

METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* KLİNİK İZOLATLARININ HIZLI BELİRLENMESİ İÇİN StaResMet®'İN PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kübra YILDIRIM^{1,2}

K. Yıldırım: 0000-0003-0558-8619

¹Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Toplum Beslenmesi Anabilim Dalı, ANTALYA

²Akdeniz Üniversitesi Verem Çalışmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi, ANTALYA

ÖZ

Metisilin direncinin hızlı ve doğru tespiti, *Staphylococcus aureus* ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde önemli bir aşamadır. Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edilen *S. aureus* izolatlarında metisilin direncinin hızlı tespiti için StaResMet® kiti (AYCMED Medikal ve Tıbbi Cihazlar San. ve Tic. A.Ş., Samsun, Türkiye) değerlendirilmiştir. Tür düzeyinde tanımlamaları MALDI-TOF (Becton Dickinson, BD) ile yapılarak seçilen 290 adet *S. aureus* izolatı, StaResMet® kiti ile metisilin direnci açısından test edilmiştir. Çalışmada referans yöntem olarak CLSI tarafından önerilen sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemi kullanılarak sefoksitin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) belirlenmiştir. Test yöntemleri eş zamanlı olarak, aynı bakteriyel inokulumlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kalite kontrol için *S. aureus* ATCC 29213 (metisiline duyarlı) ve *S. aureus* ATCC 43300 (metisiline dirençli) suşları kullanılmıştır. CLSI kriterlerine göre MİK ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar, metisiline duyarlı; MİK ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar ise metisiline dirençli kabul edilmiştir. StaResMet® ile tüm izolatların inkübasyonun altıncı saatinde duyarlılık sonuçları belirlenmiş ve SMD ile 20 saatin sonunda elde edilen duyarlılık sonuçları ile karşılaştırılmıştır. StaResMet® kiti ile alınan duyarlılık sonuçları, SMD ile kategorik olarak 100 % uyumlu bulunmuştur. Referans yöntem ile StaResMet® kit arasında temel uyum oranı 98.27 % olarak saptanmıştır. Her iki yöntem arasında da küçük, büyük veya çok büyük uyumsuzluk bulunmamıştır. StaResMet®, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un saptanmasında hızlı, kullanımı kolay, güvenilir bir kolorimetrik ilaç duyarlılık kiti olup, klinik uygulamalarda kullanıma potansiyelinin yüksek olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: kolorimetrik yöntem, metisilin direnci, *Staphylococcus aureus*, StaResMet®

ABSTRACT

Performance Evaluation of StaResMet® for Rapid Identification of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates

Rapid and accurate detection of methicillin resistance is an important step in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. We evaluated StaResMet® kit (AYCMED Medical and Medical Devices Industry and Trade Inc. Samsun, Turkey) for rapid detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates obtained from Akdeniz University Hospital Central Laboratory culture collection. Species-level identification was performed with MALDI-TOF (Becton Dickinson, BD) and selected 290 *S. aureus* isolates were tested for methicillin resistance with a StaResMet® kit. In the study, the minimum inhibitory concentration (MIC) of cefoxitin was determined by using the broth microdilution (BMD) method recommended by CLSI as the reference method. Test methods were performed simultaneously using the same bacterial inoculum. *S. aureus* ATCC 29213 (methicillin-susceptible) and *S. aureus* ATCC 43300 (methicillin-resistant) strains were used for quality control. Strains with MIC ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ according to CLSI criteria were methicillin sensitive; Strains with MIC ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ were considered methicillin resistant. Susceptibility results of all isolates were determined at 6th hour of incubation with StaResMet® and compared with BMD susceptibility results obtained at the end of 20 hours. The susceptibility results obtained with the StaResMet® kit were found to be 100% compatible with BMD. The essential agreement between the reference method and the StaResMet® kit was 98.27%. There is no minor, major or very major discrepancy between both methods. StaResMet® is a rapid, easy-to-use and reliable colorimetric drug susceptibility kit for the detection of methicillin-resistant *S. aureus* and was considered to have a high potential to be used in clinical applications.

