

DİABETES MELLİTUS' LU HASTALARDA BURUNDA METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER*

İdris ŞAHİN*, İrfan ŞENCAN**, Demet KAYA*, Aynur GÜLCAN*, Erim GÜLCAN***

- * Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, BOLU
** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, BOLU
*** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, BOLU

ÖZET

Diabetes mellitus' lu hastalarda burun MRSA taşıyıcılığı ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesini amaçlayan bu çalışmaya, AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğinde izlenen, 19 adet tip 1 ve 126 adet tip 2 diyabet hastası olmak üzere toplam 145 kişi alınmıştır.

Hastaların % 66'sının burun sürüntü örneklerinden Staphylococcus aureus izole edilmiştir. İzole edilen S.aureus kökenlerinde oksasilin direnci % 32 olarak bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, diyabet tipi, insülin kullanımı, diyabet süresi, ortalama HbA1C düzeyi, retinopati, diş protezi varlığı, son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, son bir yıl içerisinde hastanede yatış öyküsü ile S.aureus taşıyıcılığı arasındaki ilişki araştırılmış, ancak aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çeşitli parametrelerin nazal S.aureus kökenlerinin oksasilin duyarlılığına etkileri araştırılmıştır. Diyabet süresi, insülin kullanma, hastanede yatış hikayesi, antibiyotik kullanımı ile oksasilin direnci arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Oksasiline dirençli kökenlerin gentamisin (% 45), amikasin (% 58), siprofloksasin (% 58) ve klindamisin (% 33) direnci, oksasiline duyarlı izolatlardaki gentamisin (% 15), amikasin (% 11), siprofloksasin (% 15) ve klindamisin (% 14) direncine göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Oksasiline duyarlı ve dirençli kökenler arasında çoklu antibiyotik direnci (sırasıyla % 6 ve % 68) açısından anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç olarak, diyabet hastalarında diyabetin tipi, insülin kullanımı, diyabet süresi, glisemi kontrolü gibi diyabetik faktörler; diş protezi varlığı gibi lokal faktörler; antibiyotik kullanma ve hastanede yatma gibi genel özelliklerin burun S.aureus taşıyıcılığı için risk faktörü olmadıkları belirlenmiştir. İzole edilen kökenlerde çoklu antimikrobiyal direncin saptanması, bu grup hastaların ampirik tedavisinde direnç olasılığının her zaman dikkate alınması gerekliliğini ortaya koymuştur. Yüksek taşıyıcılık oranlarının toplumda hastaneye sık olarak başvurmayan gruplarda da artmakta olması dikkat çekicidir.

Anahtar sözcükler: burun taşıyıcılığı, diyabet, risk faktörleri, S.aureus

SUMMARY

Factors Affecting Nasal Methicillin Resistant S. aureus Carriage Among Diabetes Mellitus Patients

In this study, we aimed to investigate the nasal carriage of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) of patients with diabetes mellitus and the factors effecting the nasal carriage. The present study was conducted at Abant İzzet Baysal University, Duzce School of Medicine, and 145 patients (19 insulin dependent, 126 insulin independent diabetes mellitus) attending the Internal Medicine Department were included. From 66 % of nasal cultures, S.aureus was isolated. Oxacillin resistance rate in S.aureus isolates was 32 %. No relation was detected between nasal S.aureus carriage and gender, age, type of diabetes, diabetes duration, insulin usage, mean HbA1C level, retinopathy, dental prosthesis, antibiotic

Yazışma adresi: İdris Şahin. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, BOLU
Tel.: (0380) 541 41 07/2014
e-posta: isahin@ibuduzce-tip.edu.tr

Alındığı tarih: 18.10.2003, revizyon kabulü: 20.12.2003

*XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klinik) Kongresi'nde sunulmuştur (30 Mart – 3 Nisan 2003, İstanbul)

therapy in the last two weeks, and history of hospitalization in the past one year. The relation between oxacillin susceptibility and some host parameters were investigated. There was no significant relation between oxacillin susceptibility and diabetes duration, insulin usage, antibiotic therapy in the last two weeks, and history of hospitalization in the past one year. Resistance rates of MRSA to gentamicin (45 %), amikacin (58 %), ciprofloxacin (58 %) and clindamycin (33 %) were statistically higher than the resistance rates of methicillin sensitive *S.aureus* (MSSA) to gentamicin (15 %), amikacin (11 %), ciprofloxacin (15 %) and clindamycin (14 %). There was a significant difference between the multiple resistance rates of MRSA (68 %) and MSSA (6 %) strains.

