

*Panel 3 sunuları*

**BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN TÜRKİYE'DE BÖLGELERE GÖRE DAĞILIMI: 2003-2004 TÜRKİYE HARİTASI**

Yöneten: **Şengül DERBENTLİ**

- Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası  
**Şengül DERBENTLİ**
- Streptococcus pneumoniae ve enterokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası  
**Bülent SÜMERKAN**
- Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası  
**Zeynep GÜLAY**

## STAFİLOKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ: 2003-2004 TÜRKİYE HARİTASI

Şengül DERBENTLİ

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL  
derbentlis@yahoo.com

### ÖZET

*Metisiline dirençli stafilokokların etken olduğu infeksiyonların morbidite ve mortalitesinin yüksek olması ve yüksek ek maliyet, başta MRSA olmak üzere, çoğul antimikrobiyal dirençli stafilokokların hemen her ülkede izlenmesine neden olmuştur. Ülkemizde bu amaçla düzenlenmiş, çok merkezli bir çalışma programının bulunmaması önemli bir eksikliklerdir. Bu makalede 2003-2004 yılları Türkiye sonuçları derlenerek sunulmuştur. Belirlenen ortalamalara göre; S.aureus suşlarında metisilin direnci % 52, eritromisin, fluorokinolon, rifampisin ve gentamisin dirençleri sırasıyla % 60, % 57, % 56 ve % 55, koagülaz negatif stafilokoklarda metisilin direnci % 50, eritromisin, gentamisin, fluorokinolon ve trimetoprim-sulfametoksazol dirençleri sırasıyla % 60, % 54, % 47 ve % 46'dır. Vankomisin direncine rastlanmamıştır.*

**Anahtar sözcükler:** antimikrobiyal direnci, koagülaz negatif stafilokoklar, S.aureus

### SUMMARY

#### Antimicrobial Resistance in Staphylococci: Turkey Map 2003-2004

*The high morbidity and mortality rate of the infections caused by methicillin resistant staphylococci and the additional high cost has resulted in the monitoring of multiple antimicrobial resistance in this genus, MRSA being the foremost, in almost each country. The absence of a multicenter study program for this purpose in our country is an important deficiency. This paper is presented by collecting the 2003-2004 data for Turkey. According to average results obtained, the methicillin resistance in S.aureus was 52 %, the erythromycin, fluoroquinolone, rifampicin and gentamicin resistance rates were 60 %, 57 %, 56 % and 55 %, respectively. Methicillin resistance in coagulase-negative staphylococci was 50 %, the erythromycin, gentamicin, fluoroquinolone and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance rates were 60 %, 54 %, 47 % and 46 %, respectively. Vancomycin resistance was not encountered.*

**Keywords:** antimicrobial resistance, coagulase-negative staphylococci, S.aureus.

Antibiyotik çağının başlamasından günümüze doğru kronolojik olarak incelendiğinde, stafilokoklarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir değişim geçirdiği gözlenmektedir. Bunun başlıca üç nedeni vardır: 1- Başta *Staphylococcus aureus* olmak üzere, stafilokoklar nozokomiyal patojen olarak çok önemli morbidite ve mortalite nedenidir. 2- Hastanelerdeki hasta popülasyonu (çok yaşlılar, bağışıklık yetmezliği olanlar, bağışıklığı baskılanmış olanlar gibi ...) tipi infeksiyon riskini arttırma yönünde değişmektedir. 3- Stafilokoklar kendilerine karşı kullanılan antimikrobiyallere direnç geliştirmeyi sürdürmektedir.

İlk kez 1945 yılında penisilinaz oluşturarak penisiline direnç kazanmış olan *S.aureus* suşları ortaya çıkmış ve bu suşlar 1950'li yılların sorun yaratan bakterileri olmuştur.

Penisilinaza dirençli penisilinlerin 1960'da kullanıma girmesinden iki yıl sonra görülen metisilin direnci, tedavide kullanılabilecek antimikrobiyalleri önemli ölçüde sınırlandırmıştır. Bu nedenle *S.aureus* Gram negatif bakterilerin predominant olduğu 20 yıldan (1960 ve 70'li yıllar) sonra 1980'li yıllardan başlayarak hastanelerde adeta "yeniden doğmuş" ve bu doğuş, özellikle metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının prevalansındaki artışı da beraberinde getirmiştir<sup>(28,33)</sup>. İlk kez 1995 yılında Fransa'da VISA (vancomycin intermediate *S.aureus*)<sup>(58)</sup>, 1996'da Japonya'da hetero-VISA<sup>(35)</sup> ve sonunda 2002 yılında A.B.D.'nde VRSA (vancomycin resistant *S.aureus*)<sup>(63,73)</sup> suşlarının saptanması ile, stafilokoklarda çoğul antimikrobiyal direnci sorunu daha da ürkütücü hale gelmiştir.

