

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI*

Fahriye EKŞİ, Efgan Doğan GAYYURHAN, Ayşen BAYRAM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

ÖZET

Staphylococcus aureus suşlarındaki, özellikle de metisiline dirençli *S.aureus*'lardaki antimikrobiyal direnç bütün dünyada klinisyenler için büyük bir problem olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada Ocak 2007-Şubat 2008 arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 243 *S.aureus* suşunun çeşitli antimikrobiyallere karşı duyarlılık durumları bildirilmiştir. Bakteri suşlarının identifikasyonunda konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 (bioMerieux, St.Louis, ABD) otomatik identifikasyon sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Suşların 120'si (% 49.4) metisiline dirençli (MRSA), 123'ü (% 50.6) metisiline duyarlı (MSSA) olarak bulunmuştur. Bütün *S.aureus* suşları vankomisin, teikoplanin, kinupristin/dalfopristin ve linezolid duyarlı olarak saptanmıştır. MSSA izolatlarındaki direnç oranları, penisiline % 87.8, amoksisilin-klavulanik asite % 1.6, sefotaksime % 0.8'dir. Bütün MSSA suşları meropeneme duyarlı olarak bulunmuştur. Antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre MRSA ve MSSA suşlarındaki direnç oranları rifampine % 80.8 ve % 6.5, siprofloksasine % 90.8 ve % 2.4, gentamisine % 85 ve % 1.6, fusidik asite % 9.2 ve % 2.4, nitrofurantoin % 0.8 ve % 1.6, mupirosine % 3.3 ve % 2.4 olarak bulunmuştur. MRSA suşları, MSSA suşları ile karşılaştırılınca rifampin ($p=0.000$), siprofloksasin ($p=0.000$), gentamisin ($p=0.000$) ve fusidik asite ($p=0.024$) karşı anlamlı derecede daha dirençli oldukları tespit edilmiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, MRSA, MSSA, *Staphylococcus aureus*

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated in Gaziantep University Hospital

Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* strains, especially methicillin-resistant types, continues to be a big problem for clinicians worldwide. In this study, the antibiotic susceptibilities of 243 *S.aureus* strains isolated from various clinical specimens between January 2007 and February 2008 were reported. Bacterial strains were identified by conventional methods and VITEK 2 (bioMerieux, St. Louis, USA) automated identification system. Antibiotic susceptibilities were studied by disk diffusion method according to the guidelines of Clinical and Laboratory Standards Institute. Out of 243 *S.aureus* strains 120 (49.4 %) were resistant to methicillin (MRSA) and 123 (50.6 %) were susceptible to methicillin (MSSA). All *S.aureus* strains were found to be susceptible to vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin and linezolid. The resistance rates of MSSA isolates were 87.8 % for penicillin, 1.6 % for amoxicillin-clavulanic acid, 0.8 % for cefotaxime. All of the MSSA strains were susceptible to meropenem. According to the results the resistance rates of MRSA and MSSA strains to rifampin were found as 80.2 % and 6.5 %, to ciprofloxacin as 90.8 % and 2.4 %, to gentamicin as 85 % and 1.6 %, to fusidic acid as 9.2 % and 2.4 %, to nitrofurantoin as 0.8 % and 1.6 %, to mupirocin as 3.3 % and 2.4 %, respectively. MRSA strains were determined to be significantly more resistant to rifampin ($p=0.000$), ciprofloxacin ($p=0.000$), gentamicin ($p=0.000$) and fusidic acid ($p=0.024$) in comparison with MSSA.

