

2009-2013 YILLARI ARASINDA KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE KAN KÜLTÜRÜNDEN İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL AJANLARA DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ*

Şerife YÜKSEKKAYA¹, Ayşegül OPUŞ¹, Hülya İREN GÜVENÇ², Meral KAYA¹, Oya AKKAYA¹,
Asuman GÜZELANT¹, Muhammet Güzel KURTOĞLU¹

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KONYA

²Batman Bölge Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BATMAN

ÖZET

Kan dolaşımı infeksiyonları yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Staphylococcus aureus kan dolaşımı infeksiyonlarına en sık sebep olan etkenlerden biridir. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların sıklığının ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi klinisyenlere hastaların ampirik tedavisine ilişkin bilgiler sağlayabilmektedir. Bu çalışmada kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen S.aureus suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları araştırılmıştır. Kan kültürleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson, USA) otomatize kan kültürü cihazında yapılmıştır. İdentifikasyon ve antimikrobik duyarlılık testleri için Phoenix-100 (Becton Dickinson, USA) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Beş yıllık dönem süresinde izole edilen 409 S.aureus suşunun % 33'ü metisilin dirençli olarak bulunmuştur. Metisilin dirençli S.aureus (MRSA) suşlarının trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin, eritromisin, tetrasiklin, klindamisin ve rifampisin duyarlılık yüzdeleri sırasıyla % 74.3, % 36, % 16.6, % 41, % 37.2, % 48.6 olarak bulunmuştur. Metisilin duyarlı S.aureus (MSSA) suşlarının ise trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin, eritromisin, tetrasiklin, klindamisin ve rifampisin duyarlılık oranları sırasıyla % 89, % 73.8, % 59.7, % 74, % 66, % 76.6 olarak bulunmuştur.

Kontrolsüz antibiyotik kullanımı direnç gelişimini arttırmaktadır. Akılcı antibiyotik kullanımı farkındalığının oluşturulması ve her merkezin kendi direnç profilini periyodik olarak değerlendirip ilgili komitelerle paylaşması direnç gelişimini önleyici unsurlardan olacaktır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, kan kültürü, metisilin dirençli Staphylococcus aureus

SUMMARY

Evaluation of Antimicrobial Susceptibility of Staphylococcus aureus Strains Isolated from Blood Cultures in Konya Training and Research Hospital Between the Years 2009-2013

Bloodstream infections have high morbidity and mortality rates. Staphylococcus aureus is one of the most common causes of bloodstream infections. Evaluation of frequency of microorganisms isolated from blood cultures and antibiotic susceptibility can provide clinicians with relevant information for the empirical treatment of patients. In this study, antimicrobial susceptibility patterns of S.aureus strains isolated from bloodstream infections have been evaluated.

Blood cultures were performed with automated system; BACTEC 9240 (Becton Dickinson, USA). Phoenix-100 (Becton Dickinson-USA) automated system were used for identification and antimicrobial susceptibility. Susceptibility was determined using the CLSI interpretive criteria.

During a period of five years, a total of 409 isolates of S.aureus were evaluated and 33 % were found methicillin-resistant. The susceptibility rates of trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamycin, erythromycin, tetracycline, clindamycin and rifampin in methicillin-resistant strains were 74.3 %, 36 %, 16.6 %, 41 %, 37.2 %, 48.6 % respectively. The susceptibility rates of trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamycin, erythromycin, tetracycline, clindamycin and rifampin in methicillin-susceptible strains were 89 %, 73.8 %, 59.7 %, 74 %, 66 %, 76.6 % respectively.

The uncontrolled use of antibiotics increase the development of antimicrobial resistance. The creation of rational antibiotic use awareness and periodically evaluation of their own resistance profiles for each center and share with related committees would be the preventive factors against resistance development.