## Metisilin direnci

Stafilokoklarda beta-laktam antibiyotiklere direnci sağlayan başlıca direnç mekanizması *mecA* geninin taşınması ile ilgilidir. Kromozomunda *mecA* genini taşıyan suşlar PBP2a (veya PBP2') olarak adlandırılan, beta-laktam yapısındaki antibiyotiklere zayıf afinite gösteren anormal bir proteinin sentezini yapar ve bu suretle tüm beta-laktamlara intrinsek direnç gösterir. *MecA* genine bağlı olarak gelişen metisilin direnci, homojen veya heterojen direnç olarak ortaya çıkabilir. En sık görülen heterojen dirençtir. Heterojen dirençli suşlarda *mecA* geni tüm hücrelerce taşındığı halde, hücre topluluğunun sadece  $10^3$ - $10^6$ 'sından birinde yüksek düzeyde metisilin direnci görülür ve bu direnç ancak standart deney koşullarında saptanabilir<sup>(12,26,33,48)</sup>. Ayrıca *mecA* genini taşımadığı halde metisiline azalmış duyarlılık gösteren *S.aureus* suşları da tanımlanmıştır. Böyle bir direnç aşırı miktarda penisilinaz üretimine bağlı olarak (borderline-resistant *S.aureus*-BORSA) meydana gelebildiği gibi; esas olarak normal penisilin bağlayan proteinlere sahip olduğu halde, bu proteinlerin beta-laktamlara zayıf afinitesi (methicillin-intermediate *S.aureus*-MODSA) sonucunda da görülebilir. BORSA ve MODSA suşları genetik olarak MRSA suşlarından farklıdır ve klinik ve epidemiyolojik önemleri bilinmemektedir.

Günümüzde birçok koagülaz negatif stafilokok (KNS) türünde sıklıkla metisilin direncine rastlanır. Direnç mekanizması *S.aureus* suşlarındaki ile aynıdır. Ancak MRSA suşlarından farklı olarak metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar (MRKNS) çok daha yaygın olarak bulduklarından, tek bir suşun yayılımına bağlı olarak gelişen epidemilere genellikle rastlanmaz. Bu nedenle MRKNS ile kolonize/infekte hastaların izolasyonu önerilmez<sup>(12,14,33)</sup>.

Metisiline dirençli stafilokoklara (MRS'lara) hastanelerde yatan hastalarda, toplumdaki hastalara oranla çok daha sık olarak rastlanır. Uzun süreli hospitalizasyon, ileri yaş, altta yatan ciddi hastalıklar, önceden antibiyotik kullanımı ve en önemlisi invazif işlemler bu bakterilerle gelişen infeksiyonlar için başlıca risk faktörleridir. Ayrıca özellikle yoğun bakım,

cerrahi, periton diyalizi, hemodiyaliz ve HIV ile infekte hastaların tedavi edildiği ünitelerde, MRSA burun portörülüğü başlıca risk faktörü olarak bildirilmektedir<sup>(12,14,15,33)</sup>.

MRS suşlarının etken olduğu infeksiyonların morbidite ve mortalitesinin yüksek olması ve yüksek ek maliyet başta MRSA olmak üzere, çoğul antimikrobiyal dirençli stafilokokların prevalansının hemen her ülkede izlenmesine ve konuya ilişkin çok merkezli çalışma programlarının düzenlenmesine neden olmuştur.

On yedi ayrı ülkeden 1997-1999 yılları arasında toplanan *S.aureus* suşlarında, metisiline direnç oranları; İsviçre'de % 1.8, Hollanda'da % 2.0, Almanya'da % 4.9, Kanada'da % 5.7, Avusturya'da % 9.4, İspanya'da % 19.3, Fransa'da % 21.4, Belçika'da % 25.6, İngiltere'de % 27.5, A.B.D.'nde % 34.2, Yunanistan'da % 34.4, Türkiye'de % 37.5, İtalya'da % 50.5, Portekiz'de % 54.4, Tayvan'da % 61.1, Japonya'da % 71.6 ve Hong Kong'da % 73.8 olarak belirlenmiştir<sup>(22)</sup>. Aslında Türkiye'de 1996-1999 yılları arasında yapılan dokuz ayrı çalışmada bildirilen metisiline direnç oranlarının ortalaması % 47.5 olarak hesaplanmış, 2000-2003 yıllarında ise sekiz ayrı çalışma sonuçlarının ortalaması da bu orana çok yakın (% 46.6) bulunmuştur<sup>(21)</sup>. Bu oranlar ülkemizde *S.aureus* suşlarındaki metisiline direnç oranının 1996'dan itibaren yedi yıllık periyotta benzer olduğunu ve önemli bir değişime uğramadığını göstermiştir. Ancak ülkemizde 2003-2004 yıllarında, hastanede yatan hastalardan izole edilen *S.aureus* suşlarına ilişkin verileri içeren yayımlar, son iki yılda metisilin direncinin artarak % 52'ye yükseldiğini göstermiştir (Tablo 1). Bu oran Stefani ve Valardo<sup>(64)</sup> tarafından bildirilen ve diğer Avrupa Ülkelerine (sırasıyla Danimarka, Avusturya, Almanya, Belçika, Fransa, Yunanistan, İngiltere, İtalya) ait olan direnç oranlarından (% 0.8-50.5) daha yüksektir. Avrupa'nın Türkiye dışındaki 26 ülkesinde yapılan ve sonuçları 2004 yılında yayımlanan başka bir çalışmada (EARSS); *S.aureus* suşlarındaki metisilin direnci yönünden İzlanda (% 0.5), Danimarka (% 0.6), Hollanda (% 0.6), İsveç (% 0.8) ve Estonya (% 0.9)'nın en düşük oranların belirlendiği ilk beş,

**Tablo 1:** 2003-2004 yıllarında hastanede yatan hastalardan izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnci ve MRSA suşlarında diğer antibiyotiklere direnç oranları (%).

