

Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MDSA) Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

İsmet BERBER¹ Neğmetullah ALAN² Harun ÖNLÜ³

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 65080 Van

²Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Biyokimya Laboratuvarı, 65170 Van

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, 65080 Van

Özet: Bu çalışmada, klinik örneklerden izole edilen 35 adet metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşunun plazmit DNA profilleri ve farklı antibiyotiklere karşı duyarlılıkları incelenmiştir. Bütün MRSA suşlarının vankomisine duyarlı, fakat beta-laktamlar, kinolonlar, aminoglikozitler, makrolit, kloramfenikol, piperasilin+tazobaktam ve trimetoprim+sülfametoksazole dirençli oldukları belirlenmiştir. Agaroz jel elektroforez sonuçları bütün suşların 13.868 bp molekül ağırlığında tek bir plazmit içerdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmanın sonuçları, metisiline ve birçok antibiyotiğe dirençli *S. aureus* suşlarının neden olduğu infeksiyonların etkin tedavisinde glikopeptit grubu antibiyotiklerin tercih edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: MRSA, Antibiyotik duyarlılığı, Plazmit profilleri.

Antibiotic Susceptibilities of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strains Isolated from Clinical Specimens

Abstract: In the present study, plasmid DNA profiles and susceptibility to various antibiotics of a total 35 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical specimens were investigated. All MRSA strains were susceptible to vancomycin, but it was determined they were resistant to beta-lactams, quinolones, aminoglycosides, macrolid, chloramphenicol, piperacillin+tazobactam and trimetoprim+sulfamethoxazole. The agarose gel electrophoresis results confirmed that all strains consisted of only one plasmid, molecular weight 13.868 bp. The results of this research indicated that in the effective therapy of infections caused by *S. aureus* strains resistant to methicillin and multiple antibiotics, glycopeptide antibiotics should be chosen.

Key words: MRSA, Antibiotic susceptibility, Plasmid profiles.

Giriş

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları dünyada ve ülkemizde önemli bir nozokomiyal infeksiyon etkenidir (Panillio ve ark., 1992; Furuno ve ark., 2005; Kumar ve ark., 2005). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki klinik raporlar, tanımlanan MRSA suşlarının diğer antibiyotiklere direnç kazanmasını bu suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisini güçleştirdiğini bildirmektedir (Mitscher, 1999; Harbart ve ark., 2001; Viksveen, 2003; Lodise ve ark., 2003). Türkiye'de klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direncinin % 23-71 arasında değiştiği, ancak yoğun bakım ünitelerinde bu oranın % 68-90 arasında olduğu belirtilmektedir (Gündeş ve ark., 2000; Zer ve ark., 2001; Kantarcıoğlu ve Yücel, 2002; Özkalp ve Baybek, 2003; Aygün ve ark., 2004; Çıtak ve Karaçocuk, 2004; Yerer ve ark., 2007). Avrupa'da ise oran Finlandiya'da % 11.5, İrlanda, İtalya, Yunanistan ve İngiltere'de % 30 civarında iken yoğun bakım ünitelerinde % 64'e kadar çıktığı ifade edilmektedir (Kluytmans ve Kluytmans, 2006; Ridenour ve ark., 2006; Humphreys, 2007).

MRSA'ların beta-laktamlar, makrolidler, klindamisinler, aminoglikozitler ve kloramfenikol, gibi antibiyotiklere direnç kazandıkları tespit edilmiştir (Bozdoğan ve ark., 2003; Özkalp ve Baybek, 2003; Kaya ve ark., 2007). Bu yüzden, MRSA'ların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotik sayısının azlığı önemli bir sorun oluşturmaktadır ve ileriye yönelik olarak tehlike arz etmektedir (Harbart, 2001; Vandenesch ve ark., 2003; Furuno ve ark., 2005). Ayrıca, hastalarda eş zamanlı olarak MRSA ve vankomisin dirençli enterokokların (VRE) birlikte kolonize olması durumunda vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) suşlarının görülme riskinin artacağı rapor edilmektedir (Bozdoğan ve ark., 2003; Tenover ve ark., 2004; Furuno ve ark., 2005).