Keywords: colorimetric method, methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*, StaResMet®

İletişim adresi: Kübra Yıldırım, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Akdeniz Üniversitesi Verem Çalışmaları Uygulamaları ve Araştırma Merkezi (AKVUAM), ANTALYA
GSM: (0506) 415 34 45
e-posta: kubrayildirim@akdeniz.edu.tr

Received/Geliş: 03.02.2023 Accepted/Kabul: 27.03.2023 Published Online/Online Yayın: 28.04.2023

Atıf/Cite as: Yıldırım K. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* klinik izolatlarının hızlı belirlenmesi için StaResMet®'in performansının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2023;37(1):28-32.

GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları en yaygın hastane patojenleri arasındadır⁽⁴⁾. Metisilin direnci ilk olarak 1961'de stafilokokal beta-laktamaz tarafından yıkıma dirençli ilk penisilin olan metisilin piyasaya sürüldükten kısa bir süre sonra rapor edilmiştir. Metisilin keşfi önemli bir gelişmedir, çünkü *S. aureus*'un birçok hastane izolatı 1950'lerde beta-laktamaz üretimi yoluyla penisiline dirençli hale gelmiştir⁽⁵⁾. Mevcut tüm antibiyotik sınıflarına karşı ortaya çıkan direnç nedeniyle MRSA'nın etken olduğu enfeksiyonların tedavisi giderek zorlaşmaktadır⁽¹²⁾. *S. aureus* genellikle birden fazla sınıf antibiyotiğe aynı anda direnç göstermekte olup MRSA izolatlarının metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) izolatlarına kıyasla diğer antibiyotiklere de daha dirençli olduğu gözlenmiştir⁽¹⁵⁾. Stafilokoklarda metisilin direnci, metisilin direncinden sorumlu olan *mecA* geni tarafından kodlanan ek bir penisilin bağlayıcı protein olan PBP2a nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Metisilin direncinin diğer bir özelliği, farklı direnç seviyelerine sahip heterojen doğasıdır. Çoğu klinik izolat, rutin üreme koşulları altında heterojen bir yapı göstermektedir⁽²⁾. MRSA'nın küresel yayılımı ve sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında, enfeksiyonunun etiyolojisinin hızlı belirlenmesi önemlidir. Günümüzde amplifikasyona dayalı yöntemlerle ve spesifik gen bölgelerini tespit eden prob temelli yöntemlerle MRSA saptanabilmektedir. Bu moleküler teşhis sayesinde, dünya çapında MRSA enfeksiyonlarının tedavisi önemli ölçüde iyileşmiştir⁽¹⁶⁾. Ancak bu moleküler yöntemlerin uygulanması pahalıdır ve teknik ekipman kullanımı gerektirmektedir. Dolayısıyla her laboratuvar tarafından kolaylıkla uygulanamamaktadır. MRSA'nın saptanması için bir diğer alternatif ise kültür temelli konvansiyonel yöntemlerdir. Sefoksitin ve oksasilinin minimum inhibisyon konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için sıvı mikrodilüsyon yöntemi (SMD), sefoksitin disk difüzyon testi ve oksasilin salt agar tarama testi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından önerilen yöntemlerdir. Bu kültür temelli duyarlılık yöntemlerinin sonuçlanması için 16-24 saatlik bir inkübasyon süresi gereklidir⁽¹⁾. Fakat, kültür temelli yöntemler bazı kolorimetrik yöntemler ile bir araya getirildiğinde duyarlılık sonuçları daha kısa sürede alınmaktadır. StaResMet® (AYCMED Medikal ve Tıbbi Cihazlar San. ve Tic. A.Ş., Samsun, Türkiye), *S. aureus* klinik izolatlarında 6 saat içerisinde metisilin direncini tespit eden, hızlı, kolorimetrik kültür temelli bir ilaç duyarlılık kitidir. Bu test, kit içeriğinde bulunan rezasurinin, canlı hücrelerin metabolizması sonucu rezafurine dönüşmesine bağlı olarak gelişen renk değişiminin ölçümünü esas almaktadır. Bu sayede, MİK değeri gözle görünür bulanıklığın değerlendirmesine dayanan sıvı mikrodilüsyon gibi referans yöntemlere göre daha erken tanımlanabilmektedir. Bu da StaResMet® ile identifikasyonla aynı gün içerisinde metisilin direncinin saptanabilmesi ve klinisyene erken bildirim yapılabilmesi için avantaj sağlamaktadır.