Keywords: antibiotic resistance, blood culture, methicillin-resistant Staphylococcus aureus

İletişim adresi: Şerife Yüksekaya. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KONYA

Tel: (0312) 323 67 09/2086

e-posta: serife.yuksekkaya@gmail.com

Alındığı tarih: 15.06.2016; Yayına kabul: 23.01.2017

6. Eurasia Congress of Infectious Diseases (EACID) kongresinde sunulmuştur. Poster No:324 (24-27 Eylül 2014, Belgrad)

GİRİŞ

Kan dolaşımı infeksiyonları hızlı tanı, etkenin izolasyonu ve antimikrobiklere duyarlılığının belirlenerek etkin tedavinin düzenlenmesi ile mortalite oranlarının azaldığı klinik tablolardır^(5,13). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre hastaneye yatış sebepleri arasında kan dolaşımı infeksiyonları % 0.13 ile % 1.45 oranında görülmekte ve bu nedenle yılda yaklaşık 62.500 hasta ölmektedir⁽²⁴⁾. *Staphylococcus aureus* kan dolaşımı infeksiyonlarının önemli nedenlerinden birisidir ve tedaviye rağmen eşlik eden komplikasyonlar nedeniyle % 20-40 oranında mortalite görülmektedir^(3,11,12). *S. aureus* bakteriyemisi için önemli kaynaklar olarak intravasküler kateterler, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonları, cerrahi girişimler ve üriner sistem sayılmaktadır⁽¹²⁾.

S.aureus'larda antibiyotik direnci sülfonamid grubu antibiyotiklerle başlamış günümüzde yeni kullanıma giren linezolid kadar uzanmıştır. *S.aureus* infeksiyonlarında 1940'lı yıllarda penisilinin kullanılmasıyla oldukça dramatik bir azalma olmuştur. Ancak kısa süre sonra penisilinaz enzimi üreten izolatların ortaya çıkmasıyla penisilin direnci görülmeye başlamıştır⁽¹⁵⁾. 1950'lerde eritromisin ve tetrasiklin direnci tespit edilmiş ve ardından 1961'de metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) tanımlanmıştır^(11,19).

S.aureus suşlarında antibakteriyel direnç ve MRSA yüzdeleri yıllar içerisinde değişebilmektedir. Her merkezin direnç durumunu ve MRSA sıklığına ilişkin verilerini tespiti ve düzenli olarak izlemesi ampirik tedavi düzenlerken klinisyenlere ışık tutacaktır. Bu amaçla çalışmamızda hastanemizde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının yıllara göre dağılımı ve tedavide kullanılan antibi-

yotiklere duyarlılık yüzdelerinin belirlenmesi planlanmıştır.

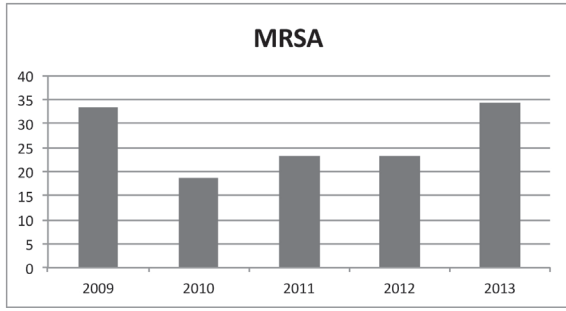
GEREÇ VE YÖNTEM

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2009-2013 tarihleri arasında yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen toplam 409 suş retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Laboratuvarımıza uygun kan kültürü şişesinde gönderilen örnekler BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Diagnostik Instrument System, Spark, USA) tam otomatize kan kültürü cihazında inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren şişelerden Eozin Metilen Mavisini (EMB) ve % 5 koyun kanlı agar besiyerlerine ekim yapılmıştır. Tüm petriler aerop ortamda $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 20-24 saat inkübe edilmiştir. İzole edilen bakterilerin konvansiyonel yöntemlerle (Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri) temel özellikleri belirlendikten sonra identifikasyonları Phoenix-100 (Becton Dickinson, Diagnostik Instrument System, Spark, USA) kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda Phoenix-100 otomatize sistemi ile belirlenmiştir⁽²⁾.

