a, 7a, 9a, 10a	7	38.8
Parmak Üstü	6b, 7b, 8b, 10b	4	22.2
Parmak Arası	2c, 4c, 5c, 7c, 8c, 10c, 11c	7	38.8

Ciltten izolasyonda Stafilokok bakterilerinin parmak ucu (%38.8) ve parmak arasında (%38.8), parmak üstüne (%22.2) göre daha yoğun olduğu gözlenmiştir.

Novobiosin'e duyarlılık, β-laktamaz aktivite-leri ve plazmit DNA sayısı ile moleküler ağırlıkları Tablo 2' de verilmiştir.

Ciltten izole edilen *S.aureus* izolatlarının β-laktamaz aktivitesinin %66.7'sinin pozitif, %22.2'sinin zayıf olduğu ve %11.1'inin aktivite göstermediği bulunmuştur (Tablo 2). İzolatların çoğunda β-laktamaz aktivitesi ile penisiline dirençlilik arasında korelasyonun varlığı belirlenmiştir.

Plazmit DNA izolasyonunda izolatlardan 13'ünde moleküler ağırlıkları 0.6-4.3 kb arasında değişen, bir - üç adet plazmit DNA tespit edilmiştir. *S.aureus* izolatlarından üçünde (5c,7a ve 10b) ve 3a, 7b izolatlarında plazmide rastlanmamıştır.

Tablo 2. Stafilokok izolatlarının novobiosin duyarlılıkları, β-Laktamaz aktiveleri, plazmit DNA sayısı ve moleküler ağırlıkları

İzolat No	Tür Adı	*N.Duyarlılığı	β-Laktamaz Akt.	Plazmit DNA S.	Moleküler Ağır.(kb)
1a	<i>S.aureus</i>	+	+	1	2.4
2a	<i>S.aureus</i>	+	±	1	2.3
2c	<i>S.aureus</i>	-	+	2	2.3-1.8
4c	<i>S.aureus</i>	-	+	2	4.3-2.3
5c	<i>S.aureus</i>	-	+	-	*
6a	<i>S.aureus</i>	-	+	3	2.3-1.0-0.6
6b	<i>S.aureus</i>	-	+	1	0.6
7a	<i>S.aureus</i>	+	+	-	*
7c	<i>S.aureus</i>	-	+	1	1
8b	<i>S.aureus</i>	-	-	1	1.6
8c	<i>S.aureus</i>	-	±	2	2.4-1.6
9a	<i>S.aureus</i>	-	-	2	2.3-1.6
10a	<i>S.aureus</i>	-	+	1	1.8
10b	<i>S.aureus</i>	-	+	-	*
10c	<i>S.aureus</i>	-	+	2	2.3-1.8
11c	<i>S.aureus</i>	-	+	1	2.3
3a	<i>S.aureus</i>	-	-	-	*
7b	<i>S.aureus</i> spp.	-	-	-	*

- + : Pozitif reaksiyon
- : Novobiosine duyarlı, β-Laktamaz negatif reaksiyon
± : Zayıf reaksiyon
* : Plazmit yoktur
* N : Novobiosin

Livermore, β-laktamaz enziminin sentezinin plazmit DNA tarafından kontrol edildiğini ve plazmidin bakteriler arasında transfer edilerek bakterilerdeki direnci artırdığını açıklamıştır (23). Schito, β-laktamaz enziminin kromozomal kaynaklı da olabileceğini bildirmiştir (7). Bu çalışma da, *S.aureus* 5c, 7a ve 10b izolatlarının β-laktamaz aktivitesi göstermelerine rağmen plazmit DNA içermediklerinin saptanmış olması, β-laktamaz enziminin kromozomal kaynaklı olabileceği fikrini doğrulayan bir bulgudur.

Sunulan çalışmada, izolatların antibiyotiklere dirençlilik ve duyarlılık testleri için β-laktam antibiyotikleri (mezlosilin, imipenem, sefuroksim, penisilin-G, ampisilin ve sefazolin) ve diğer antibiyotikler (amikasin, gentamisin, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, vankomisin, klindamisin, trim-sulfamet ve rifampisin) kullanılmıştır.

