

S.AUREUS SUŞLARINDA ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE VE KLORHEKSİDİNE DİRENÇ

Özden BÜYÜKBABA, Yaşar NAKİPOĞLU, Handan KATRANCI,
Şengül DERBENTLİ, Nezahat GÜRLER

ÖZET

İstanbul Tıp Fakültesi hastane infeksiyonu araştırma laboratuvarında Mart 1996-Mart 1997 tarihlerinde izole edilen 110 *S.aureus* suşunun, çeşitli antibiyotiklere direnci disk difüzyon yöntemi ile, klorheksidin direnci ise agarda dilüsyon yöntemi ile incelenmiştir.

Suşların %55.5'inin metisiline dirençli olduğu belirlenmiştir. Suşların hiçbirinde vankomisin ve mupirosin direnci görülmemiştir. MSSA ve MRSA suşlarında sırası ile TMP-SMX'e %4.1 ve %4.9, siprofloksasine %30.6 ve %86.9, rifampisine %14.3 ve %88.5, gentamisine %22.4 ve %88.5 oranlarında direnç saptanmıştır. Klorheksidin glukonatın MİK₉₀'ının MSSA suşları için 2 µg/ml, MRSA suşları için 1 µg/ml olduğu, MRSA suşlarında klorheksidin glukonat direncinin %1.6 olduğu belirlenmiş, MSSA suşlarında dirence rastlanmamıştır.

SUMMARY

Resistance to various antibiotics and chlorhexidine in S.aureus strains.

Resistance to various antibiotics and chlorhexidine of 110 *S.aureus* strains isolated between March 1996 and March 1997 at the hospital infection research laboratory of the Istanbul Faculty of Medicine were examined by the disk diffusion and agar dilution methods, respectively.

It was found that 55.5% of the strains were resistant to methicillin. Vancomycin and mupirocin resistance were not observed in any of the strains. Percentage of the MSSA and MRSA strains which were resistant to various antibiotics were as follows: to TMP-SMX 4.1% and 4.9%, to ciprofloxacin 30.6% and 86.9%, to rifampicin 14.3% and 88.5%, to gentamicin 22.4% and 88.5%, respectively. MIC₉₀ of chlorhexidine gluconate for the MSSA strains was 2 µg/ml and for the MRSA strains 1 µg/ml. Chlorhexidine gluconate resistance in MRSA strains was determined as 1.6% and no resistance was observed in MSSA strains.

GİRİŞ

1950'li yılların sonlarından itibaren tüm dünyada sıklığı giderek artan hastane infeksiyonlarının başlıca etkenleri arasında bulunan stafilokoklar, günümüzde de başta metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) olmak üzere önemini sürdürmektedir (6,10,24).

MRSA suşlarının en önemli özelliği aminoglikozitler ve kinolonlara da dirençli olabilmeleri ve hastane ortamında kolaylıkla yayılarak, tedavisi güç nozokomiyal infeksiyonlara neden olmalarıdır (15,19). İnsanlarda burun boşluğu, deri, nazofarinks ve vaginada kolonize olan stafilokoklar, diğer insanlara direkt (insan-insan), indirekt (eşya-insan) veya hava yolu ile bulaşır (20).

MRSA suşlarının tüm beta-laktamlara, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına dirençli olmaları, tedavide vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptit antibiyotiklerin kullanımını zorunlu kılar. Ancak glikopeptitlerin yüksek toksisitesi ve tedavi maliyetinin fazla oluşu alternatif antimikrobiyallere yönelmeyi gerektirebilmektedir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak diğer antibiyotiklere de sıklıkla direnç gelişmesi önemli problemlere neden olmaktadır (31,33).

Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi'nde portör olan personel ve hastane ortamından izole edilen, metisiline duyarlı (MSSA) ve dirençli (MRSA) suşlarının vankomisin, rifampisin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ve siprofloksasin ile, portörlüğün eradikasyonunda önerilen mupirosin ve klorheksidine direnç durumu araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi hastane infeksiyonu araştırma laboratuvarında Mart 1996-Mart 1997 tarihlerinde izole edilen 110 *S.aureus* suşu incelenmiştir. Suşların antimikrobiyal maddelere direnci standart disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiş, metisilin direncinin aranmasında %4 NaCl içeren Mueller-Hinton agar ve 1µg/lık oksasilin diski kullanılmıştır (21).

Klorheksidin glukonatin MRSA ve MSSA suşları için minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) agar dilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Bu amaçla antiseptiğin %4'lük çözeltisinden damıtık su ile 2.5-80 µg/ml arasında ikişer kat artan konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır. Her konsantrasyondan 4 ml alınarak, 16 ml triptik soy agar ile karıştırılmış, 0.5-16 µg/ml klorheksidin içeren besiyerleri elde edilmiştir. Suşların bir gecelik triptik soy buyyondaki kültürlerinden 1 µl alınarak besiyerine nokta ekim yapılmıştır. 37°C'de 24 saat inkübasyondan sonra üreme görülmeyen en düşük klorheksidin konsantrasyonu MİK olarak değerlendirilmiştir (14). Sonuçlar Baquero ve ark.(4)'larının çalışması kriter alınarak MİK ≤ 2 µl/ml duyarlı ve MİK >2µg/ml dirençli olarak değerlendirilmiştir. Deneylede üreme kontrolü için antiseptik içermeyen besiyerleri kullanılmıştır.

BULGULAR

İncelenen 110 *S.aureus* suşundan 49 (%44.5)'unun MSSA, 61 (%55.5)'inin MRSA olduğu belirlenmiştir.

MSSA ve MRSA suşlarının diğer antibiyotiklere direnç durumu tablo 1'de gösterilmiştir. MRSA suşlarında TMP-SMX dışında diğer antibiyotiklere MSSA suşlarına göre oldukça yüksek oranda direnç belirlenmiştir. MRSA suşlarının 52 (%85.2)'sinde siprofloksasin, rifampisin ve gentamisin direncinin birlikte olduğu saptanmıştır. Vankomisine ve mupirosine ise direnç belirlenmemiştir.

Klorheksidin glukonatin MİK₉₀'ları MSSA ve MRSA suşları için birbirine yakın ve sırası ile 2 µg/ml ve 1 µg/ml olarak saptanmıştır. Gentamisin, siprofloksasin ve rifampisine dirençli bir MRSA suşunun (%1.6) klorheksidin glukonata da dirençli (MİK: 4 µg/ml) olduğu, belirlenmiş, MSSA suşlarında bu antiseptiğe direnç gözlenmemiştir.

Tablo 1. MSSA ve MRSA suşlarında çeşitli antimikrobiyallere direnç.

Antibiyotikler	MSSA (n:49)		MRSA (n:61)	
	n	%	n	%
Vankomisin	0	0	0	0
Mupirosin	0	0	0	0
TMP-SMX	2	4.1	3	4.9
Siprofloksasin	15	30.6	53	86.9
Rifampisin	7	14.3	54	88.5
Gentamisin	11	22.4	54	88.5

Tablo 2. Klorheksidin glukonatin incelenen MRSA ve MSSA suşları için MİK'ları (µg/ml).

Bakteri	<0.5	0.5	1	2	4	8	MİK ₉₀
MRSA (n:61)	53	0	2	5	1	0	1
MSSA (n:49)	40	3	0	6	0	0	2

TARTIŞMA

MRSA suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde vankomisin ve teikoplanin güvenle kullanılacak antibiyotiklerdir. Ancak toksik ve pahalı olmaları nedeni ile, trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklinler, rifampisin, bazı kinolonlar ve aminoglikozitler tedavide alternatif olarak kullanılmaktadır (31).