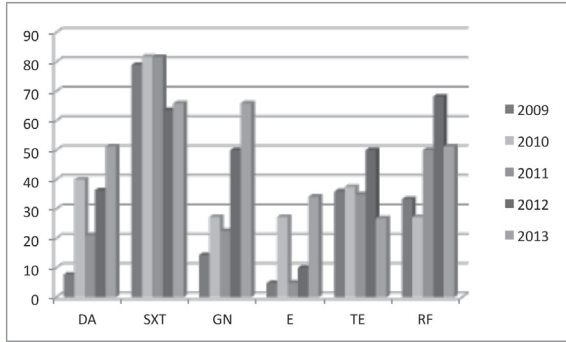
BULGULAR

Beş yıllık dönem süresinde izole edilen 409 *S.aureus* suşunun 136'sı (% 33.2) MRSA olarak bulunmuştur. MRSA izolatlarının % 48'si yoğun bakım ünitesinde, % 47'si dahili klinikler ve % 5'i cerrahi kliniklerde yatan hastalardan izole edilmiştir. MRSA yüzdeleri 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla % 33.3, % 18.6, % 23.2, % 23.1,

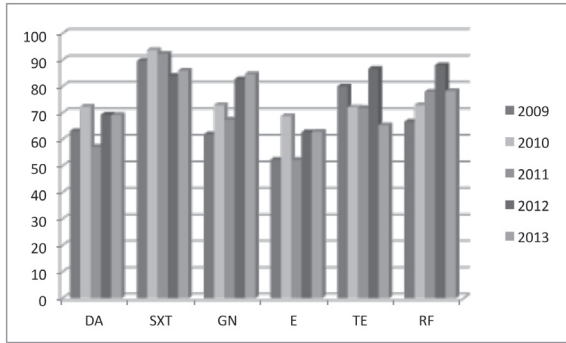
% 34.4 olarak tespit edilmiştir (Şekil 1). Metisiline duyarlı 273 *S.aureus* (MSSA) suşunun % 43'ü yoğun bakım ünitesinde, % 48'i dahili klinikler ve % 9'u cerrahi kliniklerde yatan hastalardan izole edilmiştir. Kan kültüründen izole edilen *S.aureus* suşlarında vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci görülmemiştir. Trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin, eritromisin, tetrasiklin, klindamisin ve rifampisin'in 5



Şekil 1. MRSA suşlarının yıllara göre dağılımı (%).



Şekil 2. MRSA suşlarının yıllara göre antimikrobiyal duyarlılık durumlarının dağılımı (%).



Şekil 3. MSSA suşlarının yıllara göre antimikrobiyal duyarlılık durumlarının dağılımı (%).

DA: Klindamisin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, GN: Gentamisin, E: Eritromisin, TE: Tetrasiklin, RF: Rifampisin

yıllık süreçteki ortalama duyarlılık yüzdeleri MRSA izolatlarında sırasıyla % 74.3, % 36, % 16.6, % 41, % 37.2, % 48.6 iken (Şekil 2); MSSA suşlarında % 89, % 73.8, % 59.7, % 74, % 66, % 76.6 olarak bulunmuştur (Şekil 3).