In conclusion, nasal carriage of *S.aureus* in diabetic patients is not related to diabetic factors such as type of diabetes, diabetes duration, insulin usage and glycemia control; local oral factors such as dental prosthesis, and antibiotic therapy, history of hospitalization. However multiple resistance to antimicrobials must always be taken into consideration in the therapy of *S. aureus* infections of diabetic patients. It is striking that nasal *S.aureus* carriage rate is also increasing in the groups who are not frequently attending to the hospitals.

Key words: diabetes mellitus, nasal carriage, risk factors, *S.aureus*

GİRİŞ

Staphylococcus aureus insanlarda infeksiyona neden olan önemli bir patojen olup, hospitalize hastalarda sıklıkla etken olmakta ve antibiyotik tedavisine rağmen ciddi sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Burunda *S.aureus* taşıyıcılığı infeksiyonların epidemiyoloji ve patogenezinde anahtar rol oynamaktadır (3, 8). Normal popülasyonun yaklaşık % 30'u kalıcı, % 50'si geçici *S.aureus* taşıyıcısı iken % 20'si ise hiç kolonize olmamaktadır. Kişiler arasındaki bu farklılıkları oluşturan kolonizasyon mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Artmış burun taşıyıcılık oranları özellikle derinin iğne veya damar içi girişimler ile sıklıkla delindiği insülin bağımlı diabetes mellitus (DM) hastaları, kronik hemodiyaliz (HD) hastaları ve intravenöz ilaç bağımlıları gibi hasta gruplarında görülmektedir(8).

Bu çalışmada, diabetes mellitus hastalarında burun *S.aureus* taşıyıcılığı oranlarının belirlenmesi; izole edilen kökenlerde antibiyotik duyarlılık durumunun saptanması ve kolonizasyona etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğinde takip edilen 19 tip 1 ve 126 tip 2 olmak üzere toplam 145 diyabet hastası alınmıştır. Hastaların burun sürüntü örnekleri burun delikleri 1/3 ön kısmından, steril serum fizyolojik ile ıslatılmış pamuklu silgiç ile alınmıştır. Örnekler % 5 koyun kanlı agara tek koloni ekimi yapılarak inoküle edilmiş ve 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Gram pozitif kok görünümünde olan, katalaz ve koagulaz testi pozitif olarak bulunan koloniler *S.aureus* olarak tanımlanmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları NCCLS

kriterlerine uygun olarak oksasilin için agar tarama, diğer antibiyotikler (penisilin, gentamisin, amikasin, siprofloksasin, klindamisin, mupirosin, vankomisin) için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır(2,10). Orta derecede duyarlı olan kökenler dirençli olarak kabul edilmişlerdir. Çoklu direnç için; aminoglikozid, klindamisin, florokinolon ve makrolid grubu antibiyotiklerden en az üç veya daha fazlasına direnç varlığı pozitif olarak kabul edilmiştir(6).

Diyabetli hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süreleri, diyabet tipleri, insülin kullanma, retinopati varlığı, HbA1C değerleri, son bir yıl içinde hastanede yatma hikayesi, son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, diş protez varlığı gibi verileri hastaların dosya kayıtları ve yüzyüze görüşme şeklinde uygulanan anket ile elde edilmiştir.

Ortalamaların istatistiksel değerlendirmesi için ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 145 olgunun 88'i kadın, 57'si erkek olup, yaşları 20-83 (ortalama; 57.1±12.65) arasında değişmekteydi. 145 diyabet hastasının 96 (% 66)'sının burun sürüntü örneklerinden *S.aureus* izole edilmiştir. *S.aureus* taşıyıcılığı ile yaş, cinsiyet, diyabet tipi, insülin kullanımı, diyabet süresi, son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, HbA1C düzeyi, retinopati, diş protezi varlığı ve hastanede son bir yıl içinde yatış öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05). Bulgular tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Diyabet hastalarında burunda *S.aureus* taşıyıcılığının çeşitli parametrelerle ilişkisi.

Parametre	Taşıyıcı olan (n=96, %66)	Taşıyıcı olmayan (n=49,%34)	İstatistik (p)
Cinsiyet (E/K)	34/62	23/26	AD
Yaş (Ort ± SD)	57.5 ± 11.59	56 ± 14.61	AD
Tip 1 / 2 DM	11 /85	8 /41	AD
İnsülin kullanımı (E/H)	37/59	23/26	AD
DM süresi (Ort ± SD) (yıl)	7.5 ± 7.05	8.2 ±6.82	AD
HbA1C(Ort ± SD)	9.0 ± 2.45	9.3 ± 2.94	AD
Retinopati (E/H)	52/44	24/25	AD
Diş protezi (E/H)	60/36	34/15	AD
Hastanede yatma (E/H)	44/52	21/28	AD
Antibiyotik kullanımı (E/H)	16/80	9/40	AD

E/H: Evet / Hayır; AD: Anlamli değil.