Rifampisin direnci kromozomal mutasyon sonucu DNA'ya bağlı RNA polimeraz enziminde oluşan değişikliğe bağlıdır. Bu tür direnç her bakteri popülasyonunda minimal düzeydedir. Ancak, tedavide tek başına rifampisin kullanılması sırasında, rifampisine düşük afinite gösteren RNA polimeraz içeren suşların seleksiyonu sonucu direnç gelişir. *S.aureus*'da sık olarak görülen bu direncin, rifampisinin siprofloksasin ile uygun kombinasyonlarda verilmesi ile minimele düştüğü ve MRSA infeksiyonlarının tedavisinde uygun olduğu bildirilmektedir (19,22,25).

Çalışmamızda MSSA suşlarında rifampisin direnci %14.3, MRSA suşlarında ise %88.5 olarak belirlenmiştir. Cerrahpaşa Tıp, Ege Üniv. Tıp ve 100. Yıl Üniv. Tıp Fakültelerinde yapılan çalışmalarda MRSA suşlarında rifampisin direncinin sırası ile %62, %77, %79 olduğu bildirilmiş, Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde MSSA suşlarında çalışmamızdakine benzer şekilde rifampisin direncinin %10 olduğu saptanmıştır (17,23,32).

Aminoglikozit direncinde en sık rastlanan mekanizma, çoğu plazmit kontrolünde olan, aminoglikozidleri modifiye eden enzimlerin oluşturulmasıdır. Bu enzimlerin sentezinden sorumlu olan genler çoğu kez transpozonlarla da taşınabilmekte ve bu nedenle aynı zamanda farklı grup antibiyotiklere de direnç geliştirebilmektedir.

Stafilokoklarda gentamisin direnci APH (2'') + AAC (6') enziminin üretimine bağlı olarak gelişmektedir. Bu enzim tedavide kullanılan aminoglikozitlerin tümünü inaktive eder. Ancak bu enzim ile daha az modifiye olan netilmisin, amikasin ve tobramisin in-vitro duyarlılık testlerinde duyarlı bulunur. Oysa gentamisine dirençli tüm stafilokoklar netilmisin, amikasin ve tobramisine dirençlidir (8).

Birengel ve ark. (5) MSSA suşlarının %90.4'ünün, buna karşın MRSA suşlarının sadece %6.9'unun gentamisine duyarlı olduğunu belirlemişlerdir. Yurdumuzda yapılan diğer çalışmalarda MRSA suşlarında gentamisin direncinin %54-95 arasında olduğu bildirilmiştir (17, 23, 32). Çalışmamızda MSSA suşlarında gentamisin direnci %22.4, MRSA suşlarında %88.5 olarak belirlenmiş, Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi'nde üç yılda hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen *S.aureus* suşlarında da çalışmamızdaki benzer şekilde gentamisin direncinin %88 olduğu saptanmıştır (13).

MRSA'larda gentamisin direncinin sıklıkla kinolon direnci ile birlikte görüldüğü bildirilmektedir (3, 19, 33). Çalışmamızda da 61 MRSA suşunun 55'inde gentamisin ve siprofloksasin direncinin birlikte olduğu, altı suşun her ikisine de duyarlı olduğu görülmüş, yalnız gentamisine ya da siprofloksasine dirençli suşa rastlanmamıştır.

Florokinolonlar özellikle aminoglikozitlerin tolere edilemediği MRSA infeksiyonlu hastalarda yaygın bir kullanım alanına sahip olmakla birlikte, tedavi sırasında direnç gelişimi oldukça sıktır (3,12). Siprofloksasine dirençli MRSA'larda diğer kinolonlara da çapraz direnç görüldüğü bildirilmektedir (28, 30). *S.aureus*'da 4 farklı kinolon direnci mekanizması bildirilmiştir (29):

- 1- *gyr A* ve *gyr B* genlerindeki nokta mutasyonlarla ilgili direnç,
- 2- *nor A* ve membran transport proteini geni yardımı ile antimikrobiyal maddenin aktif dışa atılımına bağlı direnç,
- 3- *cfxB* - *ofxC* (*flq A*) genlerine bağlı mekanizması halen bilinmeyen direnç,
- 4- *grLA* genindeki nokta mutasyonlar sonucu oluşan direnç.