Stafilokok bakterilerinin β-laktam antibiyotiklerine ve diğer antibiyotiklere duyarlılık sonuçları Tablo 3'de, % duyarlılık oranları Tablo 4'de verilmiştir.

İzolatların kullanılan antibiyotikler içinde %83.3'lük oranla en fazla penisilin-G'ye karşı dirençli olduğu tespit edilirken, imipenem, siprofloksasin, vankomisin, trimsulfamet ve amikasin antibiyotiklerine karşı %100 duyarlılık

Tablo 3. Stafilokok izolatlarının β-Laktam ve diğer antibiyotiklere gösterdiği duyarlılık sonuçları

İzolat No	P	CZ	IPM	CXM	AM	MEZ	RF	E	CIP	TE	C	VA	DA	CN	TS	AK	NV	ME
1a	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
2a	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
2c	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
4c	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
5c	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6a	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
6b	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
7a	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
7c	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8c	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9a	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10a	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-
10b	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-
10c	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-
11c	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3a	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
7b	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- P : Penisilin-G CZ: Sefazolin IPM: İmipenem CXM: Sefuroksim AM: Ampisilin AK : Amikasin
MEZ: Mezlosilin RF: Rifampisin E : Eritromisin CIP : Siprofloksasin TE : Tetrasiklin ME: Metisilin
C : Kloramfenikol VA: Vankomisin DA : Klindamisin CN : Gentamisin TS : Trim-Sulfamet NV: Novobiosin
+ : Duyarlı - : Dirençli

gösterdiği belirlenmiştir. Kozasky ve arkadaşları, ciltten izole ettikleri *S.aureus* izolatlarının penisilin-G'ye %20-30 oranında duyarlı olduklarını ve bunların penisilinaz enzimi sentezlemediklerini açıklamışlardır (24). Rubin ve çalışma grubu, izole ettikleri 19 adet Stafilokok izolatından tümünün vankomisine duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir (25). Vankomisin'in, *S.aureus* üzerinde etkisinin yüksek olduğunu vurgulayarak, bu antibiyotiğin belirtilen bakteri enfeksiyonlarında kullanımını öneren araştırmacılar da vardır (26, 27).

Tablo 4. Stafilokok izolatlarının antibiyotiklere gösterdiği % duyarlılık oranları

Antibiyotik Adı	Duyarlı	Dirençli
Penisilin-G	16.7	83.3
Sefazolin	77.8	22.2
İmipenem	100	-
Sefuroksim	77.8	22.2
Ampisilin	27.8	72.2
Mezlosillin	77.8	22.2
Rfampisin	94.4	5.6
Eritromisin	66.7	33.3
Siprofloksasin	100	-
Tetrasiklin	55.6	44.4
Kloramfenikol	94.4	5.6
Vankomisin	100	-
Klindamisin	77.8	22.2
Gentamisin	94.4	5.6
Trim-Sulfamet	100	-
Amikasin	100	-
Metisilin	44.4	55.6
Novobiosin	83.3	16.7

Nishijima ve ekibi, patojen *S.aureus* bakterilerinin giderek artan insidanslarına, ampisilin, metisilin, gentamisin, eritromisin, klindamisin, vankomisin, ofloksasin ve siprofloksasin gibi antimikrobiyal ajanlara olan *in vitro* duyarlılıklarının neden olduğunu tespit

etmişlerdir (28). Sunulan çalışmada, tüm izolatların imipenem, siprofloksasin, vankomisin, trimsulfamet, amikasin antibiyotiklerine %100 duyarlı olduğu, en yüksek dirençliliği ise, penisilin-G (%83.3) ve ampisilin (%72.2) antibiyotiklerine karşı gösterdiği tespit edilmiştir.