Diyabetik hastaların burunlarından izole edilen *S.aureus* izolatlarının oksasilin direnci agar tarama metodu ile araştırılmıştır. Toplam 96 *S.aureus* izolatının 31 (% 32)'inde, oksasilin direnci saptanmıştır. İzole edilen kökenlerin oksasilin direnci ile insülin kullanma, diyabet süresi, son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, son bir yıl içinde hastanede yatma arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bulgular tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Çeşitli parametrelerin nazal *S.aureus* kökenlerinin oksasilin duyarlılığına etkileri.

Parametre	MSSA (n=65)	MRSA (n=31)	İstatistik (p)
İnsülin kullanma (E/H)	24/41	14/17	AD
DM süresi (Ort ± SD)	6.2 ± 6.10	9.9 ± 8.20	AD
Hastanede yatış hikayesi (E/H)	31/34	15/16	AD
Antibiyotik kullanımı (E/H)	8/57	8/23	AD

E/H: Evet/Hayır ; MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus* ; MSSA: Metisiline duyarlı *S.aureus*; AD: Anlamli değil.

Oksasiline dirençli kökenlerin gentamisin, amikasin, siprofloksasin, klindamisin direnci, oksasiline duyarlı kökenlere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Mupirosin direnci, metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) kökenlerinde daha yüksek oranda bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.363$). Çoklu direnç için, aminoglikozid, klindamisin, florokinolon ve makrolid grubu antibiyotiklerden üç veya daha fazlasına direnç varlığı pozitif olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada izole edilen MRSA kökenlerinden dokuzunda denenen antibiyotiklerden vankomisin dışında tümüne karşı direnç saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Oksasiline duyarlı ve dirençli *S.aureus* kökenlerinin diğer antibiyotiklere duyarlılık durumları.

Antibiyotikler	MSSA (n=65, % 68)	MRSA (n=31, % 32)	İstatistik (p)
Penisilin (S/R)	3/62	0/31	AD
Gentamisin (S/R)	55/10	17/14	0.001
Amikasin (S/R)	58/7	13/18	0.000
Siprofloksasin (S/R)	55/10	13/18	0.000
Klindamisin (S/R)	56/9	16/15	0.000
Mupirosin (S/R)	60/5	26/5	AD
Vankomisin (S/R)	65/0	31/0	AD
Çoklu direnç (E/H)	4/61	21/10	0.000

(SR): Duyarlı/dirençli, (E/H): Evet/hayır, AD: Anlamli değil

TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda birçok infeksiyon hastalığına yatkınlık artmaktadır. *S.aureus* kolonizasyonunun stafilokok infeksiyonlarına predispozisyonu arttırdığı düşünülmektedir (3,8). Bu çalışmada tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalarda burunda *S.aureus* taşıyıcılığı ve bu taşıyıcılığı etkileyebilecek bazı faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda tip 1 DM'lu hastalarda burun *S.aureus* taşıyıcılığının % 24.1-76.4 ve tip 2 DM' lu hastalarda % 11.1-35 olduğu saptanmıştır(8). Çalışmamızda tip 1 ve 2 DM'lu hastalarda burunda *S.aureus* taşıyıcılığı sırasıyla % 58 ve % 67 olarak belirlenmiş ve bu oranlar tip 1 diyabetli hastalar için literatür verileri ile benzer, ancak tip 2 DM hastaları için daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar hastaneye daha az başvuran hasta gruplarında da taşıyıcılık oranlarının arttığını ve toplum kökenli taşıyıcılık kazanımının çarpıcı boyutlara geldiğini düşündürmektedir. Diyabetik hastalar, her ne kadar hastanede yatma söz konusu olmasa da glisemi ve diyabet komplikasyonlarının takibi için sıklıkla hastane polikliniklerine başvuran ve hastane ortamında nisbeten uzunca zaman geçiren hastalardır. Taşıyıcılık oranlarının hemodiyaliz hastalarına benzer şekilde yüksek oranlara ulaşmasının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Daha önce merkezimizde yapılmış olan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında burun taşıyıcılık oranı, bu çalışmadaki sonuçlarımıza benzer şekilde, % 67.5 olarak bulunmuştur(13). Diyabetik hastalarda *S.aureus* taşıyıcılığını etkileyebilecek faktörleri araştırılan çalışmalarda; Van Faassen ve ark.(14) burunda *S.aureus* taşıyıcılığı açısından subkutan insülin tedavisi alan hastalar, oral tedavi alanlar ve kontrol grubu arasında fark saptamamışlar, ancak HbA1C düzeyi ile taşıyıcılık arasında ters bir orantı belirlemişlerdir. Lipsky ve ark.(9) diyabetik hastalarda burun taşıyıcılığını (% 30.5) kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlardır. Ancak insülin

