

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA METİSİLİNE DİRENCİN YILLARA GÖRE DEĞİŞİMİ

Yeliz ÇETİNKOL¹, Fazilet Özenç ÇAKIR², Özgür ENGİNYURT³

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORDU

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, ORDU

³Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, ORDU

ÖZET

Kan dolaşımı infeksiyonları yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan klinik tablolardır. Bu infeksiyonlara en sık yol açan etken stafilokok cinsi bakterilerdir. Metisiline dirençli suşların sıklığı son yıllara kadar tüm dünyada artış göstermiş, fakat son yıllarda bazı merkezlerde metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) sıklığında düşüş göze çarpmaya başlamıştır. Bu çalışmanın amacı, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde S.aureus kan izolatlarında metisiline direnç sıklığının yıllara göre değişiminin saptanmasıdır.

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2008-2012 yılları arasında gönderilen kan kültürlerinden izole edilen S.aureus suşlarının metisiline direncindeki değişim retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Suşların tanımlanması konvansiyonel yöntemlerle yapılmış ve metisiline direnci Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak sefoksitin disk difüzyon testi ile saptanmıştır.

Üreme saptanan kan kültürlerinin % 55.2'sinde koagülaz negatif stafilokok, % 12.7'sinde ise S.aureus tespit edilmiştir. İzole edilen tüm S.aureus suşlarında metisiline direnç oranı % 25.6 olarak bulunmuştur. Yıllara göre metisiline direnç oranları incelendiğinde; 2008 yılından itibaren sırasıyla % 35.1, % 29.3, % 24.4, % 20.4 ve % 18.5 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen S.aureus suşlarında metisiline direnç oranlarının yıllar içinde düşüş gösterdiği gözlenmiş ve bu durumun sebebi olarak hastane infeksiyon kontrol önlemlerinin önceki yıllara göre artması düşünülmüştür. Ampirik tedaviye yol gösterici olması bakımından yıllar içinde ortaya çıkan direnç değişikliklerinin belirlenmesi ve tüm merkezlerin kendi direnç profillerini ortaya koymaları gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: kan kültürü, metisiline direnç, Staphylococcus aureus

SUMMARY

The Alteration of Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus Strains Isolated from Blood Cultures Over Years

Bloodstream infections cause high rates of mortality and morbidity. The most common etiologic agents leading these infections are Staphylococcus strains. The frequency of methicillin resistant strains has increased worldwide over the years. But in recent years, a decline had been observed in the frequency of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in some centers. The aim of this study is to determine the alteration of methicillin resistance of S.aureus strains over years isolated from blood cultures in Ordu University Education and Research Hospital.

The frequency of methicillin resistance of S.aureus strains which were isolated as pathogenic microorganisms from blood cultures of the patients between years 2008-2012 in Ordu University Education and Research Hospital were evaluated retrospectively. Classification of the strains was performed by conventional methods and methicilline resistance was determined using cefoxitin disk diffusion test considering the recommendations of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Coagulase negative Staphylococci were isolated in 55.2 % and S.aureus in 12.7 % of positive cultures respectively. The percentage of MRSA comprising all S.aureus isolates between 2008 and 2012 was 25.6 %. The percentage of resistance between years 2008 and 2012 were 35.1 %, 29.3 %, 24.4 %, 20.4 % and 18.5 % respectively.

The results of our study revealed that the methicillin resistance of S.aureus strains isolated from blood cultures have declined over years. The reason for this decrease has been suggested as the improvement of hospital infection control precautions year by year. We think the alteration of resistance over years has to be identified and all centers have to determine their own resistance profile, in order to guide empirical therapies.