Ciltten izole edilen izolatların metisilin dirençlilikleri %55.6 ve β-laktamaz enzim aktiviteleri de %88.9 olarak tespit edilmiştir. Özakin ve arkadaşları, ülkemizde hastane kaynaklı stafilokok izolatlarının metisilin direncinin en fazla %87 olduğunu bildirmişlerdir (29).

Bu çalışmada metisiline dirençli olan *S.aureus* izolatlarının (10a, 10b, 10c) genellikle diğer antibiyotiklere karşı da dirençli olduğu bulunmuştur. Wilke, metisiline dirençli stafilokokların, diğer birçok antibiyotiğe dirençli olduğunu göstermiş, bu nedenle mikrobiyoloji laboratuvarında Stafilokok bakterileri üzerinde etkili olabilen antibiyotiğin sürekli saptanmasının gerekli olduğunu bildirmiştir (20).

Shayegani ve arkadaşları, çalışmalarında antibiyotik duyarlılık profili farklı olan izolatların aynı zamanda farklı plazmit içerdiklerini bildirmişlerdir (30). Thurn ve arkadaşları ise, *S.aureus* izolatlarının plazmit profilleri ile antibiyogram sonuçları arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir (31).

Ciltten izole edilen ve plazmit içeren 13 adet *S.aureus* izolatından yedisinin metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatları olduğu gözlenirken, plazmit içeren izolatların dokuzunun β-laktamaz aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ışığında, *S.aureus* üzerinde %100 duyarlılık gösteren antibiyotiklerin (imipenem, siprofloksasin, vankomisin, trimsulfamet, amikasin) tedavi amacıyla kullanımları düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Brumfitt W, Hamilton-Miller J. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. New England Journal of Medicine 1989; 320: 1188-96.
2. Hacibektaşoğlu A, Eyigün CP, Özsoy, MF. Gıda Elleyicilerinde burun ve boğaz portörülüğü. Mikrobiyoloji Bülteni 1993; 27: 62-70.
3. Akalın E. Hastane İnfeksiyonları. Ankara: 1. Baskı, Güneş Kitabevi, 1993.

