

KLİNİK ÖRNEKLERİMİZDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOKLARIN ANTİBİYOTİK DİRENCİ*

Neriman AYDIN¹, Berna GÜLTEKİN¹, Mete EYİĞÖR¹, Mustafa GÜREL¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocokların antibiyotik direncinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, klasik yöntemlerle tanımlanan 274 Staphylococcus aureus (S. aureus) ve 172 koagülaz negatif stafilocok kökeni alınmıştır. Antibiyotik direnci, penisilin, metisilin, eritromisin, klindamisin, ko-trimoksazol, siprofloksasin, vankomisin ve fusidik aside karşı Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış, metisilin direncinin saptanmasında oksasilin diski kullanılmıştır.

Bulgular: Toplam 274 Staphylococcus aureus kökeninin % 92.3'ü penisiline, %10.9'u metisiline, % 21.5 'i eritromisine, % 14.8'i klindamisine %15.8'i ko-trimoksazole, % 7.3'ü siprofloksasine, % 5.7'si fusidik aside dirençli bulunurken, 172 koagülaz negatif stafilocok kökeninin % 84.2'si penisiline, %38.8'i metisiline, % 54.8'i eritromisine, % 44.4'ü klindamisine, %42.2'si ko-trimoksazole, % 25'i siprofloksasine, % 28.1'i fusidik aside dirençli bulunmuştur. Vankomisin direncine rastlanmamıştır.

Sonuç: Koagülaz negatif stafilocok kökenlerinin S. aureusa göre antibiyotiklere daha yüksek oranda dirençli ve tüm stafilocok kökenlerinin vankomisine duyarlı olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Staphylococcus aureus, koagülaz negatif stafilocok, metisilin direnci, antibiyotik direnci

The Antibiotic Resistance of Staphylococci Isolated of Clinical Specimens

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to detect the antibiotic resistance of staphylococci strains which were isolated from various clinical specimens.

Methods: This study included 274 Staphylococcus aureus (S. aureus) and 172 coagulase negative staphylococci strains which were identified with classical methods. Antibiotic resistance of strains to penicilline, methicillin, erythromycin, clindamycin, co-trimoxazole, ciprofloxacin, vancomycin and fucidic acid were investigated by Kirby-Bauer disc diffusion method, while in the detection of methicilline resistance oxacilline discs were used.

Results: Among the 274 S. aureus strains, 92.3% were found resistant to penicilline, 10.9% to methicillin, 21.5% to erythromycin 14.8% to clindamycin, 15.8% to co-trimoxazole, 7.3% to ciprofloxacin, 5.7% to fucidic acid. Among 172 CNS strains 84.2% were found resistant to penicilline, 38.8% to methicillin, 54.8% to erythromycin, 44.4% to clindamycin, 42.2% to co-trimoxazole, 25% to ciprofloxacin and 28.1% to fucidic acid. Vancomycin resistance was not detected

Conclusion: In this study we found that strains of coagulase negative staphylococci were much more resistant than S. aureus to antibiotics and all staphylococci were susceptible to vancomycin.

Key Words: Staphylococcus aureus, coagulase negative staphylococci, methicillin resistance, antibiotic resistance

Stafilokoklar gerek toplum kökenli gerekse hastane infeksiyonlarında önemli etkenlerden biridir¹. En sık deri infeksiyonlarına neden olmakla beraber solunum sistemi infeksiyonları, endokardit, osteomyelit gibi değişik infeksiyonlardan da etken olarak soyutlanmaktadır. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (S. aureus) kökenlerinin ve koagülaz negatif stafilocokların hastane infeksiyonlarında büyük pay sahibi oldukları görülmektedir. Epidemi yapma özellikleri de bulunduğundan stafilocoklar, halk sağlığı yönünden büyük önem taşımaktadırlar².

Penisilin sağaltım amacıyla kullanılmaya başlandığı 1940'lı yıllarda stafilocok kökenlerinin hemen tümü bu antibiyotiğe duyarlı iken daha sonra beta-laktamaz üretimi sonucu büyük oranda direnç geliştirmişlerdir. Stafilocoksik beta laktamazlara

dayanıklı penisilinlerin geliştirilmesiyle bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların kontrolü bir süre daha mümkün olmuştur³.