Keywords: blood culture, methicillin resistance, Staphylococcus aureus

İletişim adresi: Yeliz Çetinkol, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORDU

Tel: (0452) 225 01 85

e-posta: dryelizcetinkol@gmail.com

Alındığı tarih: 05.02.2013, Yayına kabul: 21.03.2013

GİRİŞ

Kan dolaşımı infeksiyonları yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan, erken tanı konup tedavi edildiğinde mortalite oranlarının azaldığı klinik tablolardır^(20,25). Son 30 yıl içinde, özellikle yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalar arasında bakteriyeminin sıklığı, etiyojisi ve epidemiyolojisinde bazı değişiklikler meydana gelmiştir. 1970'li yıllarda en sık izole edilen etken Gram negatif bakteriler iken 1980-90'lı yıllarda Gram pozitif mikroorganizmalar ön plana çıkmaya başlamıştır⁽²⁴⁾. Kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen Gram pozitif mikroorganizmaların büyük bir bölümünü stafilokoklar oluşturmaktadır. *S.aureus* Gram pozitif bakterilere bağlı bakteriyemilerin en sık etkenlerinden biri olmasının yanında, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları, pnömoni, ampiyem, osteomyelit, septik artrit, endokardit gibi çok sayıda ciddi infeksiyonlara da neden olmaktadır⁽²⁶⁾. *S.aureus*'a bağlı infeksiyonlar, 1940'lı yıllarda penisilin ile tedavi edilirken, kısa bir süre sonra bakterinin penisiline direnç kazanması sonucu tedavi başarısızlıkları ile karşılaşmaya başlanmıştır. 1950'lerde eritromisine ve tetrasikline direnç geliştirmiş ve bunu takiben 1961'de metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) tanımlanmıştır⁽¹⁹⁾. *S.aureus* ile gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarına mortalitesi yüksek olan önemli komplikasyonlar da eşlik edebilmekte ve etkin antibiyotiklere rağmen % 20-40 oranında mortalite görülmektedir⁽¹⁷⁾.

Metisiline dirençli suşların sıklığı son yıllara kadar tüm dünyada artış göstermiş, fakat son yıllarda bazı merkezlerde MRSA sıklığında düşüş göze çarpmaya başlamıştır. Her merkezin MRSA sıklığına ilişkin kendi verilerine sahip olması ampirik tedavide büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarında metisiline direnç sıklığının yıllara göre değişiminin saptanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2008-2012 yılları arasında gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının metisilin direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada, hastalardan birer saat arayla alınan ardışık üç kan kültürü örneğinde birden fazla üreyen bakteri infeksiyon etkeni olarak kabul edilirken, bir bakterinin bir kez üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Kan kültürleri Signal (Oxoid, England) aerobik kan kültür sistemlerinde çalışılmıştır. Üreme saptanan kan kültürü şişelerinden % 5 koyun kanlı agar, eozin metilen mavisi (EMB) agar ve çikolata agara pasajlar yapılmış ve örnekler 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar koloni morfolojileri, Gram boyanma özellikleri, katalaz ve koagülaz testlerine göre değerlendirilmiştir. Her hastadan bir suş değerlendirmeye alınmıştır. Katalaz ve koagülaz testleri pozitif olan suşlar *S.aureus* olarak tanımlanmıştır. Metisiline direnç Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak sefoksitin disk difüzyon testi ile saptanmıştır⁽⁵⁾. İstatistik değerlendirmelerde ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2008-2012 yılları arasında toplam 3205 kan kültürü çalışılmış, bunlardan 549 (% 17.1) kan kültüründe üreme saptanmıştır. Üreme saptanan kan kültürlerinin 303 (% 55.2)'ünde koagülaz negatif stafilokok (KNS) ve 70 (% 12.7)'inde *S.aureus* olmak üzere toplam 373 (% 68.0) stafilokok üremesi belirlenmiştir. *S.aureus* suşlarının 34'ü (% 48.6) dahiliye, 16'sı (% 22.9) yoğun bakım, altısı (% 8.6) genel cerrahi, beşi (% 7.1) nöroloji, beşi (% 7.1) infeksiyon hastalıkları ve dördü (% 5.7) göğüs hastalıkları kliniğinde yatan hastalardan izole edilmiştir. Metisiline direnç, *S.aureus* suşlarında % 25.6 iken KNS suşlarında % 67.3 olarak saptanmıştır. *S.aureus* suşlarında yıllara göre metisiline direnç oranları incelendiğinde; 2008 yılında 6 (% 35.1), 2009 yılında 4 (% 29.3), 2010 yılında 4 (% 24.4), 2011 yılında 3 (% 20.4) ve 2012 yılında 1 (% 18.5) metisiline

dirençli suş tespit edilmiştir (Tablo). Beş yıllık süre içerisinde *S.aureus* suşlarında yıllara göre metisiline direncin azaldığı gözlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo. Kan kültürlerinde yıllara göre metisiline direnç oranları.