TARTIŞMA

S.aureus kan dolaşımı infeksiyonu etkeni olan önemli mikroorganizmalardan biridir^(1,3). Kan kültürlerinden izole edilen Gram pozitif mikroorganizmaların içinde *S.aureus* yüzdesini Duman ve ark.⁽⁶⁾ % 7, Çetin ve ark.⁽⁴⁾ % 8.9 olarak tespit etmişlerdir. Kızıllarlıanoğlu ve ark.⁽¹²⁾ MRSA bakteriyemisi için en önemli risk faktörlerini eşlik eden başka bir infeksiyonun varlığı, daha önce herhangi bir infeksiyonun geçirilmiş olması ve vasküler kateter varlığı olarak belirlemişlerdir. Çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmaların giderek yayılması sonucunda bu mikroorganizmaların etken olduğu infeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar yaşanmaktadır⁽¹⁵⁾. MRSA infeksiyonlarının hastane yatış maliyetleri MSSA infeksiyonları ile ilişkili olanlardan daha fazladır bunun yanında hastaya ve topluma dolaylı maliyetler içeren daha geniş ekonomik etkileri de vardır. MRSA infeksiyonunun mortalite ve morbidite riskini artırdığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır^(11,12).

Prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte MRSA tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. MRSA prevalansı Kuzey Avrupa ülkelerinde % 1'in altında görülürken bu oran Güney Avrupa ülkelerinde, Amerika'da ve bazı Asya ülkelerinde % 50'lere ulaşmıştır⁽¹⁶⁾. Ülkemizin verilerinin de yer aldığı ARMed prevalans çalışmasında 2003, 2004 ve 2005 yıllarında kan kültüründe üreyen *S.aureus* izolatların-

da MRSA yüzdeleri sırasıyla % 43, % 40, % 35 olarak tespit edilmiştir⁽¹⁹⁾. Türkiye European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) verilerine göre kandan izole edilen MRSA oranlarının 2003'te % 46.6'dan 2009'da % 32'ye düştüğü görülmektedir⁽⁹⁾. Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun 55 laboratuvarın katılımıyla başladığı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi (UAMDSS) 2011 yılı raporunda MRSA oranı % 31.5 olarak bildirilmiştir⁽²⁰⁾. On iki laboratuvarın eklenmesi ile devam eden UAMDSS 2012 ve 2013 yıllık raporlarına göre MRSA yüzdeleri sırasıyla % 25 ve % 26.9 olarak daha düşük tespit edilmiştir^(21,22).

Ulusal verilerimiz değerlendirildiğinde kan kültüründen izole edilen MRSA yüzdelerinin % 25 ile % 38 arasında olduğu görülmekle beraber daha düşük (% 8.9) ve daha yüksek (% 66) bulunmuş çalışmalarda vardır^(1,3,4,5,7,8,10,13,14,24). İlimizde daha önce yapılan çalışmalarda MRSA yüzdeleri % 48.2 ve % 42.5 olarak tespit edilmiştir^(18,19). Çalışmamızda ise 2009-2013 yılları arasında izole edilen MRSA yüzdeleri sırasıyla % 33.3, % 18.6, % 23.2, % 23, % 34.4 olarak saptanmıştır. Hastanemizde MRSA yüzdelerinde önce azalma görülürken 2013'te tekrar bir artış gözlenmiştir. Hastane infeksiyonlarını önleme kapsamında yapılan eğitimler ve kontrol önlemlerinin başarılı uygulanması MRSA yüzdelerinin azalmasını sağladığı düşünülmektedir. Ancak 2013 yılında görülen yeniden artış eğilimi zaman içinde eğitimlerin personel üzerindeki etkisini kaybettğini bu nedenle eğitimleri dinamik tutulması ve hastane infeksiyon kontrol önlemlerinin daha ciddi takip edilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Çoklu ilaç direnci göstermesi nedeniyle önemli bir patojen olan MRSA tüm beta-

laktam antibiyotiklerin yanında linkozamid, makrolidler ve aminoglikozidlere karşı da direnç göstermektedir⁽¹⁵⁾. MRSA bakteriyemilerde başarılı klinik cevapların alınmasında en önemli faktörler erken tanı, hızlı ve uygun antibiyotik tedavilerinin başlanmasıdır⁽¹²⁾. Kandaki etkenlerin hızlı tanımlanması için geliştirilen otomatize sistemler yaygın olarak kullanılmaktadır⁽¹³⁾.