Beta-laktam grubu antibiyotikler bakterilerin hücre duvarındaki penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanırlar. Stafilocokların beta laktam antibiyotiklere direnci, antibiyotiği inaktive eden beta-laktamazları üretmeleri veya antibiyotiğin bağlandığı hedef proteinlerdeki değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Metisilin direncine, mecA geni ile kodlanan PBP2a oluşturması neden olmaktadır. Bu proteinin beta-laktam antibiyotiklere karşı afinitesi diğer PBP'lerden çok daha düşüktür. Bu nedenle bakteri beta-laktam antibiyotiklerle karşılaştığında, antibiyotiklere afinitesi yüksek olan diğer PBP'ler antibiyotikle bloke olurken, afinitesi düşük olan PBP2a'ya beta-laktam bağlanmaz ve bakteri hücre

* XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde kısmen poster olarak sunulmuştur.

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

duvarı sentezini sürdürür^{4,5}. Penisiline dirençli, metisiline hassas kökenlerde antistafilokoksik beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları etkili olabilmekte ve tedavide kullanılmaktadır. Metisilin dirençli stafilocoklar klinik yönden penisilin, sefalosporin gibi diğer tüm beta laktam antibiyotiklere ve beta laktam+beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına dirençli olması nedeniyle önemlidir^{6,7}. Bu stafilocoklar genellikle eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, kinolonlar, aminoglikozidlere de dirençli olmakta, bu nedenle tedavide zorluklarla karşılaşmakta ve bu durumda glikopeptid antibiyotiklerin kullanımı zorunlu hale gelmektedir⁸.

Mikroorganizmaların antibiyotiklere dirençlilik özellikleri bölgelere ve hastanelere göre farklılık göstermektedir. Direncin izlenmesi ampirik tedaviye yol gösterici olmaktadır. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok kökenlerinde metisilin ve diğer bazı antibiyotiklere direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1998 ile Aralık 2000 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilerek hastalık etkeni olduğu kabul edilen 446 stafilocok kökeni çalışmaya alınmıştır. Bakteri tanımlamaları; koloni morfolojileri, üreme ve Gram boyanma özellikleri, basitrasın ve furazolidona

direnç, katalaz ve koagülaz testleri ile gerçekleştirilmiştir⁹. Stafilocok kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller Hinton agarda belirlenmiştir. Metisilin direncinin saptanmasında, %4 NaCl içeren Mueller Hinton agarda 1 µg oksasilin diski kullanılmıştır. Antibiyotik seçiminde National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) önerilerine uyulmuştur¹⁰. Kontrol kökeni olarak S. aureus ATCC 25923 kullanılmıştır.

BULGULAR

Toplam 446 stafilocok kökeninin %52'si püden, %14.1'i idrardan, %5.6'sı endoservikal örnekten, %7.2'si perfore otit örneğinden, %9.6'sı kandan, %11.5'i diğer klinik örneklerden izole edilmiştir (Tablo I). Kökenlerin 274 (%61.4)'ü Staphylococcus aureus ve 172 (%38.6)'si koagülaz negatif stafilocok (KNS) olarak tanımlanmıştır.

Tablo I. Kökenlerin izole edildiği klinik örneklerin dağılımı.

	S. aureus sayı (%)	KNS* sayı (%)	Toplam sayı (%)
Pü	176 (%64,2)	56 (%32,5)	232 (% 52,0)
Perfore otit örneği	29 (%10,6)	3 (% 1,7)	31 (% 6,7)
İdrar	17 (% 6,2)	46 (% 26,8)	63 (% 14,1)
Kan	7 (% 2,6)	36 (% 20,9)	43 (% 9,6)
Diğer klinik örnekler	45 (% 16,4)	31 (%18,1)	76 (% 17,6)
Toplam	274 (% 100)	172 (%100)	446 (% 100)

*KNS: Koagülaz negatif stafilocok

Tablo II. Stafilocok kökenlerinin bazı antibiyotiklere direnç oranları

	S. aureus		KNS*	
	Dirençli köken sayısı/Toplam	%	Dirençli köken sayısı/Toplam	%
Penisilin	251/272	92,3	144/171	84,2
Eritromisin	51/260	21,5	86/157	54,8
Vankomisin	0/254	0	0/163	0
Klindamisin	36/243	14,8	67/151	44,4
Ko-trimoksazol	34/215	15,8	49/116	42,2
Siprofloksasin	14/191	7,3	27/108	25,0
Fusidik asit	11/193	5,7	25/89	28,1
Metisilin	30/274	10,9	66/170	38,8

*KNS: Koagülaz negatif stafilocok

Tablo III. Metisiline duyarlı ve dirençli S. aureus kökenlerinin test edilen antibiyotiklere direnç oranları.