Bölgeler	MET	CN	E	DA	CIP/ OFX	TMP- SMX	RD	FD	VA	TEC	Kaynaklar
Marmara	53	80	69	55	80	27	91	13	0	0.1 <sup>a</sup>	8,10,16,31,34,37,38,41,42,45,46,49,50,52,61,66,69
Ege	56	68	62	53	67	46	66	-	0.03 <sup>b</sup>	2.3 <sup>a</sup>	1,2,19,25,27,55
Akdeniz	56	-	-	-	-	11	-	17	0	-	7,9,20,70
İç Anadolu	52	35	53	41	72	12	72	16	2.2 <sup>b</sup>	-	6,11,13,23,40,43,60,65,67,72
Doğu Anadolu	58	-	-	62	53	37	36	18	0	0	24,54,74,76
Güney Doğu Anadolu	42	66	86	67	42	46	-	-	0	-	29,44,47,62,78
Karadeniz	37	28	35	22	24	31	13	-	0	-	51,57
Türkiye geneli	52 <sup>c</sup>	55	60 <sup>c</sup>	50	57 <sup>c</sup>	28 <sup>c</sup>	56	13 <sup>c</sup>	0.3 <sup>b</sup>	0.8 <sup>a</sup>	5

a: Heterodirenç-azalmış duyarlılık , b: hVISA, c: 5 no'lu kaynağın verileri de ortalamaya katılmıştır. MET: Metisilin, CN: Gentamisin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin,

CIP: Siprofloksasin, OFX: Ofloksasin, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol, RD: Rifampisin, FD: Fusidik asit, VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin

İtalya (% 40.9), İrlanda (% 41.2), İngiltere (% 41.5), Malta (% 43.8) ve Yunanistan (% 44.4)'in en yüksek oranların belirlendiği son beş ülkesi olduğu bildirilmiştir<sup>(68)</sup>. Bu sonuçlara göre; ülkemizdeki MRSA prevalansının (% 52) birçok Avrupa ülkesi ile karşılaştırılamayacak kadar yüksek olduğu gözlenmekte ve ne yazık ki bu yüksek prevalans, birçok hastanemizde MRSA infeksiyonlarının artık endemik duruma geldiği düşüncesini desteklemektedir.

Türkiye genelinde bakıldığında KNS'larda 2003-2004 yıllarında belirlenen metisiline direnç oranının (% 50), *S.aureus* suşlarındakine benzer olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Son yıllarda MRSA sıklığının toplumda edinilmiş infeksiyonlarda da arttığı ve özellikle yaşlı bakım evlerinde, kreşlerde ve İV uyuşturucu kullananlar arasında MRSA infeksiyonu oranının yükseldiği bildirilmektedir. 2010 yılına kadar bugün saptanan toplumdaki MRSA infeksiyonlarının % 25 artacağı öngörülmektedir<sup>(4,17,33)</sup>. Ülkemizde 2003-2004 yıllarında bu oran İstanbul'da<sup>(8)</sup> % 20, Denizli'de<sup>(19)</sup> % 14 ve Düzce'de<sup>(51)</sup> % 32 olarak bulunmuştur. Ayrıca üç ayrı çalışmada sağlıklı bireylerin burnunda taşınan *S.aureus* suşlarının % 0.3<sup>(56)</sup>, % 6<sup>(53)</sup> ve % 14'ünün<sup>(30)</sup> metisiline dirençli olduğu bildirilmiştir.

### Glikopeptit direnci

Ciddi stafilokok infeksiyonlarının bakterisit etkili antimikrobiyallerle tedavi edilmesi gerekir. Metisiline dirençli stafilokoklar çoğunlukla aminoglikozitlere ve fluorokinolonlara da dirençli bulunduğundan, infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptit antibiyotikler kullanılır. Metisilin direncinin artmasına paralel olarak özellikle vankomisin kullanımını da bu nedenle artırmıştır<sup>(12,18)</sup>.

Stafilokoklarda glikopeptitlere direnç, 1980'li yılların ortalarında enterokoklarda vankomisin direncinin belirlenmesinden sonra, dünyanın birçok ülkesinde izlenmeye başlanmıştır. Stafilokoklarda vankomisine direnç sınırı  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$ 'dir. İlk kez 1995'de Fransa'da ve sonra Japonya ve Kuzey Amerika'da vankomisine azalmış duyarlılık gösteren

(MİK=8-16  $\mu\text{g/ml}$ ) VISA suşları belirlenmiştir. Bugüne kadar dünyanın çeşitli ülkelerinden az sayıda bildirilen VISA suşlarının, vankomisin tedavisinde başarısızlığa neden olduğu bildirilmiştir<sup>(18,26,58)</sup>.

Stafilokoklar için vankomisinin MİK'u 2-4  $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Ancak bazı suşlar vankomisinli ortamda üretildiğinde MİK'u daha yüksek (5-9  $\mu\text{g/ml}$ ) olan bir subpopulasyon ortaya çıkar. Böyle suşlara hetero-VISA (hVISA) adı verilir. hVISA suşları ilk kez 1996'da Japonya'da saptanmıştır. hVISA fenotipinin laboratuvar koşullarında vankomisin varlığına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir<sup>(18,26,35)</sup>.

