

METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOKLARDA VANKOMİSİN, TEİKOPLANİN VE FUSİDİK ASİT DİRENCİNİN MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Semra GÜLEROĞLU, Yaşar NAKİPOĞLU, Şengül DERBENTLİ

ÖZET

Değişik klinik materyellerden izole edilen 145 metisiline dirençli stafilocok suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Koagülaz özelliği araştırılan suşların 80'i koagülaz pozitif (MRKPS, MRSA) ve 65'i koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) olarak tanımlanmıştır. MRKNS suşlarının tür tanısı için DNaz ve üreaz aktivitesi, novobiyosin duyarlılığı, nitrat redüksiyonu, fruktoz, ksiloz, laktoz, maltoz, mannitol, mannoz, sakkaroz ve trehaloz gibi karbonhidratlardan asit oluşturma özellikleri incelenmiştir. Suşların vankomisin, teikoplanin ve fusidik aside direnç durumu mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Altmışbeş koagülaz negatif stafilocok suşundan 60'ının (% 92) tür tanısı yapılmış, *S.haemolyticus* (% 22) ve *S.epidermidis* (% 18) en yaygın türler olarak belirlenmiştir. Vankomisinin MİK_{50/90} değerleri MRSA suşlarında 1/2 µg/ml, MRKNS suşlarında 2/4 µg/ml olarak saptanmıştır. Teikoplaninin MİK_{50/90} değerleri MRSA suşlarında 2/8 µg/ml, MRKNS suşlarında 4/4 µg/ml, fusidik asidin MİK_{50/90} değerleri MRSA suşlarında 0.125/1 µg/ml, MRKNS suşlarında 0.125/0.5 µg/ml olarak saptanmıştır. İncelenen toplam 145 stafilocok suşunda vankomisine direnç saptanmazken, teikoplanine biri MRSA, diğeri MRKNS olmak üzere iki (% 1) suş dirençli (MİK:32 µg/ml), beş (% 3) MRSA suşu orta duyarlı (MİK:16 µg/ml) olarak saptanmıştır. Bir (% 0.7) MRSA suşunda fusidik aside azalmış duyarlılık (MİK: 4 µg/ml) belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Metisiline dirençli stafilocoklar, antimikrobiyal direnç, vankomisin, teikoplanin, fusidik asit

SUMMARY

Investigation of vancomycin, teicoplanin and fusidic acid resistance in methicillin resistant staphylococci by microdilution method.

A total of 145 methicillin resistant *Staphylococcus* strains isolated from various clinical materials were examined. According to their coagulase feature, 80 of the strains were identified as coagulase-positive (MRCPS, MRSA) and 65 of them as coagulase-negative *Staphylococcus* (MRCNS) strains. DNase and urease activities, novobiocin sensitivity, nitrate reduction, formation of acid from carbohydrates such as fructose, lactose, maltose, mannitol, mannose, sucrose, trehalose and xylose were examined for the species level identification of MRCNS strains. Resistance of the strains to vancomycin, teicoplanin and fusidic acid was investigated by microdilution method.

The species identification was succeeded in 60 (92 %) of 65 MRCNS strains. *S.haemolyticus* (22 %) and *S.epidermidis* (18 %) were determined as the most frequent species. The values of MIC_{50/90} of vancomycin for MRSA strains were determined as 1/2 µg/ml, and in MRCNS strains as 2/4 µg/ml. The values of MIC_{50/90} of teicoplanin for MRSA strains were determined as 2/8 µg/ml, and for MRCNS strains as 4/4 µg/ml; of fusidic acid for MRSA strains as 0.125/1 µg/ml, and for MRCNS strains as 0.125/0.5 µg/ml. Among 145 examined *Staphylococcus* strains; vancomycin resistance was not detected, one of MRSA and MRCNS as a total of two (1 %) strains were determined to be resistant (MIC:32 µg/ml), five (3 %) of MRSA strains as intermediate (MIC: 16 µg/ml) to teicoplanin. One (0.7 %) of MRSA strain was determined to be reduced susceptible (MIC: 4 µg/ml) to fusidic acid.