	MHSA*		MDSA**	
	Dirençli köken sayısı/Toplam	%	Dirençli köken sayısı/Toplam	%
Penisilin	221/242	91,3	30/30	100,0
Eritromisin	40/230	17,4	16/28	57,1
Vankomisin	0/226	0	0/28	0
Klindamisin	29/218	13,3	7/25	28,0
Ko-trimoksazol	20/193	10,3	14/22	63,6
Siprofloksasin	7/170	4,1	7/21	33,3
Fusidik asit	6/172	3,49	5/21	23,8

*MHSA: Metisiline hassas S. aureus

**MDSA: Metisiline dirençli S. aureus

Tablo IV. Metisiline duyarlı ve dirençli KNS kökenlerinin test edilen antibiyotiklere direnç oranları .

	*MHKNS		**MDKNS	
	Dirençli köken sayısı/Toplam	%	Dirençli köken sayısı/Toplam	%
Penisilin	79/106	74,5	66/66	100,0
Eritromisin	45/97	46,4	41/60	68,3
Vankomisin	0/103	0	0/60	0
Klindamisin	33/94	35,1	34/57	59,6
Ko-trimoksazol	17/74	23,1	32/42	76,2
Siprofloksasin	8/61	12,3	19/42	45,2
Fusidik asit	11/55	20,0	14/34	41,2

*MHKNS: Metisiline hassas koagülaz negatif stafilokok

** MDKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

S. aureus kökenlerinin % 10.9 (30)'u, koagülaz negatif stafilokok kökenlerinin % 38.8 (66)'i metisiline dirençli bulunmuştur. Stafilokok kökenlerinin antibiyotiklere direnç oranları Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo III ve IV'de görüldüğü gibi, metisiline hassas S. aureus kökenlerinin %91.3'ünde, metisiline hassas koagülaz negatif stafilokok kökenlerinin % 74.5'inde penisilin direnci bulunmuş, vankomisine dirençli köken saptanmamıştır.

Hastanede yatarak tedavi gören hastalardan izole edilen stafilokoklardan koagülaz negatif stafilokok kökenlerinin antibiyotiklere daha dirençli olduğu görülmüş, S. aureus kökenlerinde ise fark bulunmamıştır. Tablo (V-IV).

TARTIŞMA

Klinik örneklerden izole edilen kökenlerin direnç durumunun saptanması tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Aydın'da daha önce stafilokokların direnç durumunu belirleyen bir araştırma yapılmamıştır. Bu çalışma hastanemizdeki direnç durumunun saptanması ve antibiyotik dirençliliğinin izlenmesinde daha sonraki çalışmalarla kaynak oluşturması açısından önemlidir.

Çalışmamızda izole ettiğimiz kökenlerin büyük çoğunluğunu (%61.4) S. aureus kökenleri oluşturmuştur (Tablo I). S. aureus kökenlerinin 2/3'si ise pü örneklerinden izole edilmiştir. KNS kökenlerinin izole edildiği örneklerin başında da pü gelmekte bunu idrar örnekleri izlemektedir. İdrar örneklerinden izole edilen kökenlerin bir bölümünün S. saprophyticus olma olasılığı bulunmaktadır. KNS kökenleri üçüncü sıklıkta kan örneklerinden izole edilmiştir.

Stafilokok kökenlerinde metisilin ve çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumunun belirlenmesi amacı ile ülkemizde yapılmış olan çalışmaların bazılarında saptanan direnç oranları Tablo VII'de sunulmaktadır. S. aureus kökenlerinde penisilin direncinin % 80-100, metisilin direncinin ise %9-71 arasında değiştiği görülmektedir. Çalışmamızda

saptamış olduğumuz penisilin (% 92.3) ve metisilin (% 10.9) direncinden daha düşük ve yüksek sonuçların bildirilmiş olması coğrafi bölgelerin ve kökenlerin izole edildiği örneklerin farklılığı ile açıklanabilir. KNS kökenlerinde saptanan penisilin direncinin % 84.2, metisilin direncinin % 38.8 olduğu görülmüştür. Diğer antibiyotikler için de direnç oranlarının KNS kökenlerinde S. aureus kökenlerine göre ve metisiline dirençli kökenlerde metisiline hassas kökenlere göre yüksek bulunduğu gözlenmektedir (Tablo III, IV).