Kanada'da yapılan iki ayrı çalışmada MRSA suşlarında siprofloksasin direncinin %49, başka bir çalışmada da %76 olduğu bildirilmiştir (15,28). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA'larda siprofloksasin direncinin %20-68 arasında olduğu bildirilmiş, bir çalışmada da MSSA suşlarının tümü siprofloksasine duyarlı bulunurken, MRSA suşlarının %80'inin siprofloksasine duyarlı olduğu saptanmıştır (5,32). Çalışmamızda hem MSSA (%30.6), hem de MRSA (%86.9) suşlarında diğer çalışmalara göre oldukça yüksek siprofloksasin direnci gözlenmiştir.

S.aureus'da TMP-SMX direnci coğrafik farklılıklar göstermekte, ABD'de direncin oldukça düşük, İngiltere ve Avustralya'da ise çok yüksek olduğu bildirilmektedir (5). Öztürk ve ark. (23) MSSA suşlarında TMP-SMX direncini %8, MRSA suşlarında ise %19 olarak belirlemişlerdir. İki ayrı çalışmada ise MRSA suşlarında %12-38.5 arasında TMP-SMX direnci bildirilmiştir (2,17). Trimetoprime karşı kazanılan dirençte en sık gözlenen mekanizma plazmit veya transpozonlarda bulunan genler tarafından yeni, trimetoprime dirençli bir dihidrofolat redüktaz enziminin sentezlenmesidir. Ayrıca dihidrofolat redüktazın aşırı sentezine ya da permeabilitede azalmaya yol açan kromozomal mutasyonlar sonucu da %2-10 oranında direnç gelişebileceği bildirilmektedir (1). Çalışmamızda hem MSSA (%4.1), hem de MRSA (%4.9) suşlarında en düşük oranda direnç saptanan antimikrobiyal TMP-SMX olmuştur.

1997'ye kadar *S.aureus* suşlarında vankomisin direnci bildirilmemiş ve çalışmamızda da dirençli suşa rastlanmamıştır.

MRSA taşıyıcısı olan hastalara ve sağlık personeline uygulanması gereken tedavi protokolünde %2 mupirosin veya %1 klorheksidinin nazal preparasyonlarının günde 2-3 kez topikal uygulanması ve vücutlarının %4 klorheksidinli antiseptiklerle yıkanması, bazı tedavi protokollerinde bu uygulamalara ek olarak 5 gün süre ile 2x160-800 mg/gün oral TMP-SMX kullanılması önerilmektedir (20). Mupirosin (psödomonik asit) izolösil t-RNA sentetazı inhibe ederek protein ve RNA sentezini inhibe eden, *S.aureus* suşlarına etkin bir antibakteriyel ajandır. Özellikle burun taşıyıcılarına ve MRSA etkenli yanık yaralarına topikal uygulamanın çok iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir (11). Plazmit aracılı mupirosin direnci ilk kez 1987'de bildirilmiş, ancak yurdumuzda yapılan çalışmalarda mupirosin direncinin minimal olduğu, MRSA ve MSSA suşları arasında mupirosin duyarlılığının hemen hemen aynı olduğu (%83-89) saptanmıştır (16,18,26). Çalışmamızda incelenen MRSA ve MSSA suşlarının tümü mupirosine duyarlı bulunmuştur.