Key words: Methicillin resistant staphylococci, antimicrobial resistance, vancomycin, teicoplanin, fusidic acid

GİRİŞ

Stafilocoklar doğada; tozda, toprakta, hayvanların deri, insanların deri, burun boşluğu ve lezyonlarında çoğalan bakterilerdir (27). mukoza dokularında ve çıkartılarında yaygın olarak bulunan,

Günümüzde *Staphylococcus aureus*'un en önemli yönü, kullanılmakta olan antimikrobiyal maddelerin birçoğuna hızla direnç kazanması ve bu nedenle infeksiyonlarına eskiye oranla daha sık rastlanmasıdır. A.B.D.'deki "Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemi (NNIS)"nin verileri; nozokomiyal infeksiyonların % 52.3'ünde metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının etken olduğunu ve bu suşlarda diğer antimikrobiyal maddelere direncin beş yıl öncesine göre % 40 arttığını göstermiştir (33). Ayrıca MRSA infeksiyonlarına bağlı mortalitenin (% 21), metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) infeksiyonlarına (% 8) göre, daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Bakteri suşları

İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında değişik klinik örneklerden ardışık olarak izole edilen stafilocok suşları metisilin direnci yönünden incelenmiş ve 145 metisiline dirençli stafilocok suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Koagülaz özelliği araştırılan suşların 80'i metisiline dirençli koagülaz pozitif stafilocok (MRKPS, MRSA) ve 65'i metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) olarak tanımlanmıştır. MRKPS'lerin 18'i cerahat, 10'u trakeal sekresyon, 31'i kan kültürü, 6'sı burun sürüntüsü, 4'ü idrar, 4'ü el derisi, 3'ü saç çizgisi deri örnekleri, 2'si aspiratör ucu, 1'i asit sıvısı, 1'i boğaz sürüntüsünden; MRKNS'lerin 28'i burun sürüntüsü, 15'i el derisi, 12'si saç çizgisi deri örnekleri, 10'u kan kültüründen izole edilmiştir.

Çalışmada standart suş olarak *S.aureus* ATCC 29213, *S.epidermidis* ATCC 12228, *S.saprophyticus* KUEN 712 suşları kullanılmıştır.

2. Suşların tanısı

Gram pozitif, küme yapmış, katalaz pozitif, oksidaz negatif koklar *Staphylococcus* cinsi olarak tanımlanmıştır. Tüp-te ve lamda koagülaz ve DNaz deney sonuçları pozitif bulunan suşlar *S.aureus* olarak tanımlanmıştır. Koagülaz negatif stafilocokların tür düzeyinde tanısı için, novobiyosin duyarlılığı, nitrat redüksiyonu, üreaz enzimi oluşturma, karbonhid-

Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocoklarda tür dağılımını ve bu bakterilerle meydana gelen infeksiyonların tedavisinde başvurulacak antimikrobiyal maddelere direnç durumunu belirleyebilmek amacıyla; İstanbul Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastalardan izole edilen metisiline dirençli koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilocok suşlarının çeşitli biyokimyasal özellikleri incelenerek tür düzeyinde tanımlanmaları ve bu suşların vankomisin, teikoplanin ve fusidik aside direnç durumunun mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmesi planlanmıştır.

ratlardan (fruktoz, ksiloz, laktoz, maltoz, manitol, mannoz, sakkaroz, trehaloz) asit oluşturma özellikleri incelenerek değerlendirilmiştir (27).

3. Duyarlılık deneyleri

Metisilin direnci NCCLS standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Deneyde 1 µg'lık oksasilin diski kullanılmıştır. *S.aureus* için oksasilin ile ≤10 mm ve koagülaz negatif stafilocoklar için ise ≤17 mm olarak belirlenen inhibisyon zonları metisilin direncini göstermiştir (32). Kalite kontrol suşu olarak oksasiline duyarlı *S.aureus* ATCC 29213 suşu kullanılmıştır.