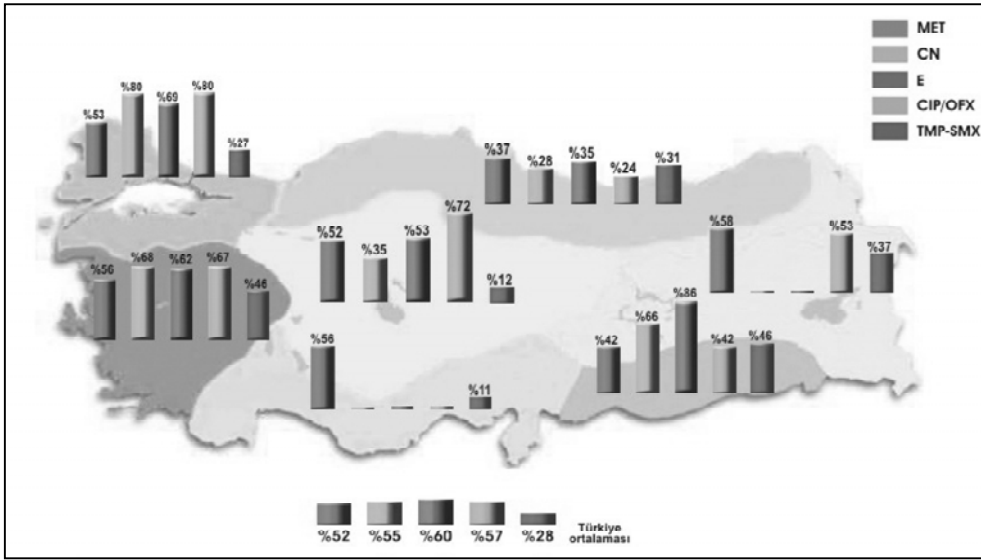
Günümüzde enterokoklarda vankomisin ve teikoplanine yüksek düzeyde, indüklenebilir ve transfer edilebilir dirence oldukça sık olarak rastlanmaktadır. VanA direnci adı verilen bu direnç, plazmit kaynaklıdır ve 1992 yılında laboratuvar da *S.aureus*'a aktarılmıştır. On yıl aradan sonra A.B.D.'nde iki klinik MRSA suşunun *vanA* geni taşıdığı saptanmış ve VRSA olarak tanımlanan bu suşlar için vankomisinin MİK'u >128  $\mu\text{g/ml}$  ve teikoplaninin MİK'u 32  $\mu\text{g/ml}$  bulunmuştur<sup>(63,73)</sup>. VRSA suşları çok nadir olmakla beraber, MRSA ve VRE suşları tüm dünyada yaygın olduğundan, yakın gelecekte glikopeptitlere yüksek düzeyde dirençli MRSA suşları sık rastlanılır hale gelebilir<sup>(18,26)</sup>.

Nozokomiyal KNS suşlarında da glikopeptitlere azalmış duyarlılık gösteren suşlara rastlanmaktadır. Bu direnç in-vitro olarak artan glikopeptit konsantrasyonlarına maruz kalmış KNS'larda ortaya çıkar. Teikoplanin direnci vankomisine göre daha kolay gelişir ve MİK'ları daha yüksektir. Vankomisine duyarlı, ancak teikoplanine azalmış duyarlılık gösteren suşlara giderek artan sıklıkta rastlanmaktadır<sup>(26)</sup>. Türkiye suşlarını da içeren ve 1997-1999 izolatları ile yapılan çok merkezli bir çalışmada (SENTRY), Avrupa ülkelerinde *S.aureus* suşlarının % 0.3'ü için vankomisinin MİK'u >4  $\mu\text{g/ml}$ , % 0.1'i için teikoplaninin MİK'u >16  $\mu\text{g/ml}$  bulunmuş, bu oranlar KNS suşları için sırasıyla % 2.3 ve % 0.4 olarak bildirilmiş, VRSA suşu saptanmamıştır<sup>(22)</sup>. Daha sonra 1999-2002 yıllarına ait suşların incelendiği bir Avrupa çalışmasında (EARSS) da

**Tablo 2:** 2003-2004 yıllarında hastanede yatan hastalardan izole edilen KNS suşlarında metisilin direnci ve MRKNS suşlarında diğer antibiyotiklere direnç oranları (%).