Glikopeptid antibiyotikler özellikle metisiline dirençli stafilokok kökenlerinin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde güvenle kullanılabilirler, ancak toksik ve yüksek maliyetli olmaları nedeniyle tedavide kullanılabilecek diğer alternatif antibiyotikler tercih edilmektedir¹². İncelediğimiz stafilokok kökenlerinde vankomisin direnci saptanmamıştır. Ülkemizde Erdem ve ark., Esen ve ark. tarafından saptandığı bildirilen vankomisin direnci haricinde direnç bildiren çalışmalar yoktur^{13,14}. Bu durumda glikopeptid antibiyotikler özellikle metisiline dirençli hastane kökenlerinin tedavisinde ilk seçenek olma özelliklerini korumaktadırlar. Ancak yan etkilerinin fazla, maliyetinin yüksek olması nedeniyle diğer alternatif antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır.

Makrolid ve linkozamidlere karşı direnç rRNA'nın metilasyonu veya antibiyotığın enzimatik modifikasyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır¹⁹. Eritromisine karşı saptadığımız direnç oranı S. aureus kökenlerinde % 21.5 iken KNS kökenlerinde % 54.8 olarak bulunmuştur. Eritromisin duyarlılık testi sonucu klaritromisin ve azitromisin sonucunu da göstermektedir¹⁰. Tedavide klinik yönden uygun durumlarda bu antibiyotikler kullanılabilir. Klindamisin direnci S. aureus kökenlerinde %14.8, KNS kökenlerinde % 44.4 oranındadır. Eritromisin ve klindamisin için diğer çalışmalarda bildirilenlerle uyumlu olan bu değerler (Tablo VII) özellikle S. aureus'un neden olduğu infeksiyonlarda bu iki antibiyotığın tercih edilebileceğini göstermektedir.

Bakterilerde ko-trimoksazol direnci, plazmid veya transpozonlarda bulunan genler tarafından

Tablo V. S. aureus kökenlerinin yatan hasta ve poliklinik hastalarından izole edilişlerine göre antibiyotik direnci

	Poliklinik hastaları		Yatan hastalar	
	Dirençli köken sayısı/Toplam	%	Dirençli köken sayısı/Toplam	%
Penisilin	196/216	90,7	55/56	98,2
Eritromisin	51/207	24,6	5/53	9,4
Vankomisin	0/204	0	0/50	0
Klindamisin	32/189	15,7	4/54	7,4
Ko-trimoksazol	30/164	18,3	4/51	7,8
Siprofloksasin	13/148	8,8	1/43	2,3
Fusidik asit	10/142	7,0	1/51	2,0
Metisilin	25/218	11,5	5/56	8,9

Tablo VI. Koagülaz negatif stafilkok kökenlerinin yatan hasta ve poliklinik hastalarından izole edilişlerine göre antibiyotik direnci.

	Poliklinik hastaları		Yatan hastalar	
	Dirençli köken Sayısı/Toplam	%	Dirençli köken sayısı/Toplam	%
Penisilin	101/121	83,5	43/50	86,0
Eritromisin	54/109	49,5	32/48	66,7
Vankomisin	0/121	0	0/42	0
Klindamisin	45/108	37,2	22/43	51,2
Ko-trimoksazol	27/73	37,0	22/43	51,2
Siprofloksasin	14/66	21,2	13/42	31,0
Fusidik asit	15/50	30,0	10/39	25,6
Metisilin	38/121	31,4	28/50	56,0

Tablo VII. Çeşitli çalışmalarda Staphylococcus aureus kökenlerine karşı saptanmış direnç oranları (%).

Kaynak no	Örnek tipi	Yıl	Direnç oranları (%)							
			Penisilin	Eritromisin	Vankomisin	Klindamisin	Ko-trimoksazol	Siprofloksasin	Fusidik asit	Metisilin
Bu çalışma	Çeşitli örnekler	2001	92,3	21,5	0	14,8	15,8	7,3	5,7	10,9
(11)	Çeşitli örnekler	1993	80	33	0		33	13		
(3)	Kan	1998							6,1	52,2
(12)	Hastane ortamı	1998	92,7	46,9	0	36,5	15,6	19,8	28,1	37,5
(13)	Burun-boğaz sürüntüsü	1995	100	34,45	2,02	41,21	15,54	6,08		31,75
(14)	Çeşitli örnekler	1992	96	28,8	9,3		27,8	10,2		31,8
(15)	İdrar	1999	100	49,6	0	52,2	7,1	20,6		39,8
(16)	Çeşitli örnekler	1996	94		0	26	6	30,8		43
(17)	Burun sürüntüsü	1996	93	11	0	9	5			9
(18)	Alt solunum yolu inf	1998	100	49,1	0	56,1	33,3			71