4. Bilgehan H. Gram Olumlu Koklar. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, 2. Baskı İzmir, s 1995; 493-504.
5. Qadri SMH, Akhter J Qadri, SGM. Latex agglutination and hemagglutination tests for the rapid identification of methicillin sensitive and methicillin resistant. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. and Immunol. 1991; 35: 65-71.
6. Chambers HF. Methicillin-resistant Staphylococci. Clin. Microbiol. Rev. 1988; 1: 173-86.
7. Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin. Microbiol. Infect. 2006; 12: 3-8.
8. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribrer BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA, Yu VL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, A consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. The American J. Medicine. 1993; 94: 313-29.
9. Sultan N, Türet S, İmer T. Metisiline dirençli Stafilocokların Stafilocokal protein A, bakteriosin, DNAaz ve Laktamazlarının incelenmesi. Mikrobiol. Bült. 1991; 25: 138-43
10. Kayaalp SO. Beta-Laktam antibiyotikler: penisilinler, infeksiyon tedavisinin farmakolojik esasları, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. cilt. 7. Baskı. Güneş Kitabevi. 1994: 528-47.
11. Massidda O, Mingoaia M, Fadda D, Whalen MB, Montanari MP, Varaldo PE. Analysis of the β -lactamase plasmid of borderline methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: Focus on bla complex genes and cadmium resistance determinants cadD and cadX. Plasmid. 2006; 55: 114-27.
12. Shuford JA, Piper KE, Hein M, Trampuz A, Steckelberg JM, Patel R. Lack of association of *Staphylococcus aureus* type A β -lactamase with cefazolin combined with antimicrobial spacer placement prosthetic joint infection treatment failure. Diagnostic Microbiol. Infection Disease. 2006; 54: 189-92.
13. Nishijima S, Sugimachi T, Higashida T, Asada Y, Okuda K, Murata K. An epidemiological study of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from medical staff, patients and hospital environment in are word at our hospital. The Journal of Dermatology. 1992; 19: 356-61.
14. Tunç K, Genberov H. Ankara'nın Havasında Yayılmış Mikroorganizmaların Tür Terkibi. G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 1995; 8: 1-8.
15. Stevens DL, Janes C. Use of thalose-mannitol-phosphatase agar to differentiate *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus sapropticus* from other coagulase-negative staphylococci. J. Clin. Microbiol. 1984; 20: 977-80.
16. Engn RHK, Vang C, Person A, Kiehn TE, Armstrong D. Species identification of coagulase-negative staphylococcal isolated from blood cultures. J. Clin. Microbiol. 1982; 15: 439-42.
17. Sneath, PHA, Characteristics differentiation the species and subspecies of the genus *Staphylococcus* Bergey's Manual of Determinative bacteriology, PHA Sneath, NS, Mair, ME, Sharpe, JG Holt, Williams and Wilkins, 1,9 th Ed. Baltimore. Volume 1994; 544-50.
18. Behme RJ, Shuttleworth R, McNabb A, Colby WD, Identification of staphylococci with a self-educating system using fatty acid analysis and biochemical tests. J. Clin. Microbiol. 1996; 34: 3075-84.
19. Frank U, Lenz W, Damrath E, Kappstein I, Daschner FD. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* treated with topical mupirocin (pseudomonic acid) in a children's hospital. J. Hospital Infection. 1989; 13: 117-20.
20. Wilke A. Stafilocoklarda metisiline direnç mekanizmaları ve belirlenmesi. Ankem Dergisi. 1992; 6: 288-91.
21. Bacon AE, Jorgensen K., Wilson KH, Kauffman CA. Emergence of rosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and therapy of colonized personel during a hospital-wide outbreak. Infect. Control. 1987; 8: 145-50.
22. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning A Laboratory Manual. Second Edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press. USA. 1989; 125-40.
23. Livermore DM. Evolution of β -lactamase inhibitors. Intensive Care Med. 1994; 20: 10-3.
24. Kozarsky PE, Terry PM, Rimland D. Development of antibiotic resistance by *Staphylococcus aureus* in a single patient. The American J. Medicine. 1986; 80: 120812.
25. Rubin M, Hatharn JW, Marshall D, Gress J, Steiberg SM, Pizzo PA. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Annals of Internal Medicine. 1988; 108: 30-5.
26. Tripodi MF, Attanasio V, Adinolfi LE, Floria A, Cione P, Cuccurullo S, Utili R, Ruggiero G. Prevalence of antibiotics resistance among clinical isolates of methicillin-resistant Staphilococci. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1994; 13: 148-52.

27. Raviglione MC, Boyle JF, Mariuz P, Pablos-Memdez A, Cortes H, Merlo A. Ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute-care hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; 34: 2050-4.
28. Nishijima S, Nakagawa M, Sugiyama T, Akamatsu H, Horis T, Kawabata S, Fujita M. Sensitivity of *Staphylococcus aureus*, isolated from skin infections in 1994, to 19 antimicrobial agents. *J. Int. Med. Res.* 1995; 25: 328-34.
29. Özakin C, Akalın H, Helvacı S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarında 1994-1996 yılları arasında izole edilen Stafilocokların irdelenmesi. Editörler: Tumbay E. İnci R. Hilmioğlu S. 3. Antimikrobik kemoterapi günleri klinik-laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, konferans-sempozyum metinleri ve serbest bildiri özetleri. İzmir Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir. 1997; 319-20.
30. Shayegani M, Parsons LM, Waring AL, Donhowe J, Goering R, Archinal WA, Linden J. Molecular relatedness of *Staphylococcus epidermidis* isolates obtained during a platelet transfusion-associated episode of species. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29: 2768-73.
31. Thurn JR, Crossley KB, Gerdtts A, Baken L. Dynamics of coagulase-negative staphylococcal colonization in patients and employees in a surgical intensive care unit. *J. Hos. Infec.* 1992; 20: 247-55.