Keywords: antibiotic susceptibility, MRSA, MSSA, *Staphylococcus aureus*

Yazışma adresi: Fahriye Ekşi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Üniversite Bulvarı, 27310 GAZİANTEP
Tel.: (0342) 360 60 60/77763
e-mail : fahriyeeksi@hotmail.com, eksi@gantep.edu.tr
Alındığı tarih: 06.10.2008, revizyon kabulü: 14.11.2008

*XII. International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology'de poster olarak sunulmuştur (5-9 Ağustos 2008, İstanbul)

GİRİŞ

Staphylococcus aureus suşları hem hastane hem de toplumdaki bakteriyemi, pnömoni, endokardit, osteomyelit ve toksik şok sendromu gibi morbidite ve mortalitesi yüksek ciddi infeksiyonların önemli bir etkeni olarak tanımlanmışlardır⁽¹⁵⁾. Ciddi stafilokok infeksiyonları, yaşamı tehdit eden komplikasyonlara ve yüksek mortalite oranına yol açması nedeniyle halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir⁽²⁾. Özellikle metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve/veya çoklu antibiyotik direnci gösteren suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde büyük sıkıntılar yaşanmaktadır⁽¹⁷⁾. Metisiline dirençli stafilokok suşları tüm penisilinlere, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, tüm sefalosporinlere, monobaktamlar ve karbapenemlere dirençli kabul edilmektedir. Bu suşların kolaylıkla makrolidlere, klindamisine, kloramfenikole, tetrasiklinlere, aminoglikozidlere ve kinolonlara da direnç kazanabildiği görülmektedir⁽²⁰⁾. Metisilin direncinin artması hastanelerde epidemiyolojik ve klinik problemlere neden olmuş ve bu direnç artışı stafilokok infeksiyonlarının tedavisi için yeni antibiyotiklere gereksinimi arttırmıştır.

S.aureus suşlarında vankomisin direnci ile ilgili ilk bulgular 1997'de Japonya'dan gelmiş ve bunu ABD'de izole edilen suşlar takip etmiştir⁽⁴⁾. Yaygın olarak kullanılan glikopeptidlerin, önlem alınmadığı takdirde yakın bir gelecekte etkisiz kalabileceği ve stafilokok suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinin daha büyük sorunlar doğurabileceği ortadadır⁽²⁷⁾. Ülkemizde henüz vankomisine dirençli *S.aureus* bildirim olmamıştır; ancak, vankomisine azalmış duyarlılığı saptanan MRSA suşlarından bahsedilmektedir⁽¹⁾. Vankomisine dirençli enterokokların azımsanmayacak sayıda bildiriliyor olması, yakın gelecekte vankomisine dirençli *S.aureus* suşları ile yüzyüze geleceğimizi düşündürmektedir.

Bu çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan ve poliklinik hastalarından izole edilen *S.aureus* suşlarının glikopeptidler, kinupristin/dalfopristin, linezolid, fusidik asit, mupirosin ve diğer bazı antibiyotiklere in-vitro direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 243 *S.aureus* suşu çalışma kapsamına alınmıştır. İzolatların 59'u yara sürüntüsü ve apse materyali, 47'si kan, 34'ü trakeal aspirat, 25'i idrar, 21'i boğaz sürüntüsü, 21'i balgam, 10'u bronkoalveolar lavaj (BAL), 26'sı diğer örneklerden elde edilmiştir. Laboratuvara gönderilen örnekler % 5 koyun kanlı agar ve eozin-metilen-blue agar besiyerlerine ekilmiş ve 37°C'de inkübe edilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların identifikasyonları, konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, Gram boyama, lam ve tüp koagülaz testleri ve DNaz testleri) ve VITEK 2 (bioMérieux, St.Louis, ABD) otomatize identifikasyon sistemi kullanılarak yapılmıştır. Suşların 190'ı (% 78.2) yatan hasta, 53'ü (% 21.8) poliklinik hastalarından soyutlanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute'ün önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılmış ve metisilin direncini araştırmak amacıyla 30 µg'lık sefoksitin diski kullanılmıştır⁽⁵⁾. Metisiline dirençli olduğu belirlenen *S.aureus* (MRSA) suşlarının antimikrobiyal duyarlıklarının belirlenmesi için rifampin, siprofloksasin, gentamisin, fusidik asit, nitrofurantoin, mupirosin, vankomisin, teikoplanin, kinupristin/dalfopristin ve linezolid (Oxoid, Basingstoke, UK); metisiline duyarlı olduğu belirlenen *S.aureus* (MSSA) suşları için de penisilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefotaksim, meropenem, rifampin, siprofloksasin, gentamisin, fusidik asit, nitrofurantoin, mupirosin, vankomisin, teikoplanin, kinupristin/dalfopristin ve linezolid kullanılmıştır. Çalışmada, fusidik asit için 10 µg'lık, mupirosin için 5 µg'lık antibiyotik diskleri kullanılmıştır. Mupirosin inhibisyon zon çapı sınırları ≥14 mm duyarlı, ≤13 mm dirençli olarak kabul edilmiştir⁽¹¹⁾. Fusidik asit direnci, Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin (Comite de l'Antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie) kriterlerine göre saptanmış, inhibisyon zon çapı sınırları ≥22 mm duyarlı, 17-22 mm orta derecede duyarlı, ≤17 mm dirençli olarak kabul edilmiştir⁽⁶⁾. Orta duyarlı olarak belirlenen suşlar duyarlı olarak kabul edilmiştir. Kontrol suşu olarak *S.aureus*