trimetoprime dirençli bir dihidrofolat redüktaz enziminin sentezlenmesi ile ortaya çıkar¹⁹. Çalışmamızda saptanan ko-trimoksazol direnci S. aureus kökenlerinde %15.8, KNS kökenlerinde % 42.2 oranındadır. Diğer çalışmalarda bu antibiyotiğe karşı saptanan direnç oranları %5 ile % 33.3 arasında değişmekte ve bölgesel farklılık göstermektedir (Tablo VII). Duyarlı kökenlerin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde ko-trimoksazolün bir alternatif olabileceği düşünülebilir.

Siprofloksasine karşı direncin gelişiminde DNA giraz değişimi veya antibiyotiğin dışarı atımı rol oynamaktadır¹⁹. Çalışmamızda siprofloksasin için direnç oranı S. aureus'larda %7.3; KNS kökenlerinde

ise %25.0 olarak bulunmuştur. Bu değerlerle vankomisin sonra direnç oranı en düşük antibiyotiğin siprofloksasin olduğu görülmüştür. Bu antibiyotiğe karşı diğer çalışmalarda % 10.2-30.8 arasında direnç saptandığı belirtilmiştir (Tablo VII). Siprofloksasin için saptanan dirençlilik durumu levofloksasin ve ofloksasin direncini de göstermektedir. Stafilkokların kinolonlarla tedavisi sırasında direnç gelişiminin görülebilmesi nedeniyle tedavinin 3-4. gününde kültür ve antibiyotik duyarlılığının tekrarı önerilmektedir¹⁰.

Fusidik aside karşı direncin iki mekanizma ile gelişebildiği belirtilmektedir; bunlardan birincisi kromozomlardaki spontan mutasyonlar sonucu

antibiyotiğin hedefindeki (elongasyon faktör G) değişikliklere bağlı iken ikincisi hücre membranındaki permabilite değişikliğine bağlı olarak antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi sonucu ortaya çıkar³. Fusidik aside direnç oranı *S. aureus*'larda % 8.1, KNS kökenlerinde ise % 26.7 olarak bulunmuştur. Bu değer diğer çalışmalarda saptanan ve % 6.1-28.1 arasında değişen sonuçlarla uyumludur (Tablo VII).

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok kökenleri arasında, normal flora elemanı olarak da insan vücudunda bulunan koagülaz negatiflerin daha az infeksiyon etkeni olarak soyutlandığı görülmüştür. Bununla birlikte toplam 446 stafilocok kökeninin yaklaşık % 24 'ü yatan hastalardan izole edilmiştir. Hastanemizin yaklaşık 150 yataklı küçük bir hastane oluşu, hastane infeksiyonu açısından riskli grubu oluşturan immun yetmezlikli veya yoğun bakımda yatan hasta sayısının düşük oluşu yatan hastalardan soyutlanan köken oranının düşüklüğünü açıklayabilir. *S. aureus* kökenlerinde yatan hasta oranı (%20.4), koagülaz negatif kökenlerine göre daha düşük (%29.1) bulunmuştur. Yatan hastalardan soyutlanan kökenlerin antibiyotik direncinin *S. aureus* kökenlerinde poliklinik hastalarına göre özellikle penisilin ve metisilin dışında daha düşük, koagülaz negatif stafilocok kökenlerinde ise tersine daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür. *S. aureus*'ların neden olduğu hastane infeksiyonlarının hastanın kendi kökeni ile endojenik yolla gelişbildiği belirtilmektedir¹³. Ancak *S. aureus* kökenleri ile hastane infeksiyonları da görülebilmektedir. Hastanemizde çalışmanın yapıldığı süreler içinde *S. aureus*'a bağlı salgın olmamıştır. Bu *S. aureus* kökenlerinin endojen kaynaklı olabileceğini ve direnç oranının farklı olmayışını açıklayabilir. Hastane örneklerinden izole edilen KNS'da ise antibiyotiklere (fusidik asit dışında) daha yüksek oranda direnç belirlenmiştir. Bu durumun metisilin direncinin yüksek oluşuna bağlı olabileceği gibi antibiyotik kullanımına bağlı dirençli KNS kökenlerinin seleksiyonu ya da dirençli hastane kökenlerinin bulaşına bağlı olabileceği düşünölmektedir.