Vankomisin, teikoplanin ve fusidik asidin minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) metisiline dirençli 145 stafilocok suşu için NCCLS standartlarına uyularak saptanmıştır. Duyarlılık ve direncin yorumlanmasında antibiyotiklerin MİK'ları aşağıda gösterildiği şekilde değerlendirilmiştir (9, 32):

Vankomisin: ≥32 µg/ml dirençli, 8-16 µg/ml orta duyarlı, ≤4 µg/ml duyarlı; teikoplanin: ≥32 µg/ml dirençli, 16 µg/ml orta duyarlı, ≤8 µg/ml duyarlı; fusidik asit: >16 µg/ml dirençli, ≤2 µg/ml duyarlı.

S.aureus ATCC 29213 için, vankomisinin MİK değerinin 0.5-2 µg/ml, teikoplaninin MİK değerinin 0.25-1 µg/ml aralığında bulunması (31, 32), deney koşullarında standardizasyonun sağlandığını göstermiştir.

BULGULAR

İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında değişik klinik örneklerden ardışık olarak izole edilen stafilocok suşları metisilin direnci yönünden incelenmiş ve çalışma kapsamına alınan toplam 145 metisiline dirençli stafilocok suşunun koagülaz özelliği araştırılarak 80'i MRKPS ve 65'i MRKNS olarak tanımlanmıştır. Koagülaz negatif stafilocokların tür düzeyinde tanısında kullanılan konvansiyonel yöntemle 65 suştan 60'ı tanımlanabilmiş ve buna göre yöntemin tanıdaki başarı oranı

% 92 olmuştur.

Tür düzeyinde tanımlanabilen 60 koagülaz negatif stafilocok suşunun 13'ü (% 22) *S.haemolyticus*, 11'i (% 18) *S.epidermidis*, 7'si (% 12) *S.schleiferi* alt tür *schleiferi*, 6'sı (% 10) *S.simulans*, 5'i (% 8) *S.lugdunensis*, 4'eri (% 7) *S.xylosus*, *S.arlettae*, *S.saprophyticus*, 3'ü (% 5) *S.hominis*, 1'eri (% 2) *S.capitis* alt tür *ureolyticus*, *S.cohnii* ve *S.warneri* olarak belirlenmiştir.

Vankomisinin MİK aralığı 80 MRSA suşunda 0.5-4 µg/ml, MİK_{50/90} değerleri 1/2 µg/ml olarak saptanmıştır. 65 MRKNS suşunda ise vankomisin MİK aralığı 0.25-4 µg/ml, MİK_{50/90} değerleri 2/4 µg/ml olarak saptanmıştır (Tablo 1). Çalışılan toplam 145 suşta vankomisine direnç saptanmamıştır.

Teikoplaninin MİK aralığı 80 MRSA suşunda 0.125-32 µg/ml, MİK_{50/90} değerleri 2/8 µg/ml olarak saptanmıştır. Bir MRSA suşu teikoplanine dirençli (MİK:32 µg/ml), 5 MRSA suşu (% 6) orta duyarlı (MİK:16 µg/ml) bulunmuştur. Teikoplaninin MİK aralığı 65 MRKNS suşunda 0.125-32 µg/ml, MİK_{50/90} değeri 4/4 µg/ml olarak belirlenmiştir. Bir

MRKNS suşu teikoplanine dirençli (MİK:32 µg/ml) bulunmuştur. Teikoplanine orta duyarlı suş saptanmamıştır (Tablo 1). Çalışmamızda toplam 145 stafilyokok suşunda teikoplanine direnç oranı % 1, orta duyarlılık oranı ise % 3 olarak belirlenmiştir.

Fusidik asidin MİK aralığı 80 MRSA suşunda ≤0.03125-4 µg/ml, MİK_{50/90} değerleri 0.125/1 µg/ml, 65 MRKNS suşunda fusidik asidin MİK aralığı ≤0.03125-1 µg/ml, MİK_{50/90} değerleri 0.125/0.5 µg/ml olarak saptanmıştır (Tablo 1). Çalışılan toplam 145 suştan bir (% 0.7) MRSA suşunda fusidik aside azalmış duyarlılık (MİK: 4 µg/ml) bulunmuştur.