enjekte edilen ve edilmeyen diyabet hastaları arasında anlamlı fark gözlememişlerdir. Diyabetik hastalar arasında *S.aureus* kolonizasyonu ile antibiyotik tedavisi, yaş, ırk ve diyabetin klinik durumu arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır, fakat glisemik kontrol ve HbA1C düzeyi ile ters yönde ilişki belirlemişlerdir. Son bir yıl içinde hastanede yatma hikayesi ile kolonizasyon arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda burun *S.aureus* kolonizasyonunu etkileyebilecek faktörlerden yaş, cinsiyet, diyabet tipi, insülin kullanımı, diyabet süresi, HbA1C düzeyi, retinopati, diş protezi, son iki hafta içinde antibiyotik tedavisi almış olma, son bir yıl içinde hastanede yatma hikayesi varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Diyabetik hastalarda yapılan bu çalışmada hastaneye başvurma sıklığı düşük olan tip 2 DM'li hastalarda taşıyıcılık oranının hemodiyaliz hastaları gibi hastanede bulunma süreleri uzun olan gruplara benzer olarak yüksek bulunması, taşıyıcılığın toplumda hızla yayıldığını ve bu durumun bazı çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilen parametrelerin etkisini azaltmış veya ortadan kaldırmış olabileceğini düşündürmektedir. MRSA kökenleri hastanelerde sıkça kullanılan bazı geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı genellikle dirençli olarak saptanmakta ve çoklu antibiyotik kullanımı direnç gelişimi için risk faktörlerinden biri olmaktadır. Sistemik antibiyotik kullanımı sonucu diğer vücut bölgelerinde olduğu gibi burun florasında da değişim meydana gelmektedir. Antibiyotik baskısı altında MRSA'nın yayılma hızının artışı, dirençli kökenlerin tüm dünyada hastanelerde yayılmasına katkıda bulunduğu sanılmaktadır⁽⁸⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda (1,5,12) çeşitli örneklerden izole edilen *S.aureus* kökenlerinde metisilin direnci, % 31-41.5 olarak bulunmuştur. Diyabetli hastalar da sıkça hastanelere başvuran ve bazen hospitalize edilen hastalardır. Bu nedenlerle MRSA taşıyıcılığı ve infeksiyonlara katkısı araştırılmaya değerdir. Harbarth ve ark.⁽⁷⁾ diyabet hastası olan ve persistan MRSA taşıyıcısı olan ile olmayan grup arasında anlamlı fark saptamamışlar ve MRSA taşıyıcılığı için diyabetin bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda diyabet hastalarında oksasilin direnci % 40 olarak saptanmıştır. Oksasilin direnci açısından diyabet süresi, insülin kullanımı, hastanede yatış hikayesi ve son iki hafta içinde antibiyotik kullanımının etkili faktörler olmadığı belirlenmiştir.

Metisiline dirençli kökenlerin çoklu antimikrobik madde direnci gösterdikleri bildirilmektedir⁽⁸⁾. Çoklu direnç; izolatın farklı gruplardan üç ya da daha fazla antibiyotiğe dirençli olması olarak tanımlanmaktadır⁽⁶⁾. Yapılan çalışmalarda (4,7) MRSA kökenlerinin yaklaşık % 50'si aynı zamanda makrolidlere, linkozamidlere, florokinolonlara ve aminoglikozidlere dirençli olarak bulunmuştur. Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT)'e direnç oranı sıklıkla % 30'u aşmaktadır⁽⁷⁾. Bu yüksek düzey direnç sadece infeksiyonların başarılı tedavisini engellemekle kalmamakta, aynı zamanda