ATTC 25923 suşu kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel yöntem olarak Ki kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada, 243 *S.aureus* suşunun 120'si (% 49.4) metisiline dirençli (MRSA), 123'ü (% 50.6) metisiline duyarlı (MSSA) olarak belirlenmiştir. MRSA ve MSSA suşlarının klinik örnekler göre dağılımları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İzole edilen MRSA ve MSSA suşlarının örnek tiplerine dağılımı [n (%)].

Örnek tipi	MRSA	MSSA	Toplam
Yara-apse	26 (21.7)	33 (26.8)	59
Kan	27 (22.5)	20 (16.3)	47
Trakeal aspirat	27 (22.5)	7 (5.7)	34
İdrar	9 (7.5)	16 (13)	25
Boğaz salgısı	2 (1.7)	19 (15.4)	21
Balgam	10 (8.3)	11 (8.9)	21
BAL	3 (2.5)	7 (5.7)	10
Diğer örnekler	16 (13.3)	10 (8.1)	26
Toplam	120	123	243

Yatan ve poliklinik hastalarına göre izole edilen MRSA ve MSSA suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları tablo 2'de yer almaktadır. Bütün *S.aureus* suşları vankomisin, teikoplanin, kinupristin/dalfopristin ve linezolidde duyarlı bulunmuştur.

Çalışmamızda, MSSA suşlarında yüksek oranda penisilin direnci (% 87.8) saptanmıştır.

Yatan hasta örneklerinden MRSA izole edilme oranlarının poliklinik hasta örneklerine göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (p=0.000). MRSA suşlarının rifampin (p=0.000), siprofloksasin (p=0.000), gentamisin (p=0.000) ve fusidik asite (p=0.024) karşı MSSA'lara göre anlamlı derecede daha dirençli oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca MRSA suşlarında rifampin (p=0.001), siprofloksasin (p=0.004) ve gentamisine (p=0.000) karşı gelişen direncin yatan hastalarda, poliklinik hastalarına göre anlamlı oranda yüksek olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Stafilokoklarda beta-laktam antibiyotiklere direnci sağlayan başlıca direnç mekanizması *mecA* geninin taşınması ile ilgilidir. Kromozomunda *mecA* genini taşıyan suşlar PBP2a olarak adlandırılan, beta-laktam yapısındaki antibiyotiklere zayıf afinite gösteren anormal bir proteinin sentezini yapar ve bu suretle tüm beta-laktamlara intrensek direnç gösterirler⁽²⁾. MRSA'lara hastanelerde yatan hastalarda, toplumdaki hastalara oranla çok daha sık rastlanır. Uzun süreli hastanede yatma, ileri yaş, altta yatan ciddi hastalıklar, önceden antibiyotik kullanımı ve en önemlisi invazif işlemler bu bakterilerle gelişen infeksiyonlar için başlıca risk faktörleridir⁽⁹⁾. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışmamızda 243 *S.aureus* suşu içerisinde 120'sinin (% 49.4) MRSA olduğu tespit edilmiş ve yatan hasta örneklerinden MRSA izole edil-

Tablo 2. İzole edilen suşlarda poliklinik ve yatan hastalara göre antibiyotik direnç durumları [n (%)]*.