Antiseptik ve dezenfektanların yaygın kullanımına paralel olarak bu maddelere plazmit aracılı direnç geliştiği ve bu tip direncin gentamisine dirençli *S.aureus*'larda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (9). İncelenen MSSA ve MRSA suşları için klorheksidin glukonatin MİK'larının birbirine yakın olduğu, ancak gentamisin, siprofloksasin, rifampisine dirençli olan bir MRSA suşunun klorheksidin glukonata dirençli (MİK: 4 µg/ml) olduğu saptanmıştır.

Cookson ve ark. (7) MRSA ve MSSA suşlarına klorheksidin glukonatin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, nükleik aside bağlanan bileşimlere direnci kodlayan plazmidi taşımayan, gentamisine dirençli MRSA suşlarının MSSA'lardan çok daha duyarlı (MİK: 0.25-0.5 µg/ml) olduğunu bildirmişlerdir. Bazı plazmitler nükleik aside bağlanan, propamidin isetiyonat ve etidyum bromid gibi maddelere direnç genlerini kodlarlar. Klorheksidin de benzer şekilde bakteri hücresi fosfatları ile örn; nükleik asitlerdeki adenosin trifosfatlar ile birleşerek sitoplazma içinde presipitat oluşturmaktadır.

Bu mekanizma klorheksidinin bakteri hücresine yaptığı altı etki şeklinden biridir (7,27). Bu özellikler klorheksidin direncini de aynı plazmidin sağladığı fikrini vermiştir. Nitekim aynı araştırmacılar gentamisine dirençli ve bu plazmidi taşıyan MRSA suşları için, klorheksidin MİK'larının 4-8 µg/ml olduğunu, suşlardan bu plazmidi ayırdıklarında ise MİK'ların 1-3.3 µg/ml'a düştüğünü belirlemişlerdir (7).

Bulgularımız *S.aureus* suşlarında klorheksidin direncine ilişkin bir problemin henüz bulunmadığını, ancak dirençli bir MRSA suşunun saptanması ve plazmit aracılı bu direncin çabuk yayılabileceği dikkate alınarak, antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesine ek olarak klorheksidin direncinin de izlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Amyes SGB, Gemmell CG: Antibiotic resistance in bacteria, *J Med Microbiol* 36: 4 (1992).
- 2- Arıkan S, Tuñçkanat F, Özalp M, Günalp A: Staphylococcus aureus suşlarında bazı makrolid antibiyotiklere ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılığın metisilin direnci ile karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi, *Mikrobiyol Bült* 28: 333 (1994).
- 3- Auwera PV, Godard C, Denis C, De Maeyer S, Vanhoof R: In-vitro activities of new antimicrobial agents against multiresistant Staphylococcus aureus isolated from septicemic patients during a Belgian national survey from 1983 to 1985, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 226 (1990).