Tablo 1. MRSA ve MRKNS suşları için vankomisin, teikoplanin ve fusidik asidin MİK aralıkları, MİK_{50/90} değerleri (µg/ml).

Suş (n)	Vankomisin		Teikoplanin		Fusidik asit	
	MİK aralığı	MİK _{50/90}	MİK aralığı	MİK _{50/90}	MİK aralığı	MİK _{50/90}
MRSA (80)	0.5-4	1/2	0.125-32	2/8	≤ 0.03125-4	0.125/1
MRKNS (65)	0.25-4	2/4	0.125-32	4/4	≤ 0.03125-1	0.125/0.5

TARTIŞMA

İstanbul Tıp Fakültesi kliniklerinde çalışan personelden ve yatan hastalardan izole edilen 65 koagülaz negatif stafilyokok içinde *S.haemolyticus* (% 22) ve *S.epidermidis* (% 18) en yaygın türler olarak belirlenmiştir.

Bulgularımıza benzer şekilde; Mamal Torun ve ark. (29) çalışma kapsamına aldıkları 40 koagülaz negatif stafilyokokun tür tanısını yapmışlar, *S.haemolyticus* (% 22.5) ve *S.epidermidis* (%20) 'i en yaygın türler olarak izole etmişlerdir.

Kaymakçı ve Özbal (26) klinik örneklerden izole ettikleri 239 koagülaz negatif stafilyokokun sırasıyla % 39.7 ve % 24.7'sini, Erdemoğlu ve ark. (12) 227 koagülaz negatif stafilyokokun % 71 ve % 7'sini, Bengisun ve Palabrykoğlu (8) 85 koagülaz negatif stafilyokokun % 43 ve % 10'unu *S.epidermidis* ve *S.haemolyticus* olarak tanımlamışlardır. Çalışmamızda *S.haemolyticus* birinci sıklıkta izole edilmiştir.

Ağaçfidan ve Berkiten (1) klinik örneklerden izole ettikleri 60 koagülaz negatif stafilyokok suşunun 19'unu *S.saprophyticus*, 10'unu *S.epidermidis*, 10'unu *S.simulans*, 9'unu *S.haemolyticus*, 6'sını *S.warneri*, 3'ünü *S.cohnii*, 2'sini *S.hominis*, 1'ini *S.capitis* olarak tanımlamışlardır. Bu bulgular çalışmamızda saptanan türlerle uyum göstermektedir.

Sewell ve ark. (39)'nın Texas Üniversitesi'nde 205 koagülaz negatif stafilyokokla yaptıkları çalışma, *S.epidermidis* (% 81) ve *S.haemolyticus*'u (% 6) en sık izole etmeleri bakımından çalışmamızla uyumludur. Fakat çalışmamızda *S.haemolyticus* birinci sıklıkta izole edilmiştir.

Önce Japonya, takiben Amerika, İngiltere, Yunanistan gibi birçok ülkede, son yıllarda stafilyokoklarda (özellikle metisiline dirençli *S.aureus* suşlarında) vankomisine azalmış duyarlılığın görülmesi, bunun dünyayı ilgilendiren bir problem olduğunu göstermiştir (21,23,24). Bu problemin yaygınlaşmaması için alınacak önlemlerin başında, stafilyokoklarda vankomisin direncinin izlenmesi gelir.

Stafilyokok suşlarının vankomisine duyarlılığının araştırıldığı, 1987-2001 yılları arasındaki 15 yıllık dönemde ülkemizin değişik merkezlerinde yapılan çalışmalarda ve çalışmamızda vankomisine direnç saptanmamıştır (Tablo 2). Ancak Gülay ve ark. (17)'nin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde klinik örneklerden izole ettikleri 95 MRSA suşunda vankomisin direncini araştırdıkları çalışmada, mikrodilüsyon yöntemi ile suşların 5'inde (% 5.3) vankomisine azalmış duyarlılık (MİK:8 µg/ml) bildirilmiştir.