Antibiyotik	MRSA			MSSA		
	Poliklinik n:8	Yatan n:112	Toplam n:120	Poliklinik n:45	Yatan n:78	Toplam n:123
Penisilin	-	-	-	40 (88.9)	68 (87.2)	108 (87.8)
Amoksisilin/klavulanik asit	-	-	-	2 (4.4)	0	2 (1.6)
Sefotaksim	-	-	-	0	1 (1.3)	1 (0.8)
Meropenem	-	-	-	0	0	0
Rifampin	3 (37.5)	94 (83.9)	97 (80.8)	3 (6.7)	5 (6.4)	8 (6.5)
Siprofloksasin	5 (62.5)	104 (92.9)	109 (90.8)	1 (2.2)	2 (2.6)	3 (2.4)
Gentamisin	3 (37.5)	99 (88.4)	102 (85)	0	2 (2.6)	2 (1.6)
Fusidik Asit	0	11 (9.8)	11 (9.2)	2 (4.4)	1 (1.3)	3 (2.4)
Nitrofurantoin	0	1 (0.9)	1 (0.8)	0	2 (2.6)	2 (1.6)
Mupirosin	0	4 (3.6)	4 (3.3)	1 (2.2)	2 (2.6)	3 (2.4)

* Vankomisin, teikoplanin, kinupristin/dalfopristin ve linezolidde dirençli suş saptanmamıştır.

me oranları poliklinik hasta örneklerine göre anlamlı ölçüde fazla olduğu görülmüştür ($p=0.000$). Çalışmamızda, MSSA suşlarında penisiline karşı yüksek oranda (% 87.8), amoksisilin/klavulanik asit (% 1.6), sefotaksim (% 0.8), rifampin (% 6.5), siprofloksasin (% 2.4), gentamisin (% 1.6) ve nitrofurantoin (% 1.6) düşük oranlarda direnç tespit edilmiş, meropenem bütünü MSSA suşları duyarlı olarak saptanmıştır. MRSA suşlarında ise rifampine % 80.8, siprofloksasine % 90.8, gentamisine % 85 gibi yüksek oranlarda direnç saptanırken, nitrofurantoin (% 0.8) düşük oranda direnç tespit edilmiştir. Metisiline dirençli suşların birçoğu diğer beta-laktamlar, aminoglikozitler, makrolidler, klindamisin, tetrasiklin gibi ajanlara da dirençlidir. Bu nedenle, stafilokoklarda çoğul dirençlilik saptanması metisilin direncini düşündürmelidir⁽¹²⁾. Konuya ilişkin olarak yapılan tüm çalışmalar MRSA'ların diğer antimikrobiyal gruplarına direnç oranlarının MSSA'lara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir⁽⁹⁾. Eskiden beri kullanılan, üropatojenlere etkili, güçlü bir ajan olan nitrofurantoin karşı *S.aureus* suşlarındaki direnç durumunu saptamak amacıyla çalışmaya bu antibiyotik de dahil edilmiş ve hem MRSA, hem de MSSA suşlarında yüksek oranlarda duyarlılık tespit edilmiştir. Bu sonuç doğrultusunda, nitrofurantoinin *S.aureus* tarafından oluşturulan üriner sistem infeksiyonlarında rahatlıkla kullanılabilmesi düşünülebilir.

Stafilokoklarda glikopeptidlere direnç, 1980'li yılların ortalarında enterokoklarda vankomisin direncinin belirlenmesinden sonra, dünyanın bir çok ülkesinde izlenmeye başlanmıştır. Stafilokoklarda vankomisine direnç sınırı $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ 'dir. Yakın zamanda önce vankomisine duyarlılığı azalmış olan *S.aureus*, 2002 yılında ise vankomisine yüksek düzeyde dirençli (MİK $> 32 \mu\text{g/ml}$) *S.aureus* suşları bildirilmiştir^(4,8,18). Çalışmamızda izole edilen bütün *S.aureus* suşları vankomisin ve teikoplanine duyarlı olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda şimdiye kadar *S.aureus* suşlarında glikopeptid direnci gösterilmemiştir. Yalnız bir çalışmada 50 MRSA ve 50 MSSA izolatında % 6 oranında vankomisine orta düzeyde duyarlılık saptanmıştır⁽¹³⁾. Çalışmamızda vankomisine azalmış duyarlılık gösteren suş izole edilmemesine kar-

şın özellikle nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilen MRSA suşlarının vankomisine azalmış duyarlılık yönünden izlenmesinin önemli olduğu görülmektedir.