Stafilokoklarda artan metisilin direnci nedeniyle tedavide glikopeptidler yaygın olarak kullanılmaktadır. 2002 yılında bir diyaliz hastasından ilk vankomisin dirençli *S.aureus* izole edilmiştir sonrasında da farklı merkezlerden raporlanmaya devam etmiştir^(15,23). Vankomisinin bakterisidal etkisinin geç sağlanması gibi kullanımını sınırlayan bazı faktörler yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyurmuştur^(11,23). Yeni ilaçlardan oksazolidon grubunun ilk temsilcisi olan linezolid karşı direnç bildirilen çalışmalar vardır^(8,23). UAMDSS 2011 yıllık raporunda MRSA izolatlarında vankomisin direnci saptanmamış ancak % 2.3 oranında linezolid direnci bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Ancak takip eden yıllık raporlarda, ülkemizin verilerinin yer aldığı bazı yayınlarda ve çalışmamızda her iki ilaca da direnç tespit edilmemiştir^(1,3,8,10,18,19,21,22).

Makrolid grubu antibiyotikler stafilokokların etken olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. İlimizde yapılan çalışmalarda MRSA izolatlarında % 29 ve % 12, MSSA izolatlarında ise % 87 ve % 94 duyarlılık bulunmuştur^(18,19). Çalışmamızda eritromisin duyarlılığı MRSA izolatlarında % 16.6 ile uyumlu, MSSA izolatlarında ise % 59.7 ile daha düşük duyarlılık yüzdesi tespit edilmiştir. Yıllar içinde eritromisin duyarlılık yüzdeleri incelendiğinde dalgalanmalar olduğu saptanmıştır.

S.aureus infeksiyonların tedavisinde tercih edilebilecek diğer bir ilaç olan trimetoprim-

sülfametoksazolün direnç yüzdeleri ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda % 1-74 arasında raporlanmıştır^(1,8,10). Çalışmamızda MRSA izolatlarında % 74.3 MSSA izolatlarında ise % 89 duyarlılık yüzdeleri tespit edilmiştir. MRSA ve MSSA izolatlarında vankomisin ve linezoliden sonra en etkin antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazol bulunmuştur. Ancak trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılık yüzdelerinde son iki yılda düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca birçok çalışmada da olduğu gibi trimetoprim-sülfametoksazol dışındaki antibiyotiklerde MSSA suşlarında MRSA suşlarına göre belirgin olarak daha yüksek duyarlılık yüzdeleri elde edilmiştir.

Rifampisin stafilkoklar üzerinde bakterisidal etkiye sahiptir. Antimikrobiyal etkisini DNA bağımlı RNA polimerazın β alt birimini inhibe ederek gösterir. Rifampisin uzamış bakteriyemili hastalarda, yan etkileri göz önünde bulundurularak önerilebilmektedir⁽¹⁷⁾. Direnç gelişimi nedeniyle monoterapide kullanımı önerilmeyen rifampisin MRSA suşlarında direnç yüzdesi, Malatya'da yapılan bir çalışmada % 80'le yüksek, İzmir'de Güngör ve ark.'nın⁽⁸⁾ bir çalışmasında % 23'le daha düşük yüzdelerde sapanmıştır⁽¹⁰⁾. UAMDSS 2011 yıllık raporunda MRSA izolatlarında % 65 rifampisin direnci bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Çalışmamızda MRSA izolatlarında % 48.6, MSSA izolatlarında ise % 76.7 duyarlılık tespit edilmiştir. Değerlendirme yaptığımız beş yıllık dönemde ilk yıllarda rifampisin duyarlılık yüzdelerinde artış ardından düşüş görülmüştür.