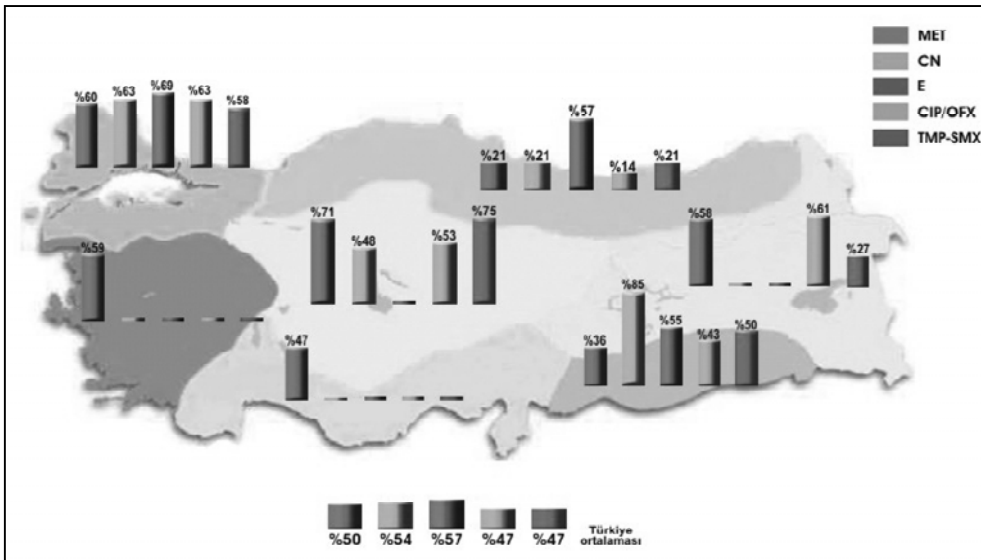
Bölgeler	MET	CN	E	DA	CIP/OFX	TMP-SMX	RD	FD	VA	TEC	Kaynaklar
Marmara	60	63	69	64	63	58	-	32	1.2 <sup>a</sup>	1.2 <sup>a</sup>	10,16,34,37,42,46,49,50,52,66,69
Ege	59	-	-	-	-	-	-	-	0.06 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>	25,27,55
Akdeniz	47	-	-	-	-	-	-	39	0	-	9,20,70
İç Anadolu	71	48	-	-	53	75	-	39	1.5 <sup>a</sup>	0	3,23,32,43,65,71
Doğu Anadolu	58	-	-	56	61	27	39	34	0	0	24,54,74,76
Güney Doğu Anadolu	36	85	55	40	43	50	-	-	0	-	29,44,62,77,78
Karadeniz	21	21	57	21	14	21	14	-	0	-	57
Türkiye geneli	50	54	60	45	47	46	27	36	0.4 <sup>a</sup>	1.3 <sup>a</sup>	

a: Heterodirenç-azalmış duyarlılık b: Azalmış duyarlılık, Antibiyotik adı kısaltmaları tablo 1'deki gibidir.



Şekil 1: *S.aureus* suşlarında metisiline ve MRSA suşlarında bazı antimikrobiyallere direnç oranları (Bölgeler ve Türkiye ortalamaları 2003-2004).

(Soldan sağa) MET: Metisilin, CN:Gentamisin, E:Eritromisin, CIP/OFX: Siprofloksasin/Ofloksasin, TMP-SMX: Trimetoprim/sulfametoksazol



Şekil 2: KNS suşlarında metisiline ve MRKNS suşlarında bazı antimikrobiyallere direnç oranları (Bölgeler ve Türkiye ortalamaları 2003-2004).

(Soldan sağa) MET: Metisilin, CN:Gentamisin, E:Eritromisin, CIP/OFX: Siprofloksasin/Ofloksasin, TMP-SMX: Trimetoprim/sulfametoksazol

vankomisin direncine rastlanmamış, sadece Fransa'da izole edilen 1117 MRSA suşundan 5'inin (% 0.4) vankomisine azalmış duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir<sup>(68)</sup>. 2003-2004 yılı yayınlarına göre Ülkemizde izole edilen stafilokok suşlarında vankomisin direnci görülmemiş, MRSA suşlarının % 0.3'ünün vankomisine, % 0.8'inin teikoplanine azalmış duyarlılık gösterdiği, MRKNS suşlarında ise bu oranların % 0.4 ve % 1.3 olduğu saptanmıştır (Tablo 1,2).

#### Diğer antimikrobiyallere direnç

Stafilokoklar beta-laktamlar ve glikopeptitler dışında diğer antimikrobiyal gruplarına (aminoglikozitler, kinolonlar, makrolidler, linkozamidler, trimetoprim ve sulfonamidler gibi) direnç geliştirme konusunda da çok yeteneklidir. Örneğin; 1960'larda *S.aureus* suşlarında gentamisin direnci ender görülürken, 1970'lerde bu direnç, olası epidemik suşların

indikatörü olmuştur. Bir bifonksiyonel enzim olan 6'-AAC-2"-APH sentez eden stafilokoklar gentamisin, amikasin, kanamisin, tobramisin ve netilmisine dirençlidir. Bu direnç, stafilokoklarda en sık görülen aminoglikozit direnci mekanizmasıdır<sup>(26,59)</sup>.

1980'li yılların sonlarından itibaren MRSA suşlarında fluorokinolonlara hızla direnç gelişmiştir. Bu dirençte en sık rastlanan mekanizma topoizomeras genlerindeki (*gyrA* ve *parC*) nokta mutasyonlarıdır. Bazen genlerde birden fazla mutasyon görülebilmekte ve fluorokinolonların MİK'ü çok yüksek bulunabilmektedir<sup>(59)</sup>.

Stafilokoklarda eritromisin, gentamisin, trimetoprim gibi antimikrobiyallere direnç genleri plazmitler üzerinde taşınır. Başta *S.epidermidis* olmak üzere KNS'ların bu direnç genlerinin rezervuarı olarak rol oynayabildiği ve insanların derisi üzerinde duyarlı stafilokoklara direnç geni aktarımı

olabildiği bildirilmektedir<sup>(14,26)</sup>.