Sonuç olarak, stafilocok kökenlerine karşı en etkili antibiyotik vankomisin olmuştur. *S. aureus* kökenlerinde vankomisini siprofloksasin, fusidik asit ve antistafilokokal etkili beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının izlediği ve bu antibiyotiklerin duyarlı kökenlerin tedavisinde glikopeptid antibiyotiklerin yerine kullanılabilceği, KNS'da ise glikopeptid antibiyotikler dışında kullanılacak antibiyotiklerin olduğu sınırlandığı , siprofloksasin ve fusidik asidin ilk tercihler arasında yer alabileceği düşünölmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: Balows A, Hausler JW, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, (eds) *Manuel of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington DC: ASM, 1995: 1356-67.
2. Cengiz AT. *Staphylococcus*, Ustaçelebi ř (ed), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* Ankara, Güneş kitabevi, 1999: 339-347.
3. Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A. Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarının fusidik aside in vitro duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12 (4): 467-470.
4. Öğünç U, Vural T, Çolak D, Gültekin M, Mutlu G. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok suşlarının antibiyotiklere direnç özellikleri. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12 (2): 157-160.
5. Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özken F, Tünger A, Tokbaş A. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kökenlerinin antibiyotik direnci. *İnfeksiyon Derg* 1995; 9 (1-2): 7-10.
6. Lelievre H, Lina G, Jones ME, Olive C, Forey F, Delvallez MR, Chanoine MHN, Bebear CM, Jarlier V, Andremont A, Vandenesch F, Etienne J. Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3452-57.
7. Woods GL, Washington JA. Antibacterial susceptibility tests: Dilution and disk diffusion methods. In: Balows A, Hausler JW, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, (eds) *Manuel of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington DC: ASM, 1995: 1327-41.
8. Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR. Special tests for detecting antibacterial resistance. In: Balows A, Hausler JW, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, (eds) *Manuel of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995: 1356-67.
9. Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 539-76.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standarts. Performance standarts for antimicrobial disk susceptibility tests. Document: M2-A6, 6th ed, 1997.
11. Çavuşlu ř, Keskin K, Sakarya S, Arda G, Yenen Oř. Çeşitli örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 1993; 7: 74.
12. Diler M, Altanlar N, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Akın A. Hastane ortam ve cihazlarından izole edilen stafilocok suşlarında oksasilin, fusidik asit, mupirosin ve değişik diğer antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 1999; 13 (1): 53-56.
13. Erdem B, Gerçekler D, Erler F. Hastane personelinin boğaz ve burun kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında kristal-viyole reaksiyonu. *İnfeksiyon Derg* 1995; 9 (1-2): 11-17.
14. Esen N, Köksalan H, Mert A. *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 1992; 6: 149.
15. Kocabeyoğlu Ö, Erdemoğlu A, Emekdaş G, Diler M, Ceylanlı S. idrardan izole edilen *Staphylococcus*

- aureus ve *Staphylococcus epidermidis* suşlarında oksasilin ve diğer bazı antibiyotiklere dirençlilik oranları. ANKEM Derg 1999; 13(1): 68-72.
16. Koç AN, Evrensel N, Kaymakçı G, Sümerkan B. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci, meropenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık. ANKEM Derg 1996; 10(4): 433-437.
 17. Mert A, Köksal F, Ayar E, Köksal S, Tabak F, Eroğlu C, Sağlam S, Öztürk R. Cerrahpaşa kliniklerinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılık oranı ve antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg 1996; 10(4): 380-384.
 18. Torun M M, Aksun E, Özcan N, Başaran G: Alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *S. aureus* kökenlerinin çeşitli antimikrobik maddelere duyarlılıkları, ANKEM Derg 1998; 12: 102.
 19. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, New York, Lippincott, 1997: 785-803.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç.Dr. Neriman AYDIN
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Aydın

Tel : 0 256 2124778-415
Fax : 0 256 2120146

Geliş Tarihi : 22.10.2001
Kabul Tarihi : 29.12.2001