Tablo 2. MRSA ve MRKNS suşlarının 1987-2001 yılları arasında ülkemizde yapılmış olan vankomisine direnç araştırmalarından bazılarının sonuçları.

Araştırma	Yıl	Direnç (%)	Orta duy. (%)	Kaynaklar
Çeşitli çalışmalar	1987- 2001	0	-	2, 6, 7, 11, 12, 20, 35, 36, 37, 42, 43, 45, 46
Gülay ve ark.	1998	0	5.3	17
Bu çalışma	2001	0	0	

Kantzanou ve ark. (24) Yunanistan'da vankomisin direncini araştırdıkları 56 MRSA suşundan birinin (% 1.8) vankomisine heterojen azalmış duyarlılık gösterdiğini (MİK: 8 µg/ml) belirlemişlerdir. Sloos ve ark. (41) klinik örneklerden izole ettikleri toplam 192 koagülaz negatif stafilokok suşunun tümünü, E-test ile vankomisine duyarlı (MİK: ≤4 µg/ml) olarak bulmuşlardır.

Dünyada stafilokoklarda teikoplanin direncinin saptanmasına yönelik çalışmaların sonuçları, teikoplanine direnç oranlarının eski yıllara göre artmış olduğunu göstermektedir. Örneğin; Sieradzki ve ark. (40) 41 MRKNS suşunun 28'inde, tüpte dilüsyon yöntemiyle teikoplanine azalmış duyarlılık (MİK:16 µg/ml) belirlemişlerdir.

Fitch ve Johnson (13) MRSA suşlarında teikoplanin direncini agar dilüsyon yöntemiyle araştırdıkları çalışmada, bir suşta teikoplanine azalmış duyarlılık (MİK:16 µg/ml) saptamışlardır. Nourse ve ark. (34) kan kültüründen izole ettikleri bir *S.epidermidis* suşunda E-test ile teikoplanine azalmış du-

yarlılık (MİK: ≥4 µg/ml) belirlemişlerdir. Watanakunakorn (47) 90 *S.aureus* suşunda % 1 oranında teikoplanine azalmış duyarlılık (MİK:16 µg/ml) saptamıştır.

Sloos ve ark. (41) da 91 koagülaz negatif stafilokokla yaptıkları çalışmalarında % 2 oranında teikoplanine azalmış duyarlılık (MİK: 16 µg/ml) saptamışlardır. Çalışmamızda ise 5 MRSA suşunda (% 6) teikoplanine orta duyarlılık (MİK: 16 µg/ml) ve biri *S.schleiferi* alt tür *schleiferi*, diğer MRSA olmak üzere iki (% 1) suşta teikoplanine direnç (MİK:32 µg/ml) belirlenmiştir.

Stafilokok suşlarında teikoplanin direncinin araştırdığı 1990-2001 yılları arasında ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda, stafilokoklarda teikoplanin direncinin % 0-6, orta duyarlılığın % 0-3 arasında olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ise denenen tüm suşlar dikkate alındığında, teikoplanine dirençli ve orta duyarlıların oranı sırasıyla % 1 ve % 3 olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. MRSA ve MRKNS suşlarının 1990-2001 yılları arasında ülkemizde yapılmış olan teikoplanin direnci araştırmalarından bazılarının sonuçları.

Araştırma	Yıl	Direnç (%)	Orta duy. (%)	Kaynaklar
Çeşitli alışmalar	1990-2001	0	0	3, 16, 17, 28, 46
Baykan ve ark.	1997	4	0	7
Aslan ve ark.	1998	4.5	0	5
Güngör ve ark.	1999	3	0	18
Öngen ve ark.	2000	0	1 (SA) 3 (KNS)	35
Gr ve ark.	2000	6	0	19
Bu alışma	2001	1.3 (SA) 1.5 (KNS) 1.4 (Toplam)	6.3 (SA) 0 (KNS) 3.4 (Toplam)	

Tüm suşlar değerlendirildiğinde, vankomisinin etkinliği teikoplaninden daha yüksek bulunmuştur. Sünbül ve ark. (43) 102 stafilokok suşunun vankomisin ve teikoplanine duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmada, KNS suşlarında vankomisin ve teikoplaninin MİK₉₀ değerlerini eşit, KPS'larda ise vankomisinin MİK₉₀ değerini teikoplaninden daha düşük bulmuşlardır. Vankomisinin etkinliğini teikoplaninden daha yüksek olarak belirledikleri çalışmanın verileri ile, çalışmamızın sonuçları uyum göstermiştir.