Bu çalışmada, StaResMet® kitinin metisilin direncini belirlemedeki performansı değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteriyel İzolatlar: Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edilen ve tür düzeyindeki tanımlamaları MALDI-TOF MS yöntemi ile (Bruker Daltonik, Almanya) ile yapılan 290 adet *S. aureus* izolatı test edilmiştir. Kontrol olarak *S. aureus* ATCC 29213 (metisiline duyarlı) ve *S. aureus* ATCC 43300 (metisiline dirençli) suşları kullanılmıştır.

Antimikrobiyaller ve Kimyasallar: Sefoksitin antibiyotiği ticari toz şeklinde satın alınmıştır (Sigma- Aldrich C4786, Almanya). Distile su içerisinde çözdürülerek 4096 µg/ml stok solüsyonları hazırlanmış ve küçük hacimler halinde -80°C' de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

Besiyerleri: Çalışmada ticari olarak satılan katyon ayarlı Mueller-Hinton sıvı besiyeri (KAMHB) (Becton Dickinson, ABD). SMD mikroplaklarının hazırlanmasında kullanılmıştır. Bakteriler kanlı agar besiyerlerinde (Becton Dickinson, ABD) çoğaltılmıştır. Besiyerleri üretici firma önerilerine göre hazırlanmıştır.

Bakteri İnokulumları: Her iki test yöntemi için de kanlı agarda üremiş taze bakteri kültürleri kullanılmıştır. Bakteri inokulumları doğrudan koloni süspansiyonu yöntemi ile hazırlanmıştır. İnokulumlar, serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklığına göre ayarlanmıştır. Her iki yöntem için de aynı bakteri inokulumları kullanılmıştır.

SMD Yöntemi: SMD için test edilecek sefoksitin konsantrasyonları CLSI tarafından belirtilen sınır değerlere göre hazırlanmıştır⁽¹⁾. Sefoksitin antibiyotiği KAMHB içerisinde seyreltilmiştir. İki kat seri dilüsyonu yapılarak finalde 16-0.5 µg/ml arasında değişen altı farklı konsantrasyon aralığında olacak şekilde 96 kuyucuklu U-tabanlı mikroplaklara eklenmiştir. Hazırlanan plaklar kullanılıncaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Kullanmadan önce oda sıcaklığına gelmesi sağlandıktan sonra test uygulanmıştır. Uygulanan her test plağında üreme kontrol kuyucuğu bulundurulmuş ve son kuyucuklar sterilite kontrol kuyucuğu olarak bırakılmıştır (negatif kontrol).

Bulanıklığı 0.5 McFarland'a ayarlanan bakteri süspansiyonu, KAMHB ile 1:100 dilüsyonu yapılarak sterilite kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara 100 µl olacak şekilde inoküle edilmiştir. Plaklar 35°C ± 2°C'de 16-20 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda gözle görülebilen bir üremenin olmadığı, en düşük antibiyotik konsantrasyonu, MİK değeri olarak kaydedilmiştir. CLSI kriterlerine göre sefoksitin MİK değeri ≤4 µg/ml olan suşlar metisiline duyarlı, MİK ≥8 µg/ml olan suşlar ise metisiline dirençli olarak kabul edilmiştir⁽¹⁾.