MRSA'ların beta-laktamlara dirençli olması bu suşlar ile oluşan infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlere alternatif olabilecek yeni antibiyotik arayışlarını gündeme getirmiştir. Bu amaçla çalışmamızda suşlarımızın kinupristin/dalfopristin ve linezolid duyarlılıkları incelenmiş ve bütün suşların duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Kinupristin/dalfopristin çoklu direnç gösteren *S.aureus* izolatlarına karşı vankomisine eşdeğer oranda mükemmel bir aktivite gösteren yeni antimikrobiyal ilaçlardan biridir⁽¹⁰⁾. Kim ve ark.⁽¹⁴⁾'nın Kore'de yaptıkları bir çalışmada 243 MSSA ve 439 MRSA olmak üzere 682 *S.aureus* suşunda kinupristin/dalfopristin direncine rastlanmamıştır. Luh ve ark.⁽¹⁶⁾'nın Taiwan'da yaptıkları çalışmada MRSA'lar için bu direnci % 31 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Baysallar ve ark.⁽³⁾ MRSA için kinupristin/dalfopristin direncini % 1, Tünger ve ark.⁽²⁴⁾ % 2.3 olarak tespit etmişlerdir. Stafilokoklarda linezolid direnci çok nadirdir. İkinbir yılında ilk olarak yayınlanan linezolid direncinden bu yana yapılan çeşitli sörveyans programlarında linezolid direnci % 0.1'den daha az olarak bildirilmiştir^(19,23).

Metisiline dirençli suşlarda glikopeptidlerin yaygın ve rasyonel olmayan kullanımları neticesinde ortaya çıkan direnç, oral kullanım kolaylığı olan fusidik asidin bir seçenek olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir. Çalışmamızda fusidik asit direnci MRSA suşlarında % 9.2, MSSA suşlarında ise % 2.4 olarak tespit edilmiş, MRSA'larda dirençli olan suşların hepsi yatan hastalardan izole edilmiştir. Türkiye'de farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda MRSA suşlarında fusidik asit direnci % 3.8-13.6 olarak bildirilmektedir^(7,21,25). Fusidik aside karşı direnç gelişiminin önlenmesi için özellikle sistemik infeksiyonlarda diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılması önerilmektedir. Çalışmaya aldığımız bir diğer antibiyotik olan mupirosin Dünyada 1985, Türkiyede 1991 yılında klinik kullanıma girmiştir. Topikal olarak burundaki *S.aureus* suşlarına karşı kullanılmaktadır. Ancak mupirosinin klinik kullanımından çok kısa süre

sonra stafilokoklarda direnç görülmüştür. Çalışmamızda MRSA suşlarında % 3.3, MSSA suşlarında da % 2.4 oranlarında direnç saptanmıştır. MRSA suşlarında direnç tamamen yatan hasta örneklerinden izole edilen suşlara aittir. Ülkemizde mupirosin direnci konusunda yapılan çalışmalardan, Şencan ve ark.⁽²²⁾ 30 metisiline dirençli stafilokok suşunda mupirosin direncini % 14.3 olarak bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da metisiline dirençli ve duyarlı *S. aureus* suşlarında sırası ile % 31.6 ve % 10.6 oranlarında mupirosin direnci saptanmıştır⁽²⁶⁾. Hastanemizde mupirosin direncini çok düşük olması bizi sevindirmiştir.