Çalışmamızda yer alan 80 MRSA suşundan 18'i cerrahatten izole edilmiştir. Bu suşların biri teikoplanine dirençli (MİK:32 µg/ml) bulunmuştur.  kan kültürü, biri trakeal sekresyon, biri sa çizgisi derisi örneklerinden olmak üzere teikoplanine orta duyarlı (MİK:16 µg/ml) toplam 5 (% 6) MRSA suşu belirlenmiştir. Bu suşlardan üçünün Yoğun Bakım nitesi hastalarından izole edilmesi dikkat çekici bulunmuştur. Teikoplanine dirençli (MİK:32 µg/ml) olarak saptadığımız bir *S.schleiferi* alt tür *schleiferi* suşu ise ocuk Saç-

lığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yeni Doğan nitesi'nde çalışan personelin sa çizgisi derisinden izole edilmiştir.

1964-2001 yılları arasında stafilokok suşlarında fusidik aside direncin araştırıldığı çalışmalar, ülkemizde fusidik aside dirençli suşların oranının % 0-35, azalmış duyarlıların oranının % 4-28 arasında değerliğini göstermiştir (3,4,6,8, 10-12, 15, 20, 25, 35). Çalışmamızda ise sadece bir MRSA suşunda fusidik aside azalmış duyarlılık (% 1.25) belirlenmiş, toplam 145 stafilokok suşunda ise bu oran % 0.7 olmuştur.

İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda *S.aureus* suşlarında fusidik aside direncin araştırıldığı etin ve Anđ (10)'ın 1964 yılında yapmış olduğu çalışmada dünyada ilk fusidik asit direnci bildirilmiştir (% 2.3). Çalışmamızın fusidik asit direncine ilişkin bulguları, 37 yıl önce yapılan araştırmanın bulguları ile benzer bulunmuş ve bu benzerlik Fakültemizde henüz fusidik asit direnci yönünden bir problem olmadığını göstermiştir.

Avrupa'da yapılan çalışmalarda 20 yılı bulan klinik deneyimler sonucunda fusidik aside düşük oranlarda direnç geliştiği bildirilmiştir (30). Jensen ve ark. (22) 1986-88 yılları arasında 243 stafilocok suşuyla yaptıkları çalışmada fusidik aside % 1.2 direnç saptamışlardır. Toma ve Barriault (44) 348 stafilocok suşunun fusidik asit direncini hem disk difüzyon, hem agar dilüsyon yöntemi ile araştırdıkları çalışmalarında fusidik aside *S.aureus*'da % 0.7, koagülaz negatif stafilocoklarda % 2.5 direnç saptamışlardır. Gottlieb ve Mitchell (14)