Yıl	Sayı (%)
2008	6 (% 35.1)
2009	4 (% 29.3)
2010	4 (% 24.4)
2011	3 (% 20.4)
2012	1 (% 18.5)

TARTIŞMA

Kan dolaşımı infeksiyonları, yüksek mortalite ile seyreden infeksiyonlardır^(20,21). Özellikle MRSA'ya bağlı sepsisler günümüzde halen önemli bir morbidite ve mortaliteye sahiptir. Metisiline direncin varlığı bu suşların tedavisinde önemli sorunlara yol açmakta ve tedavi maliyetlerini yükseltmektedir. Metisiline dirençli suşların tedavisinde beta-laktam antibiyotiklerin kullanılamaması, bunun yanında bu suşların makrolid, klindamisin, kloramfenikol, aminoglikozidler ve antiseptiklere daha dirençli olmaları önemli tedavi sorunlarına yol açmaktadır⁽²⁶⁾. Metisiline direncin belirlenmesi, bu hastalarda tedavinin doğru yönlendirilebilmesi için zorunludur. *S.aureus* suşlarında metisiline dirençte bölgesel farklılıklar görülebildiği gibi aynı hastanenin farklı birimlerinde bile farklı direnç oranları saptanabilmektedir⁽¹⁰⁾. Dolayısıyla hastanedeki stafilokok suşlarının antimikrobiyal direnç durumlarını bilmek hem tedavi protokolünü belirlemek hem de epidemiyolojik değerlendirmeler yapabilmek açısından son derece önemlidir.

Son yıllarda ülkemizde metisiline direncin belirlendiği birçok çalışma yapılmış ve değişik çalışmalarda farklı direnç oranları bildirilmiştir. Bu çalışmalarda % 32-61 arasında değişen MRSA oranları saptanmışlardır^(1,9,14,15,16,26). Duman ve ark.⁽⁷⁾ İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde, 2011 yılında kan kültürlerinde % 7 oranında *S.aureus* izole etmiş ve bunların % 30.8'inin metisiline dirençli olduğunu bulmuşlardır. Dündar ve Sönmez Tamer⁽⁸⁾ Kocaeli Üniversitesi

Tıp Fakültesi'nde yapmış oldukları çalışmada, *S.aureus* izolatlarında metisiline direnci 2005, 2006 ve 2007 yıllarında sırasıyla % 34, % 14 ve % 21 olarak bildirmişlerdir. Yine ülkemizden değişik laboratuvarların da katıldığı ARMed çalışmasına göre kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarında MRSA oranı 2003 yılında % 43, 2004 yılında % 40 ve 2005 yılında % 35 olarak tespit edilmiştir⁽⁴⁾. Gülmez ve Gür⁽¹³⁾'ün Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yaptığı benzer bir çalışmada, 2000-2011 yılları arası kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar değerlendirilmiş, çocuk hastalarda kan kültürlerinden elde edilen *S.aureus* suşlarında metisiline direncin yıllar içinde azaldığı ve 2011 yılında oranın % 0 olduğu gözlenmiştir. Avrupa ülkelerini kapsayan bir sürveyans çalışması olan EARS-Net verilerine göre, özellikle bazı ülkelerde *S.aureus* metisiline direnç oranlarında düşme gözlenmiştir⁽¹¹⁾. Bizim çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarında metisiline direncin yıllar içinde azaldığı ve 2008 yılında % 35.1 iken bu oranın 2012 yılında % 18.5'e düştüğü belirlenmiştir. İnfeksiyon kontrol önlemleri ve antibiyotik kullanımında kısıtlama programlarının direnç oranlarında azalma sağlayabileceği bilinmektedir⁽²⁾. Hastanemizde de MRSA oranlarındaki bu düşüşün, infeksiyon kontrolü ile ilgili önlemlerin sonucu olabileceği düşünülmüştür.