StaResMet® Kiti: StaResMet® test kiti üretici firmanın talimatlarına göre kullanılmıştır. İlk olarak, solüsyon 1'den tüm kuyucuklara 100 µl eklenmiştir. Hazırlanan bakteri süspansiyonlarından 5 µl direkt test kuyucuklarına inoküle edilmiştir. İnkübasyonun ardından plaklar 37°C'de 5 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası plaklar etüvden alınarak tüm kuyucuklara 15 µl solüsyon 2 (mavi renkli indikatör solüsyonu) ilave edilmiştir. İndikatör ilavesi sonrasında plaklar kit prospektüsüne uygun olarak 37°C'de 1 saat daha inkübe edilmiştir. Böylece, testin başlangıcından 6 saat sonra test değerlendirilmiştir. Üreme kontrol kuyucuklarında indikatörün renginin maviden pembeye dönüşmesi test sürecinin geçerli olduğunu göstermiş, geçerli testlerde MİK değeri renk değişikliğinin görülmediği son kuyucuktaki ilaç konsantrasyonu olarak rapor edilmiştir.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Sonuçlar FDA kriterlerine göre analiz edilmiştir⁽⁶⁾. Analizde küçük, büyük veya çok büyük uyumsuzluk ile kategorik ve temel uyum oranları karşılaştırmalı olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Referans SMD yöntemi ile test edilen 290 S.aureus izolatının 156'sının MRSA, 134'ünün MSSA olduğu belirlenmiştir. StaResMet® test kiti ile elde edilen MİK değerleri, referans SMD yöntemi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. İzolatların SMD ve StaResMet® yöntemi ile elde edilen MİK değerlerine göre dağılımları Tablo'da verilmiştir. StaResMet® kiti ile bazı izolatlarda daha düşük MİK değerleri elde edilmesine karşın, her iki test ile elde edilen duyarlılık kategorilerinin aynı olduğu gözlenmiştir. FDA kriterlerine göre analiz edildiğinde; referans yöntem ile StaResMet® kiti arasında kategorik uyum oranı 100%, temel uyum oranı %98.27 olarak belirlenmiştir. Her iki yöntem arasında da küçük, büyük veya çok büyük uyumsuzluk bulunmamıştır.

Tablo. MRSA ve MSSA izolatlarında sıvı mikrodilüsyon ve StaResMet® kiti ile elde edilen MİK değerlerinin dağılımı.

İzolatlar	MİK (µg/ml)	Sıvı Mikrodilüsyon (n)	StaResMet® (n)
MRSA (n=156)	>16	153	121
	16	3	32
	8	0	3
	4	128	119
	2	4	15
MSSA (n=134)	1	2	0
	≤0.5	0	0