de 1467 MRSA suşu ile yaptıkları çalışmada fusidik aside % 5 direnç tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızın sonuçları, İstanbul Tıp Fakültesi'nde izole edilen, vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit gibi metisiline dirençli stafilocoklarla gelişen infeksiyonların tedavisi için önerilen antibiyotiklere direnç oranlarının tehlikeli boyutlarda olmadığını göstermiştir. Ancak direnç artışının önlenmesi için, stafilocokların bu antibiyotiklere direnç durumu ve MİK'larındaki artış sürekli olarak izlenmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Ağaçfıdan A, Berkiten R: İdrardan izole edilen Staphylococcus cinsinden koagülaz negatif bakteri türlerinin belirlenmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 20:216 (1990).
- 2- Akalın HE, Çelik E, Baykal M, Kardeş T: Metisiline dirençli stafilocokların bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1:122 (1987).
- 3- Aktaş Z, Şalcıoğlu M, Akbulut K, Bal Ç, Anđ Ö: Stafilocoklarda fusidik asit, vankomisin ve teikoplanin etkinliğinin agar dilüsyon yöntemi ile karşılaştırılması, 4. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri*, Program ve Özet Kitabı s. 209, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 37, İstanbul (1999).
- 4- Altun B, Kocagöz S, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Türkiye'deki stafilocokların fusidik asit ve diğer dört antibiyotik ile birlikte direnç durumunun karşılaştırılması, 28. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özet Kitabı s. 12/164, Antalya (1998).
- 5- Aslan G, Seyrek A, Ulukanlıgil M, Özbilge H: Metisiline dirençli stafilocoklarda vankomisin ve teikoplanin etkinliklerinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 12:106 (1998).
- 6- Aydın N, Eyiğör M, Gültekin B, Gürel M: Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok kökenlerinde antibiyotik direncinin araştırılması, 29. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabı s. 387, Antalya (2000).
- 7- Baykan M, Sütçü A, Altındiş M, Baysal B: Teikoplanin ve vankomisinin metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarına in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 11:93 (1997).
- 8- Bengisun SJ, Palabıyıkoglu İ: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 200 stafilocok suşunun tiplendirilmeleri ve fusidik asit duyarlılıklarının in vitro değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 29:44 (1999).
- 9- Comite de'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie Report 2000-2001: MIC and zone diameter interpretive standards and interpretive reading rules for Staphylococcus spp, www.sfm.asso.fr/Sec4/COMUK (2001).
- 10- Çetin ET, Anđ Ö: Staphylococci naturally resistant to "fucidin", *Brit Med J* 1:118 (1964).
- 11- Diler M, Utku M, Balcan E: Gümüşsuyu askeri hastanesi personelinin burun, boğaz ve el sürüntüleriyle çeşitli tıbbi cihazlardan izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:126 (2000).
- 12- Erdemoğlu A, Diler M, Özcan Ş, Sezer O, Kurukuyu T: Klinik örneklerden izole edilen S.aureus ve koagülaz negatif stafilocok suşlarında oksasiline ve bazı antibiyotiklere direnç durumu, *ANKEM Derg* 14:118 (2000).
- 13- Fitch L, Johnson PA: Reduced susceptibility to teicoplanin in a methicillin-resistant strain of Staphylococcus aureus, *J Antimicrob Chemother* 41:578 (1998).
- 14- Gottlieb T, Mitchell D: The independent evolution of resistance to ciprofloxacin, rifampicin, and fusidic acid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Australian teaching hospitals (1990-1995), *J Antimicrob Chemother* 42:67 (1998).
- 15- Gündül-Havuz S, Uyar Y, Çetin M, Pekbay A, Leblebicioğlu H, Günaydn M: Metisiline dirençli ve duyarlı stafilocok suşlarında fusidik asit direnci, *ANKEM* 15:93 (2001).
- 16- Gül M, Çetin BD, Konuklar AS, Korkmaz F, Seber E: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, 29. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabı s. 382, Antalya (2000).
- 17- Gülay Z, Atay T, Yuluğ N: Staphylococcus aureus suşlarında vankomisin direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 12:101 (1998).
- 18- Güngör S, Er H, Baran N: Hastane ortamından izole edilen metisiline dirençli koagülaz negatif ve koagülaz pozitif stafilocok suşlarının değişik antibiyotiklere direnç durumları, *ANKEM Derg* 12:97 (1999).