SENTRY antimikrobiyal sürveyans programının 1997-2002 yılları arasındaki çalışmasında MRSA oranının Avrupa'da % 27.7, Amerika'da ise % 32.4 olduğu tespit edilmiştir⁽³⁾. Latin Amerika'daki hastanelerde yapılan ve 2009 yılında yayınlanan SENTRY antimikrobiyal sürveyans çalışmasında 12,324 Gram pozitif suşun % 53'ü kan kültüründen izole edilmiş ve metisiline direnç % 40 oranında gözlenmiştir⁽²²⁾. Gales ve ark.⁽¹²⁾'nin 2005-2008 yılları arasında Brezilya'daki hastanelerde yaptığı 2,218 kan kültürü izolatının dahil edildiği bir sürveyans çalışmasında MRSA oranı % 31 olarak belirlenmiştir. Avrupa'da farklı ülkelerde bakteriyemi ve serebrospinal infeksiyonların insidansını belirlemek amacıyla European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)'in yaptığı çalışmaya göre MRSA oranları % 5-100 arasında değişmektedir. EARSS 2008 verilerine

göre MRSA oranı Danimarka, Estonya, Finlandiya, İzlanda, Hollanda, Norveç ve İsveç'te % 5'in altında saptanırken; Hırvatistan, Bulgaristan, İngiltere, İrlanda, İspanya, İtalya, Kıbrıs, Romanya, Türkiye ve Yunanistan'da % 25 ve üzerinde tespit edilmiştir. Malta ve Portekiz'de ise bu oran % 50'lere ulaşmıştır⁽¹⁸⁾. Özellikle Doğu Asya ülkelerinde yüksek oranlarda metisiline direnç görülmekte ve MRSA oranları % 50'yi aşmaktadır⁽²³⁾. Ülkeler ve hastaneler arasındaki bu farklı sonuçlar yerel sürveyans çalışmalarının önemini ve bu oranlardaki değişimin yıllar içinde izlenme gerekliliğini tekrar vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarında metisiline direnç % 25.6 olarak belirlenmiştir.

Kan kültürlerinde son zamanlara kadar kontaminant olarak değerlendirilen koagülaz negatif stafilkoklar, bakteriyemilerde en sık izole edilen kökenlerdendir⁽⁶⁾. Duman ve ark.⁽⁷⁾'nin çalışmasında bu oranın % 50.8 olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, stafilkokların diğer etkenlere göre baskın oldukları (% 68) gözlenmiş ve Gram pozitif bakterilerden en sık KNS, ikinci sıklıkta *S.aureus* izole edilmiştir. Koagülaz negatif stafilkokların oranı tüm üremelerin % 55.2'si olarak saptanmıştır. Bu bakteriler, nozokomiyal bakteriyemi etkeni olarak sıklıkla izole edilmekle birlikte, bakteriyemi etkeni olmadan da kan kültürlerini kontamine edebilmektedirler. Kan kültürlerinde *S.aureus* suşları KNS'ye göre daha az sayıda izole edilmesine rağmen, ciddi komplikasyonlara neden olabildiği için büyük önem taşımaktadır.

Stafilkoklarda metisiline direnç ile birlikte çoklu antibiyotik direncinin görülmesi ve bu infeksiyonlarda mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeniyle, her merkez kendi antibiyotik direnç profilini belirleyerek uygun antibiyotik politikalarını oluşturmalıdır. Dirençli suşların ortaya çıkmasında uygulanan antibiyotik politikasının rolü büyüktür. Antimikrobik ilaçların aşırı ve kontrolsüz kullanımı direncin çok daha kolay ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının metisiline direnç oranlarının yıllar içinde düşüş gösterdiği gözlenmiştir. Bu düşüşün sebebi hastane infeksiyon kontrol önlemlerinin artmasına