Sonuç olarak; MRSA suşlarının etken olduğu infeksiyonların morbidite ve mortalitesinin yüksek olması ve yüksek ek maliyet sebebiyle, başta MRSA olmak üzere, çoğul antimikrobiyal dirençli stafilokokların prevalansının hemen her merkezde izlenmesi ve konuya ilişkin çok merkezli çalışma programlarının düzenlenmesi gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Altoparlak Ü, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F: Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2002;16(1):69-72.
2. Bannerman TL: Staphylococcus, Micrococcus and other catalase-positive cocci that grow aerobically, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Phaller MA, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology" kitabında s.384-404, ASM Press, Washington DC (2003).
3. Baysallar M, Kiliç A, Aydoğan H, Cilli F, Doganci L: Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prior to clinical use in Turkey, Int J Antimicrob Agents 2004;23(5):510-2. Erratum: Int J Antimicrob Agents 2005;25(1):93.
4. Center for Disease Control and Prevention: Update: Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in the United States, MMWR 1997;46:813.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fifteenth informational supplement M100-S14, CLSI, Wayne, PA (2005).
6. Comite de l'Antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie: Communiqué, Pathol Biol 1996;44:1-8.
7. Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A: Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negative stafilokok izolatlarının fusidik aside in vitro duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 1998;12(4):467-70.
8. Denis O, Nonhoff C, Byl B, Knoop C, Bobin-Dubreux S, Struelens MJ: Emergence of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in a Belgian hospital: microbiological and clinical features, J Antimicrob Chemother 2002;50(3):383-91.
9. Derbentli Ş: Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası, ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):54-60.
10. Entenza JM, Drugeon H, Glauser MP, Moreillon P: Treatment of experimental endocarditis due to erythromycin-susceptible or-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus with RP 59500, Antimicrob Agents Chemother 1995;39(7):1419-24.
11. Finlay JE, Miller LA, Poupard JA: Interpretive criteria for testing susceptibility of staphylococci to mupirocin, Antimicrob Agents Chemother 1997;41(5):1137-9.
12. Gülay Z: Antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumu, Toraks Derg 2002;3(1):75-88.
13. Gülay Z, Biçmen M, Atay T, Öktem İMA, Yuluğ N: Staphylococcus aureus suşlarının fusidik asit ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığının incelenmesi, Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg 2000;14(3):227-31.
14. Kim HB, Jang HC, Nam HJ et al: In vitro activities of 28 antimicrobial agents against Staphylococcus aureus isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey, Antimicrob Agents Chemother 2004;48(4):1124-7.
15. Lowy FD: Staphylococcus aureus infections, N Engl J Med 1998;339(8):520-32.
16. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ et al: Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan, Antimicrob Chemother 2000;44(12):3374-80.
17. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS: Antimicrobial resistance in staphylococci, Infect Dis Clin North Am 1997;11(4):813-49.
18. Miller NC, Rudoy RC: Vancomycin intermediate-resistant Staphylococcus aureus, Orthop Nurs 2000;19(6):45-8.
19. Mulnick AH, Enne V, Jones RN: Linezolid resistance since 2001: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, Ann Pharmacother

- 2003;37(6):769-74.
20. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA: Mechanisms of bacterial antibiotic resistance, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases, 5th ed." kitabında s.236-48, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
 21. Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asid ve diğer antimikrobik maddelere direnç, ANKEM Derg 2000;14(1):36-8.
 22. Şencan İ, Kaya D, Çatakoğlu N, Şahin İ, Bahtiyar Z, Yıldırım M: Hemodiyaliz hastalarında burunda metisiline dirençli Staphylococcus aureus taşıyıcılığı, İnfeksiyon Derg 2003;17(1):31-4.
 23. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al: Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus, Lancet 2001;358(9277):207-8.
 24. Tünger A, Aydemir Ş, Uluer S, Cilli F: In vitro activity of linezolid and quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci, Indian J Med Res 2004;120(6):546-52.
 25. Vardar Ünlü G, Ünlü M, Şahin A: Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negative stafilocok suşlarında fusidik aside direnç, ANKEM Derg 2001;15(1):88-92.
 26. Vardar Ünlü G, Ünlü M, Yağmuroğlu A: Klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negative stafilocok izolatlarında mupirosin direnci, ANKEM Derg 2006;20(4):222-5.
 27. Wenzel RP, Edmond MB: Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: Infection control considerations, Clin Infect Dis 1998;27(2):245-9.