Kan kültüründen izole edilen MRSA suşlarında gentamisin ve klindamisin direnç yüzdeleri İzmir'de yapılan bir çalışmada % 84, % 70 saptanırken Gürsoy ve ark.⁽¹⁰⁾ % 70, % 50 olarak tespit etmişlerdir⁽⁸⁾. Çalışmamızda duyarlılık yüzdeleri sırasıyla MRSA suşlarında % 36, % 37, MSSA suşlarında ise

% 73.8, % 66 olarak bulunmuştur. MRSA izolatlarında daha belirgin olmakla birlikte gentamisin duyarlılık yüzdelerinin yıllar içinde arttığı görülmüştür. Bu artışın hastanemizde gentamisin stafilkokal infeksiyonların tedavisinde öncelikle tercih edilen ilaç olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Klindamisin duyarlılık yüzdelerinin MRSA izolatlarında analiz edilen dönemde iniş-çıkışlar gösterdiği tespit edilmiştir.

Tedavi seçenekleri oldukça az olan MRSA bakteriyemileri özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda önemini korumaktadır. Kontrolsüz antibiyotik kullanımı direnç gelişimini arttırmaktadır. Çalışmamızda beş yıllık dönemde MRSA sıklığı ve *S.aureus* suşlarında antibiyotik duyarlılık yüzdelerinde görülen dalgalanmalar direnç surveyansının düzenli takibinin önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Altınöz Aytara A, Öksüz Ş, Şahin İ, Öztürk CE, Avcıoğlu F. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2013;27(2):60-3.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M02-A10, CLSI, Wayne, PA (2009).
3. Çelik C, Bakıcı MZ, Göze MG, Engin A, Kaya H. Kan akımı infeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç paterni, *Genel Tıp Derg* 2013;23(4):109-13.
4. Çetin F, Mumcuoğlu İ, Aksoy A, Gürkan Y, Aksu N. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları, *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014;71(2):67-74.
5. Çetinkol Y, Özenç Çakır FÖ, Enginyurt Ö.

- Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direncin yıllara göre değişimi, *ANKEM Derg* 2013;27(1):38-42.
6. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan Kültürlerinden İzole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları, *Erciyes Tıp Derg* 2011;33(3):189-96.
 7. Dündar D ve Sönmez Tamer G. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları: üç yıllık değerlendirme, *ANKEM Derg* 2009;23(1):8-12
 8. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gülyurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2012;26(4):171-5.
 9. Gülmez D. Bakterilerde saptanan yeni direnç mekanizmalarının yansımaları, *ANKEM Derg* 2013;27(3):158-66.
 10. Gürsoy NC, Ersoy, Günay S, Kuzucu Ç. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2009;23(1):26-9.
 11. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.003>
 12. Kızılarıslanoğlu MC, Sancak B, Yağcı S, Haşçelik G, Ünal S. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* bakteriyemisinin incelenmesi ve vankomisin MİK değerlerine göre prognozun karşılaştırılması: son on yıllık deneyim, *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):199-210. <https://doi.org/10.5578/mb.4530>
 13. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 2007; 21(3):141-5.
 14. Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, Çalışkan A, Erdoğan P. Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *Türk Hij Den Biyol Derg* 2015;72(2):115-22. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2015.49260>
 15. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):565-76.
 16. Sancak B. MRSA direnç mekanizmaları: dünyada ve Türkiye'de epidemiyolojisi, *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):38-47.
 17. Riedel DJ, Weekes E and Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agent Chemother* 2008;52(7):2463-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00300-08>
 18. Tuncer İ, Kalem F, Çoşar M, Arslan U. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infections. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39(1-2):22-6.
 19. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2011;25(2):84-8.
 20. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, 2011 Yılı Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara, (2011). <http://uamdss.thsk.gov.tr>
 21. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, 2012 Yılı Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara, (2012). <http://uamdss.thsk.gov.tr>
 22. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, 2013 Yılı Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara, (2013). <http://uamdss.thsk.gov.tr>
 23. Ünal S. MRSA problemi. *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):1-12.
 24. Yılmaz S, Gümral R, Güney M ve ark. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *Gülhane Tıp Derg* 2013;55(4):247-52. <https://doi.org/10.5455/gulhane.24245>