TARTIŞMA

S. aureus'un klinik suşları arasında metisilin direncinin tespiti, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında gerçekleştirilen önemli bir işlem olup bu amaçla laboratuvarlarda genellikle disk difüzyon ve SMD yöntemleri kullanılmaktadır⁽¹¹⁾. Geleneksel kültür temelli metotlarla da metisilin direncinin tespiti için 16-24 saat gerekmektedir⁽¹⁾. Ancak günümüzde BD GeneOhm™ MRSA (BD Diagnostics, San Diego, ABD), BD GeneOhm™ StaphSR (BD Diagnostics, San Diego, ABD), Xpert™ (Cepheid, Sunnyvale, ABD), IsoAmp® Rapid Detection kit (BioHelix Corp., ülke/şehir) gibi amplifikasyona dayalı moleküler yöntemlerle MRSA daha kısa sürede doğrudan saptanabilmektedir⁽⁸⁾. Şu anda, IDI-MRSA/GeneOhm MRSA (BD Diagnostics, Franklin Lakes, ABD) ve GeneXpert MRSA (Cepheid, Sunnyvale, ABD) dahil olmak üzere, MRSA'yı doğrudan klinik örneklerden saptamak için FDA onaylı ticari olarak temin edilebilen iki polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) temelli test yaygın olarak kullanılmaktadır. Kantitatif gerçek zamanlı PZR tabanlı yöntemlerin kullanıldığı her iki test de benzerdir, ancak doğrudan *mecA*'yı hedeflemez. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar üretmeleri ise her iki testin dezavantajlarıdır⁽⁹⁾. PZR tabanlı testler için, *S. aureus* kromozomundaki sekans değişiklikleri ve *SCCmec* elemanlarının stabil kalmaması zorluk teşkil etmektedir⁽¹⁶⁾. Bu yüzden daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmek için konvansiyonel yöntemler ile PZR gibi moleküler yaklaşımların birlikte kullanılması gerektiği bazı çalışmalarla gösterilmiştir⁽¹³⁾. Aynı zamanda, moleküler testlerin pahalı olmaları ve cihaz gereksinimleri nedeniyle birçok küçük laboratuvar tarafından kullanımları kısıtlıdır. Bu durumda hem süre hem de maliyet açısından kolorimetrik test yöntemleri oldukça uygun görünmektedir. Nitrat redüktaz testi (NRT), rezasurin testi (REMA) ve bunların modifikasyonlarını içeren kolorimetrik yöntemler metisilin direncinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır⁽³⁾.

Hafez ve ark.⁽⁷⁾ 100 izolatın metisilin direncinin tespiti için sefoksitin (30 µg) disk difüzyon ve REMA uygulamıştır. İki yöntem arasında çok yüksek anlamlılık ($P < 0.01$) bulmuşlardır. Her iki test yöntemine göre, izolatların %35'i MSSA, %65'i MRSA olarak belirlemişlerdir. REMA'ya göre MRSA olarak belirlenen 65 izolatın 64 tanesinde *mecA* saptamışlardır. Onların çalışmasında, REMA sonuçları aynı zamanda PZR sonuçlarıyla da (*mecA* geni tespiti) çok yüksek anlamlılık ($p < 0.01$) göstermiştir. Çoban⁽³⁾ tarafından yapılan çalışmada 275 *S. aureus* izolatı NRT, REMA ve SMD ile metisilin direncinin saptanması için test edilmiştir. NRT ve REMA, referans yöntem olan SMD ile karşılaştırıldığında sırasıyla kategorik uyum oranı %100, temel uyum oranı ise %99.6 olarak belirlenmiştir. Her üç test yöntemi de *mecA* geni açısından PZR sonuçları ile tam uyumlu bulunmuştur. Soysal ve Çoban⁽¹⁴⁾ tarafından yapılan çalışma da ise StaResMet® kiti ile elde edilen sonuçlar standart yöntem olan SMD testiyle tam uyumlu bulunmuştur. StaResMet® kitinin özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif prediktif değeri %100 olarak belirlenmiştir. Milletli Sezgin ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan çok merkezli çalışmada 217 MRSA, 252 MSSA izolat StaResMet® kiti ile test edilmiştir. İzolatların kit ile belirlenen duyarlılıkları; VITEK-2, BD Phoenix ve *mecA* PZR sonuçları ile tam uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda StaResMet® kitinin otomatize sistemlerle de yüksek uyumlu olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda test edilen izolatların metisilin direncinin moleküler testler ve lateks aglütinasyon testleri ile doğrulanmamış olması kısıtlılığımız olarak bildirilebilir.