bağlı olabilir. Ampirik tedaviye yol gösterici olması bakımından yıllar içinde ortaya çıkan değişikliklerin belirlenmesi ve tüm merkezlerin kendi direnç profillerini ortaya koymaları gerekmektedir. Bu amaçla her merkezin kendi etken ve antibiyotik duyarlılıklarını takip etmesi infeksiyon kontrolünde önemli faydalar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ağalar C, Sedef Göçmen J, Kılıç D, Kaygusuz S, Karabıçak Ç. Üçüncü basamak bir referans hastanesinde izole edilen metisilin dirençli stafilkok suşlarında duyarlılık, *J Clin Exp Invest* 2012;3(1): 71-4.
<http://dx.doi.org/10.5799/ahinjs.01.2012.01.0114>
2. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergonul O, Balık I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey, *Int J Med Sci* 2011;8(4):339-44.
<http://dx.doi.org/10.7150/ijms.8.339>
PMid:21647326 PMCid:3107466
3. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2002), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50(1): 59-69.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.05.003>
4. Borg MA, Kraker M, Scicluna E et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in invasive isolates from southern and eastern Mediterranean countries, *J Antimicrob Chemother* 2007;60(6):1310-5.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm365>
PMid:17913724
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21th Informational Supplement M100-S21, CLSI, Wayne, PA (2011).
6. Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Hij Den Biyol Derg* 2011;68(4):175-84.
DOI ID: 10.5505/TurkHijyen.2011.66588.
7. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları, *Erciyes Tıp Derg* 2011;33(3):189-96.

8. Dündar D, Sönmez Tamer G. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları: üç yıllık değerlendirme, *ANKEM Derg* 2009;23(1):8-12.
9. Ekşi F, Balcı İ, Gayyurhan ED, Çekem G. Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(1):27-31.
10. Fluit AC, Wienders CL, Verhoef J, Schimitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3.051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 University hospitals participating in the European SENTRY study, *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3727-32.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.10.3727-3732.2001>
PMid:11574603 PMCid:88419
11. Gagliotti C, Balode A, Baquero F et al. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009, *Euro Surveill* 2011;16(11):pii19819.
12. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated in Brazilian Hospitals participating in the SENTRY program (2005-2008), *Brazilian J Infect Dis* 2009;13(2):90-8.
PMid:20140350.
13. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme, *J Pediatr Inf* 2012;6(3):79-83.
14. Gül-Yurtsever S, Baran N, Afşar İ, Yalçın MA, Kurultay N, Türker M. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları, *Klinik Derg* 2006;19(2):56-9.
15. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2012;26(4):171-5.
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.171>
16. Gürsoy NF, Ersoy Y, Günal S, Kuzucu Ç. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2009;23(1):26-9.
17. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastri E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug, *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl 4):S7-11.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.003>
PMid:20851011
18. Köck R, Becker K, Cookson B et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe, *Euro Surveill* 2010;15(41):19688.
PMid:20961515
19. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Teker A, Özbakkaloğlu B. Metisiline-dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):187-91.
20. Özçetin M, Saz EU, Karapınar B, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane infeksiyonları; sıklığı ve risk faktörleri, *J Pediatr Inf* 2009;3(3):49-53.
21. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ et al. Comparison of results of fluconazole and voriconazole disk diffusion testing for *Candida* spp. with results from a central reference laboratory in the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65(1):27-34.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.05.007>
PMid:19679232
22. Sader HS, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial resistance among Gram-positive bacteria isolated in Latin American hospitals, *J Chemother* 2009;21(6):611-20.
PMid:20071283
23. Sancak B. MRSA direnç mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de epidemiyolojisi, *ANKEM Derg* 2012; 26(Ek:2):38-47.
24. Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis: etyoloji ve mikrobiyolojik tanı, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1998;2(4):182-7.
25. Tabriz MS, Riederer K, Baran J Jr, Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines, *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(7):624-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00893.x>
PMid:15214874
26. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2011; 25(2):84-8.
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2011.084>