rezervuarlarının artışına da neden olmaktadır. Vankomisin etkili olan bir antimikrobiyal ajandır ve yaygın kullanımı vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu ve infeksiyonunun artışına katkıda bulunabilmektedir^(3,8). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Öztürk ve ark.⁽¹¹⁾ oksasiline duyarlı ve dirençli *S.aureus* kökenlerinde direnç oranlarını sırasıyla penisiline % 82.5 ve %100; eritromisine % 7 ve % 79.4; klindamisine % 1.8 ve % 79.4; rifampisine % 1.8 ve % 92.1; gentamisine % 1.8 ve % 79.4; tetrasikline % 24.6 ve % 90.5; TMP-SXT'e % 3.5 ve % 6.3; siprofloksasine % 1.8 ve % 95.2; vankomisine % 0 ve % 0 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda *S.aureus* kökenlerinde vankomisin direnci saptanmamıştır. Buna karşılık oksasiline dirençli *S.aureus* kökenlerinin gentamisin, amikasin, siprofloksasin, ofloksasin, klindamisin direnci oksasiline duyarlı kökenlere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca MRSA kökenlerinin dokuzunda (9/31) vankomisin hariç tüm antibiyotiklere direnç gözlenmiştir. Bu sonuçlar diyabet hastalarında da, MRSA kökenlerinin neden olduğu infeksiyonların tedavisinin zor olduğunu ve çeşitli olumsuz yönlerine rağmen vankomisinin halen en güvenilir seçenek olduğunu göstermektedir. Burunda *S.aureus* kolonizasyonunun engellenmesi için yapılan çeşitli uygulamalarda direnç, klinikte sık karşılaşılan sorunlardandır. Bu çalışmada mupirosin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Oksasiline duyarlı ve dirençli *S.aureus* kökenlerinde mupirosin direnci sırasıyla % 8 ve % 16 olarak saptanmıştır. MRSA kökenlerinde belirlenen mupirosin direnci, duyarlı kökenlere oranla daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

Sonuç olarak, diyabet hastalarında diyabetin tipi, insülin kullanımı, diyabet süresi, glisemi kontrolü gibi diyabetik; diş protezi varlığı gibi lokal, antibiyotik kullanma ve hastanede yatma gibi genel özelliklerin burun *S.aureus* taşıyıcılığı için risk faktörü olmadıkları, ancak izole edilen kökenlerde saptanan çoklu antimikrobiyal direncinin bu grup hastaların ampirik tedavisinde dikkate alınması gerektiği anlaşılmaktadır. Yüksek taşıyıcılık oranlarının toplumda hastaneye sık olarak başvurmeyen gruplarda da artmakta olduğu dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Akgül A, Dündar V, Metin T, Selçuk S: Haydarpaşa Numune Hastanesinde burun taşıyıcılarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının oksasiline direncinin "buyyon mikrodilüsyon" yöntemiyle incelenmesi, ANKEM Derg 1991;5:159.
2. Andrews JM: BSAC standardized disk susceptibility testing method, J Antimicrob Chemother 2001;48(Suppl 1):43.
3. Archer GL: *Staphylococcus aureus*: A well-armed pathogen, Clin Infect Dis 1998;26:1181.

4. Archer GL, Scott J: Conjugative transfer genes in staphylococcal isolates from the United States, *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2500.
5. Diler T, Altanlar N, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Akın A: Hastane ortam ve cihazlarından izole stafilocok suşlarında oksasilin, fusidik asit, mupirosin ve değişik diğer antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 1999;13:53.
6. Goettsch W, Van Plet W, Nagelkerke N, Hendrix MRG, Buiting AGM, Petit PL, Sabbe LJM, Van Griethuysen AJA, De Neeling AJ: Increasing resistance to flouroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands, *J Antimicrob Chemother* 2000;46:223.
7. Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D: Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Infect Dis* 2000;31:1380.
8. Kluytmans J, Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks, *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505.
9. Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD: Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients, *Diabetes Care* 1987; 10:483.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standard M2-A7, NCCLS, Wayne (2000).
11. Öztürk R, Akın EN, Hepgenç İ, Tabak F: Değişik klinik örneklerden üretilen oksasilin duyarlı ve dirençli stafilocok kökenlerinin fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu, XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı, Poster No:12-158, Antalya (1998).
12. Somer A, Yalçın İ, Öngen B, Salman N, Tuğrul E, Gürler N: Pediatrik infeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalardan izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiklere direnç durumları, XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı, Poster No: 12-166, Antalya (1998).
13. Şencan İ, Kaya D, Çatakoğlu N, Şahin İ, Bahtiyar Z, Yıldırım M: Hemodiyaliz hastalarında burunda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı, *İnfeksiyon Derg* 2003;17:31.
14. Van Faassen I, Razenberg PP, Simoons-Smit AM, van der Veen EA: Carriage of *Staphylococcus aureus* and inflamed infusion sites with insulin-pump therapy, *Diabetes Care* 1989;12:153.