Konuya ilişkin olarak yapılan tüm çalışmalar MRS'ların diğer antimikrobiyal gruplarına direnç oranlarının metisiline duyarlı stafilokoklarınkine göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ülkemizin 2003-2004 yılı izolatu olan MRSA suşlarında gentamisin, eritromisin, klindamisin, fluorokinolonlar ve rifampisine %  $\geq 50$ ; MRKNS suşlarında ise gentamisin ve eritromisine %  $\geq 50$ ; klindamisin, fluorokinolonlar ve trimetoprim-sulfametoksazole %  $\geq 45$  direnç belirlenmiştir (Tablo 1,2 ve Şekil 1,2).

Çoğul antimikrobiyal dirençli Gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlarının tedavisinde birçok yeni ilaç deneme aşamasındadır. Bunlar arasında yeni glikopeptitler, yeni kinolonlar, ketolidler, oksazolidinonlar ve streptograminler sayılabilir. Ancak bu ilaçların tedavideki etkinliği tam olarak açıklanmamıştır<sup>(26)</sup>. Bu konuda ülkemizde geçtiğimiz son iki yılda yapılan az sayıdaki çalışmada MRSA suşlarında linezolid direncine rastlanmamış<sup>(40,75)</sup>, streptogramin direnci ise bir çalışmada % 0<sup>(40)</sup> ve başka bir çalışmada % 0.05<sup>(39)</sup> olarak bildirilmiştir.

Humphreys<sup>(36)</sup> MRSA prevalansının ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermesini başlıca iki olasılığa bağlamıştır; ya prevalansın düşük bulunduğu ülkelerde MRSA enfeksiyonu kontrol önlemleri çok başarılıdır, ya da prevalansın yüksek bulunduğu ülkelerde MRSA kontrolü için gereken kaynaklar çok kısıtlıdır. Antimikrobiyal direncin adeta alarm verdiği ülkemizde de, hastane enfeksiyonu kontrol önlemlerine (antibiyotik kullanım politikaları dahil) verilen önem ve dikkat zaman kaybedilmeksizin artırılmalı ve olanaklarının kısıtlılığı nedeni ile bu önlemleri uygulayamayan hastanelerin koşulları hızla iyileştirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Ağca H, Doğan G, Atay T, Gülay Z: Kan kültüründen sık izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.399, Kuşadası (2004).
2. Ağca H, Doğan G, Atay T, Gülay Z: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.399, Kuşadası (2004).
3. Al Doğruman F, Akça G, Sipahi B, Sultan N: Kan kültürlerinden soyutlanan stafilokok kökenlerinin antibiyotiklere direnç durumları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.274, Kuşadası (2004).
4. Almer LS, Shortridge VD, Nilius AM et al: Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus, Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43 (3):225-32.
5. Altun B, Kocagöz S, Haşçelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33(1):8-11.
6. Altunsoy A, Bozkurt G, Tezer Y, Kurt H, Tekeli E: Kan kültürlerinden izole edilen stafilokok ve enterokokların antibiyotik duyarlılıkları, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.348, İstanbul (2003).
7. Arı Coşkun FF, Yousefi Rad AT, Taner M, Tınaz Boşgelmez G: Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında metisiline ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılık, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.268, Kuşadası (2004).
8. Ardoğan A, Atasever L, Bal Ç: Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotiklere dirençleri, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(1):20-3.
9. Ardoğan Cicioğlu B, Kaya S, Çetin H, Demirci M: Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.395, Kuşadası (2004).
10. Aydın S, Öksüz L, Öngen B, Aydın D, Gürler N: Hemokültürden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç: 2003'de durum, ANKEM Derg 2004;18(Ek 1):5.
11. Azap A, Timurkaynak Ergin F, İnci Kuru E, Arslan H: Staphylococcus aureus suşlarında vankomisin direncinin araştırılması, İnfeksiyon Derg 2003;17(3):289-91.
12. Bannerman TL: Staphylococcus, Micrococcus and other catalase positive cocci that grow aerobically, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8th ed" kitabında s.384-404, ASM Press, Washington D.C. (2003).
13. Baysal B, Tuncer İ, Erayman B, Arslan U: Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının fusidik asit ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 2003;17(1):27-30.
14. Boyce JM: Coagulase-negative staphylococci, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd ed" kitabında s.495-516, Lippincott Williams and Wilkins, New York (2004).
15. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association: Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in hospitals, J Hosp Infect 1992;39(4):253-90.
16. Can B, Aydın S, Öngen B, Gürler N: Kateter örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobik maddelere direnç durumları, ANKEM Derg 2004;18(Ek 1):3.
17. Chambers HF: The changing epidemiology of Staphylococcus aureus?, Emerg Infect Dis 2001;7(2):178-82.
18. Climo M W, Archer G L, Monroe S: Vancomycin-resistant Gram-positive pathogens: potential approaches for prevention and control, "Wenzel RP (ed): Prevention and Control of Nosocomial Infections, 4th ed" kitabında s.169-85, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2003).
19. Demir M, Kaleli İ, Cevahir N, Mete E: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2003;17(1):56-9.
20. Demirbakan H, Çağlar D, Yıldırım Ç ve ark.: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s. 280, Kuşadası (2004).