- 19- Gür D, Turan N, Teikoplanin Duyarlılığı Çalışma Grubu: Teikoplaninin metisiline duyarlı ve dirençli stafilocoklara in vitro etkinliği: İki antimikrobik duyarlılık testinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 14:120 (2000).
- 20- Gürler N, Sarpel C, Töreci K, Çetin ET: Muayene maddelerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının kemoterapötiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 3:189 (1989).
- 21- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 40: 135 (1997).
- 22- Jensen T, Lanng S, Faber M, Rosdahl VT, Hoiby N, Koch C: Clinical experiences with fusidic acid in cystic fibrosis patients, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):45 (1990).
- 23- Johnson AL, Uttley AHC, Woodford N, George RC: Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem, *Clin Microbiol Rev* 3: 280 (1990).
- 24- Kantzanou M, Tassios TP, Kotsivili TA, Legakis JN, Vatopoulos CA: Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 43:729 (1999).
- 25- Kasımoğlu Ö, İnanç D, Anğ Ö: *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik aside duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 17: 131 (1987).
- 26- Kaymakçı G, Özbal Y: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocokların biyokimyasal özelliklerine göre tiplendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 11:107 (1997).
- 27- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 4th ed., s. 539, Lippincott, Philadelphia - New York (1997).
- 28- Küçükateş E, Kocazeybek B, Çakan H, Ayyıldız A, Ordu A, Gülsoy Ö, Karayel EN: Dört farklı merkezin cerrahi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen stafilocok suşlarının vankomisin ve teikoplanine in-vitro etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *ANKEM Derg* 14:121 (2000).
- 29- Mamal Torun M, Bahar H, Özcan N, Yüksel P: Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında saptanan koagülaz negatif stafilocoklar ve antimikrobik maddelere direnç durumları, *ANKEM Derg* 12:110 (1998).
- 30- Mandell LA: Fusidic acid, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 4. baskı" kitabında s. 278, Churchill Livingstone Inc., New York (1995).
- 31- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 8. Informational Supplement V: 17 No. 1-2, NCCLS, Villanova (1998).
- 32- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 12. Informational Supplement V: 22, No. 1, NCCLS, Villanova (2002).
- 33- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report: Data summary from January 1992-April 2000, *Am J Infect Control* 28:429 (2000).
- 34- Nourse C, Kaufmann M, Byrne M, Byrne C, Moylett E, Murphy H, Butler K: Clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* with reduced susceptibilities to teicoplanin in a paediatric hospital in Ireland, *J Antimicrob Chemother* 42:118 (1998).
- 35- Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 14:36 (2000).
- 36- Özkuyumcu C, Durupınar B, Savran F: Klinik örneklerden izole edilen stafilocokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 3:188 (1989).
- 37- Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastaların klinik materyallerinden izole edilen stafilocokların antimikrobik maddelere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 9:105 (1995).
- 38- Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Green JA, Mo- iduddin A: The economic impact of *Staphylococcus* infection in New York Hospitals, *Emerg Infect Dis* 5:9 (1999).
- 39- Sewell CM, Clarridge JE, Jong EJ, Guthrie RK: Clinical significance of coagulase-negative staphylococci, *J Clin Microbiol* 16:236 (1982).
- 40- Sieradzki K, Villari P, Tomasz A: Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 42:100 (1998).
- 41- Sloos HJ, Klundert MAJ, Dijkshoorn L, Boven APC: Changing susceptibilities of coagulase-negative staphylococci to teicoplanin in a teaching hospital, *J Antimicrob Chemother* 42:787 (1998).
- 42- Sultan N, Türet S, İmir T: Metisiline dirençli stafilocok suşlarının 23 antibiyotige dirençliliklerinin incelenmesi, *ANKEM Derg* 5: 107 (1991).
- 43- Sünbül M, Eroğlu C, Çınar T, Saniç A, Leblebicioğlu H: Stafilocok suşlarının vankomisin ve teikoplanine duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12:77 (1998).
- 44- Toma E, Barriault D: Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for gram-positive cocci, *J Clin Microbiol* 33:1712 (1995).
- 45- Türk-Arbaş E, Özcan M, Altındiş M: Klinik örneklerden izole edilen stafilocokların antibiyotik direnç oranları, *İnfeksiyon Derg* 15:73 (2001).
- 46- Vardar-Ünlü G, Ünlü M: Yara örneklerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* kökenlerinin glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 15:239 (2001).
- 47- Watanakunakorn C: In vitro selection of resistance of *Staphylococcus aureus* to teicoplanin and vancomycin, *J Antimicrob Chemother* 25:69 (1990).