Sonuç olarak, StaResMet® kiti ile MRSA'nın 6 saat gibi kısa bir süre içerisinde saptanabiliyor olması, kullanımının kolay olması, sonuçların yorumlanması için ek bir cihaz veya uzmanlık gerektirmemesi, raf ömrünün uzun olması, referans yöntemlerle uyumlu olması klinikte kullanımı için önemli potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Teşekkür

Çalışmada kullanılan *S. aureus* izolatlarının temini için Akdeniz Üniversitesi Merkezi Laboratuvarı Kültür Birimi sorumlu öğretim üyesi Prof. Dr. Meral Dilara ÖĞÜNÇ hocamıza, StaResMet® test kitlerinin temini için AYCMED firmasına ve Prof. Dr. Ahmet Yılmaz ÇOBAN hocamıza vermiş olduğu desteklerden ötürü teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th edition. CLSI standard M100. CLSI, Wayne, PA. (2020).
2. Çoban AY, Demirpek U, Çiftçi A, et al. Staphylococcus aureus metisilin direncinin hızlı saptanmasında nitrat redüktaz testi: bir sınır değeri duyarlılık test yöntemi. Mikrobiyol Bul. 2014;48(1):40-7. doi:10.5578/mb.6614
3. Coban AY. Rapid determination of methicillin resistance among Staphylococcus aureus clinical isolates by colorimetric methods. J Clin Microbiol. 2012;50(7):2191-3. doi: 10.1128/JCM.00471
4. Domínguez MA, Liñares J, Martín R. Molecular mechanisms of methicillin resistance in Staphylococcus aureus. Microbiologia. 1997;13(3):301-8.
5. Duckworth G. Controlling methicillin resistant Staphylococcus aureus: Time to return to more stringent methods of control in the United Kingdom? BMJ. 2003;327(7425):1177-8. doi: 10.1136/bmj.327.7425.1177
6. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Class II Special Controls Guidance Document: Antimicrobial Susceptibility Test (AST) Systems, (2009).
7. Hafez HM, Abd El Hamid DH, Tarek D, Gomaa FM. Resazurin microplate assay: Rapid assay for detection of methicillin resistant Staphylococcus aureus. Int J Cur Microb App Sci. 2017;6(4):174-81. doi: 10.546/ijcmas
8. Kurlenda J, Grinholc M. Current diagnostic tools for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Mol Diagn Ther. 2010;14(2):73-80. doi: 10.1007/BF03256356
9. McClure JA, Conly JM, Obasuyi O, et al. A novel assay for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus directly from clinical samples. Front Microbiol. 2020;11:1295. doi: 10.3389/fmicb.2020.01295
10. Milletli Sezgin F, Vural A, Kiraz A, et al. Same-day detection of methicillin resistance in Staphylococcus aureus isolates by StaResMet® Kit. Jundishapur J. Microbiol. 2017;10(11):e14937. doi: 10.5812/jjm.14937
11. Mizusawa M, Carroll KC. Novel strategies for rapid identification and susceptibility testing of MRSA. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020;18(8):759-78. doi: 10.1080/14787210.2020.1760842
12. Nour M, Mastouri M, Nejma MB. Le staphylocoque doré résistant à la méticilline: émergence et bases moléculaires de la résistance. Pathol Biol. 2005;53(6):334-40. doi: 10.1016/j.patbio.2004.08.001
13. Orhan Z, Kayış A, Akyol İ, Kaya E, Aral M. Klinik Staphylococcus aureus izolatlarının bazı antibiyotiklere dirençlerinin fenotipik ve genotipik olarak belirlenmesi. FLORA. 2017;22(3):102-9. doi: 10.5578/flora.64045
14. Soysal M, Coban AY. Staphylococcus aureus izolatlarında metisilin direncinin hızlı tespitinde StaResMet®'in değerlendirilmesi. KLİMİK Derg. 2017;30(2):64-7. doi: 10.5152/kd.2017.16
15. Temiz H, Kaya Ş, Temiz S. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında antibiyotiklere direnç. FLORA. 2014;19(2):80-4.
16. Tenover FC, Tickler IA. Detection of methicillin-Resistant Staphylococcus aureus infections using molecular methods. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2022;11(2):239. doi: 10.3390/antibiotics11020239