21. Derbentli Ş: Cerrahi infeksiyonlarda dirençli Gram pozitif bakteri sorunu, ANKEM Derg 2004;18(Ek 2):215-21.
22. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ et al: Survey of infections due to Staphylococcus species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999, Clin Infect Dis 2001; 32(Suppl 2):S114-21.
23. Doğan Ö, Çırak Yalınay M, Engin D, Türet S: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında oksasiline direnci, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.387, Kuşadası (2004).
24. Ertek M, Yazgı H, Erol S, Aktaş AE: Klinik örneklerden soyutlanan stafilocok kökenlerinin moksifloksasin ve diğer kinolonlara in vitro duyarlılığının araştırılması, İnfeksiyon Derg 2004;18(2):199-203.
25. Ertem Tuncer G, Gültekin B, Aydın N, Sakarya S: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının vankomisin ve teikoplanine karşı in vitro duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 2003;17(2):185-8.
26. French GL: Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd ed" kitabında s.1613-36, Lippincott Williams and Wilkins, New York (2004).
27. Göksel SU, Aydemir Ş, Tünger A, Çilli F, Özinel MA: Kan kültürlerinin değerlendirilmesi: Üç yıllık izlem, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.327, İstanbul (2003).
28. Grüneberg RN: Anti-Gram positive agents: What we have and what we would like, Drugs 1997;54(Suppl 6):29-38.
29. Gülsün S, Yaşar E: Hemokültürlerden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.390, Kuşadası (2004).
30. Gündüz T, Akgül S: Hastane çalışanlarında nazal Staphylococcus aureus taşıyıcılığı, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(4):220-3.
31. Güntekin G: Hastane infeksiyonu etkeni olan metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarının AP-PCR yöntemiyle epidemiyolojik yönden incelenmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul (2005).
32. Hacıoğlu V, Demiray T, Bahar G, Apaydın N, Çağatay M, Mert A: SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinden izole edilen sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s. 282, Kuşadası (2004).
33. Hartstein AI, Sebastian TJ, Strausbaugh LJ: Methicillin resistant Staphylococcus aureus, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd ed" kitabında s.471- 94, Lippincott Williams and Wilkins, New York (2004).
34. Hasman H, Çetin Durmaz B, Özcan N, Gündüz A, Kımlı H: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde saptanan nozokomiyal kateter infeksiyonları etkenlerinde antibiyotiklere direnç, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(4):233-7.
35. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H et al: Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin, Lancet 1997;350(9092):1670-3.
36. Humphreys H: Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitals. An impossible dream?, J Med Microbiol 2002;51:283-5.
37. İris Efe N, Hakyemez İN, Çetmeli G, Arat ME, Dinç E, Yıldırım T: Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.393, Kuşadası (2004).
38. İzat A, Ulutürk R, Cevahir A ve ark.: Ortopedi Kliniğinde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.389, Kuşadası (2004).
39. Kılıç A, Baysallar M, Küçükaraşlan A, Aydoğan H, Doğançlı L: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarının kinupristin/dalfopristine in vitro duyarlılığı, İnfeksiyon Derg 2004;18(4):453-6.
40. Kılıç A, Şener K, Baysallar M, Doğançlı L: Nosokomiyal metisiline dirençli Staphylococcus aureus kökenlerine karşı çeşitli florokinolonlar, kinupristin-dalfopristin ve linezolidin in vitro etkinliğinin araştırılması, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.271, Kuşadası (2004).
41. Kişioğlu S, Karataş A, Aygün G, Midilli K, Altaş K: Staphylococcus aureus kökenlerinde makrolid-linkozamid-streptogramin direnci, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.351, İstanbul (2003).
42. Koçak F, Şimşek Yavuz S, Sohtorik Ü: Hastane infeksiyonları etkenleri ve antibiyotik direnç durumları, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.326, İstanbul (2003).
43. Kuru İnci E, Çağır Ü, Karaman S, Kurt Azap Ö, Timurkaynak F, Arslan H: Başkent Üniversitesi Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.387, Kuşadası (2004).
44. Menteş Ö, Bayram A, Balcı İ: Kan ve vücut sıvılarından soyutlanan stafilocokların penisilin G, oksasiline direnç durumları ile beta-laktamaz aktivitelelerinin araştırılması, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.338, Kuşadası (2004).
45. Midilli K, Kişioğlu S, Altun S, Aygün G, Altaş K: Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli Staphylococcus aureus kökenlerinin azalmış vankomisin duyarlılığı yönünden araştırılması, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.349, İstanbul (2003).
46. Nakipoğlu Y, Katrancı H, Çağatay A, Derbentli Ş: İstanbul Tıp Fakültesinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında glikopeptid direncinin araştırılması, ANKEM Derg 2004;18(4):209-12.
47. Namıduru M, Karaoğlu İ, Göksu S, Dikensoy Ö, Karaoğlu M: Cerrahi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olan bakteriler ve antibiyotiklere direnç durumları, İnfeksiyon Derg 2003;17(1):39-44.
48. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 12th informational supplement, NCCLS document M100-S12, Wayne (2002).
49. Öksüz L, Can B, Gürler N, Bal Ç, Öngen B: Cerahatlerden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç: 2003'de durum, ANKEM Derg 2004;18(Ek 1):4 .
50. Öksüz L, Genç L, Günel S, Öngen B, Gürler N: 2002 yılında kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç durumları, ANKEM Derg 2003;17(2):89.