- 4- Baquero F, Patron C, Canton R, Ferrer MM: Laboratory and in-vitro testing of skin antiseptics: A prediction for in-vivo activity?, *J Hosp Infect* 18 (Suppl B): 5 (1991).
- 5- Berengel S, Kurt H, Boşça A, Balık I, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocokların metisilin direncine göre çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 8: 121 (1994).
- 6- Boyce JM: Methicillin resistant S.aureus (MRSA): Cost-benefit implications of preventing the spread of MRSA infection during an outbreak, *Internat Clin Pract Ser*, s.17, Wells Medical Ltd, Kent (1994).
- 7- Cookson BD, Bolton MC, Platt JH: Chlorhexidine resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus or just an elevated MIC? An in vitro and in vivo assessment, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1997 (1991).
- 8- Courvalin P: Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme), *Clin Microbiol Infect* 2 (Suppl 1): S26 (1996).
- 9- Denton GW: Chlorhexidine, "Block SS (ed): *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 4.baskı" kitabında s.274, Lea and Febiger, London (1991).
- 10- Emmerson M: Nosocomial staphylococcal outbreaks, *Scand J Infect Dis* 93 (Suppl 1): 47 (1994).
- 11- Fuchs PC, Jones RN, Barry AL: Interpretive criteria for disk diffusion susceptibility testing of mupirocin: a topical antibiotic, *J Clin Microbiol* 28: 608 (1990).
- 12- Gentry LO: Therapy with newer oral beta-lactam and quinolone agents for infections of the skin and skin structures: A review, *Clin Infect Dis* 14: 285 (1992).
- 13- Göral G: Türkiye'de değişik merkezlerde aminoglikozit direnci, *ANKEM Derg* 10: 255 (1996).
- 14- Hammond SA, Morgan JR, Russell AD: Comparative susceptibility of hospital isolates of Gram-negative bacteria to antiseptics and disinfectants, *J Hosp Infect* 9: 255 (1987).
- 15- Harnett N, Brown S, Krishnan C: Emergence of quinolone resistance among clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Ontario, Canada, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1911 (1991).
- 16- Kaya D, Kaptanoğlu S, Kiraz N, Kaya E: Mupirosinin stafilocok suşlarına in-vitro etkisi, *ANKEM Derg* 9: 332 (1995).
- 17- Kırış M, Bektaş M, Bozkurt H, Yavuz MT, Dalkılıç AE: Sağlık personelinde nazal Staphylococcus aureus taşıyıcılığı ve izole edilen suşların antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 10: 35 (1996).
- 18- Koşan E, Kocabeyoğlu Ö, Keskin K, Özperçin İ, Birinci İ, Fidan A: Mupirosinin stafilocok, streptokok ve Enterococcus faecalis suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması, *ANKEM Derg* 9: 17 (1995).
- 19- Maple PAC, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W: World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *Lancet* ii: 537 (1989).
- 20- Mehtar S: *Hospital Infection Control*, s.109, Oxford University Press, Oxford (1992).
- 21- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, *Approved Standard M2-A5*, 5 th ed, Vol 13, No.24, NCCLS, Villanova (1993).
- 22- Neu HC: Changing mechanisms of bacterial resistance, *Am J Med* 77: 11 (1984).
- 23- Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G: Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yatan hastalardan izole edilen stafilocokların antimikrobik maddelere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 10: 48 (1996).
- 24- Pennington JE: Nosocomial respiratory infections, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı" kitabında s.2599, Churchill Livingstone, New York (1995).

- 25- Peterson LR, Quick JN, Jensen B, Homann S: Emergence of ciprofloxacin resistance in nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates, *Arch Intern Med* 150: 2151 (1990).
- 26- Rahman M, Noble WC, Cooksen B: Mupirocin resistant *S.aureus*, *Lancet* ii: 377 (1987).
- 27- Raganathan NS: Chlorhexidine, "Ascenzi JM (ed): *Handbook of Disinfection and Antiseptics*" kitabında s.235, Marcel Dekker Inc, New York (1996).
- 28- Reviglione MC, Boyle JF, Mariuz P, Pablos-Mendez A, Cortes H, Merlo A: Ciprofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute care hospital, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 2050 (1990).
- 29- Takenouchi T, Tabata F, Iwata Y, Hanzawa H, Sugawara M, Ohya S : Hydrophilicity of quinolones is not an exclusive factor for decreased activity in efflux-mediated resistant mutants of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1835 (1996).
- 30- Tomc JF, Kolek B, Bonner DP: Ciprofloxacin-induced low level resistance to structurally unrelated antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 37:1289 (1993).
- 31- Turnidge J, Grayson ML: Optimum treatment of staphylococcal infections, *Drugs* 45: 353 (1993).
- 32- Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özkan F, Tünger A, Tokbaş A: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kökenlerinin antibiyotik direnci, *İnfeksiyon Derg* 9: 7 (1995).
- 33- Wadsworth SJ, Kim KH, Satischandran V, Axelrod P, Truant AL, Suh B: Development of new antibiotic resistance in methicillin-resistant but not methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 30:1821 (1992).