51. Öksüz Ş, Yavuz T, Öztürk E, Şahin İ, Yücel M, Kaya D: Yara örneklerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.273, Kuşadası (2004).
52. Özcan N, Durmaz ÇB, Oktar M: Yara örneklerinden izole edilen stafilocok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.350, İstanbul (2003).
53. Özçelik B, Kaynak F, Cesur S, Abbasoğlu U: İlkokul çocuklarında boğazda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.279, İstanbul (2003).
54. Özden M, Demirdağ K, Kalkan A, Kılıç SS: Yoğum bakım ünitelerinde izlenen ve hastane infeksiyonu gelişen olgulardan izole edilen bakterilerin sıklığı ve antibiyotiklere karşı direnç durumları, İnfeksiyon Derg 2003; 17(2):179-83.
55. Özkalay N, Köse Ş, Cengiz A, Akkoçlu G, Kula A, Taner N: Kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.401, Kuşadası (2004).
56. Özkütük A, Özdemir S, Ergon C, Yuluğ N: Askeri personelde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı prevalansı, İnfeksiyon Derg 2003;17(3):285-7.
57. Parlak A H, Şahin İ, Kavak A, Öksüz Ş, Öztürk E, Kaya D: Bakteri nedenli deri infeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, İnfeksiyon Derg 2003;17(4):453-7.
58. Ploy M, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F: First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital, Lancet 1998;351:1212.
59. Rice L B: Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd ed" kitabında s.1593-611, Lippincott Williams and Wilkins, New York (2004).
60. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu Ş, Haşcelik G: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yatan hastalardan izole edilen metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında orta düzeyde vankomisin direnci prevalansı, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.261, Kuşadası (2004).
61. Sever Sönmez N, Mamal Torun M, Demirci M, Çetinkale O, Bahar H: Yanık yarası infeksiyonlu hastalarda üretilen *Staphylococcus aureus* kökenlerinin antimikrobiklere direnç durumları, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.356, İstanbul (2003).
62. Sırmatel F, Zeyrek Yıldız F, Erkmen O: Hastane kökenli stafilocok suşlarında mikrodilüsyon yöntemi ile antibiyotiklere direncin belirlenmesi, ANKEM Derg 2004;18(4):200-4.
63. *Staphylococcus* resistant to vancomycin-United States, 2002, MMWR 2002;51:565-7.
64. Stefani S, Varaldo PE: Epidemiology of methicillin resistant staphylococci in Europe, Clin Microbiol Infect 2003;9(12):1179-86.
65. Süzük S, Ürünal B, Balaban N, Yetener V: Yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve ilk beş sırada yer alanların antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(4):238-43.
66. Şengöz G, Yıldırım F, Yaşar Kart K, Şengöz A, Nazlıcan Ö: Stafilocok suşlarının fusidik asit ve çeşitli antibiyotiklere direnci, ANKEM Derg 2004;18(2):105-8.
67. Tezer Y, Altınsoy A, Bozkurt G, Memikoğlu O, Azap A, Tekeli E: Klinik örneklerden izole edilen metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.351, İstanbul (2003).
68. Tiemersma EW, Bronzwaer SLAM, Lyytikäinen O et al: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002, Emerg Infect Dis 2004;10(9):1627-34.
69. Ulutürk R, Soysal F, Boztaş Z ve ark.: Bir yıllık dönemde yoğun bakım ünitesinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.284, Kuşadası (2004).
70. Uncu H, Turunç T, Demiroğlu Y Z, Arslan H: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit duyarlılığı, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.275, Kuşadası (2004).
71. Ünalı Ö, Güzel Ö, Engin D, Çırak Yalınay M, Şenol E, Türet S: Nötropenik hastalarda vankomisine orta duyarlı stafilocoklar, ANKEM Derg 2004; 18(Ek 1):1
72. Ürünal B, Süzük S, Tarhan D, Balaban N: Klinik örneklerden izole edilen *S.aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.392, Kuşadası (2004).
73. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002, MMWR 2002;51:902.
74. Yakupoğulları Y, Gündüz A, Keçebaş AA, Özcan M, Toraman Aşçı Z, Kızırgil A: Kan kültürlerinden soyutlanan stafilocokların antibiyotik dirençleri, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.342, Kuşadası (2004).
75. Yıldırım Ç, Mutlu D, Öztürk F ve ark.: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarında linezolid direncinin disk difüzyon yöntemiyle araştırılması, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.274, Kuşadası (2004).
76. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS: Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18(Ek 1):6.
77. Zeyrek Yıldız F, Bölükbaş F, Bölükbaş C, Horoz M, Zeyrek CD, Sırmatel F: Hastane hemşirelerinin burun sürüntü kültürlerinde metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok kolonizasyon oranı, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(4):224-8.
78. Zeyrek Yıldız F, Özbilge H, Mızraklı Uzala A: Stafilocok suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç, ANKEM Derg 2003;17(1):10-2.