Hastane infeksiyon etkeni mikroorganizmalar birçok antibiyotiğe karşı direnç geni taşıyan plazmitler içermektedirler. Bu nedenle plazmit profillerinin belirlenmesi hem hastalık etkeni bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının tespit edilmesi hem de tanı açısından çok faydalıdır (Neuwirth ve ark., 1996). İnsan patojeni *S. aureus*'ların plazmit profilleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, antibiyotiklere direnç gösteren suşların bir ya da birden fazla ortak plazmit içerdikleri ancak bu plazmitlerin her zaman bir arada bulunmadığı belirlenmiştir (Lyon ve ark., 1983; Tveten ve ark. 1991; Alli ve ark., 2007). Aynı araştırmacılar bazı dirençli suşların plazmit içermediklerini de tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, Van ilindeki bazı hastanelere gelen hastalardan izole edilen metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve plazmit profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem

Araştırmanın materyalini 2006-2007 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Van Devlet Hastanesi, Etfal Çocuk Hastanesi ve İpek Yolu SSK hastanesine gelen hastalardan izole edilen toplam 81 *S. aureus* suşundan MRSA olduğu belirlenen 35 adet suş oluşturmaktadır. Belirlenen hastane ve kliniklere gelen hastaların kan, idrar, yara, boğaz, burun akıntısı, kateter, vajinal akıntı, dren sıvısı ve eklem sıvısı gibi farklı anatomik bölgelerinden steril eküvyonlar ile alınan kültür örnekleri % 5'lik koyun kanlı agar besi yerine ekilerek 37 °C'de 18-24 saat geliştirildi. Koloni morfolojileri uygun, Gram (+), katalaz ve koagülaz testleri pozitif koklar *S. aureus* olarak tanımlandı. Ayrıca, *S. aureus* olarak tanımlanan suşların diğer biyokimyasal ve fizyolojik özellikleri de belirlendi (Lennette ve ark., 1985; Collins ve ark., 1995). Bütün suşların metisilin direnci % 4 NaCl

içeren Müller-Hinton agarda 1 µg oksasilin (Oxoid) içeren diskler kullanılarak 35 °C'de 24 saat geliştirildikten sonra tespit edildi. İncelenen suşların 16 farklı antibiyotige (vankomisin, siprofloksasin, sulbaktam+ampisilin, penisilin G, amoksisilin+klavulanik asit, ampisilin, netilmisin, seftoksim, kloramfenikol, seftazidim, trimetoprim+sülfametoksazol, piperasilin+tazobaktam, amikasin, gentamisin, eritromisin ve norfloksasin) duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M2-A6 önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlendi (Anonymous, 1996). Ayrıca, çalışmada kontrol amacıyla 2 adet referans (*S. aureus* ATCC 6538 ve *S. aureus* ATCC 25923) suş kullanıldı. *S. aureus* suşlarından plazmit DNA izolasyonu için alkali lizis plazmit DNA izolasyon metodu kullanıldı (Zhou ve ark., 1990). İzole edilen plazmitler hazırlanan % 0.8'lik agaroz jelde (Midicell® Primo Submarine Gel System, USA) 100 voltluk sabit akımda yaklaşık 1.5-2 saat süre ile yürütüldü. Plazmitlerin molekül ağırlıklarını belirlemek için 1 kb DNA Ladder SM0311 (Fermentas) moleküler marker kullanıldı. Yürütme işleminin bitiminde jelin fotoğrafı UV transillüminatör (Cedex, France) altında çekildi.

Bulgular

Bu çalışmada, *S. aureus* olarak tanımlanan toplam 81 suştan 46'sının (% 56.7) metisiline duyarlı ve 35'inin (% 43.3) de metisiline dirençli olduğu belirlenmiştir. Araştırma kapsamına alınan 35 MRSA suşu en sık yara ve boğaz örneklerinden izole edilmiştir (Çizelge 1). Yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde MRSA'ların hiç birinde vankomisine direnç saptanmazken, en yüksek direnç seftazidim (% 97.1), ampisilin (% 88.6) ve penisilin G'ye (% 85.7) karşı belirlenmiştir. Bununla birlikte, piperasilin+tazobaktama % 62.8, amoksisilin+klavulanik asit, trimetoprim+sülfametoksazol, gentamisin ve sülbaktam+ampisiline ise % 60 direnç tespit edilmiştir. Ayrıca, seftoksime % 57.1, siprofloksasine % 54.3, netilmisin, amikasin ve norfloksasine karşı da % 45.7 direnç belirlenmiştir. MRSA'ların vankomisinden sonra en duyarlı olduğu antibiyotiklerin ise sırasıyla kloramfenikol (% 14.3) ve eritromisin (% 20) olduğu görülmüştür (Çizelge 2).

Çizelge 1. *S. aureus* suşlarının izole edildiği örnekler.

Örnek	MSSA	MRSA	Toplam
Yara	15	12	27
Boğaz	11	10	22
Eklem sıvısı	4	2	6
Kan	3	2	5
İdrar	6	4	10
Burun akıntısı	2	1	3
Kateter	2	2	4
Dren sıvısı	1	1	2
Vajinal akıntı	2	1	3
Toplam	46	35	81

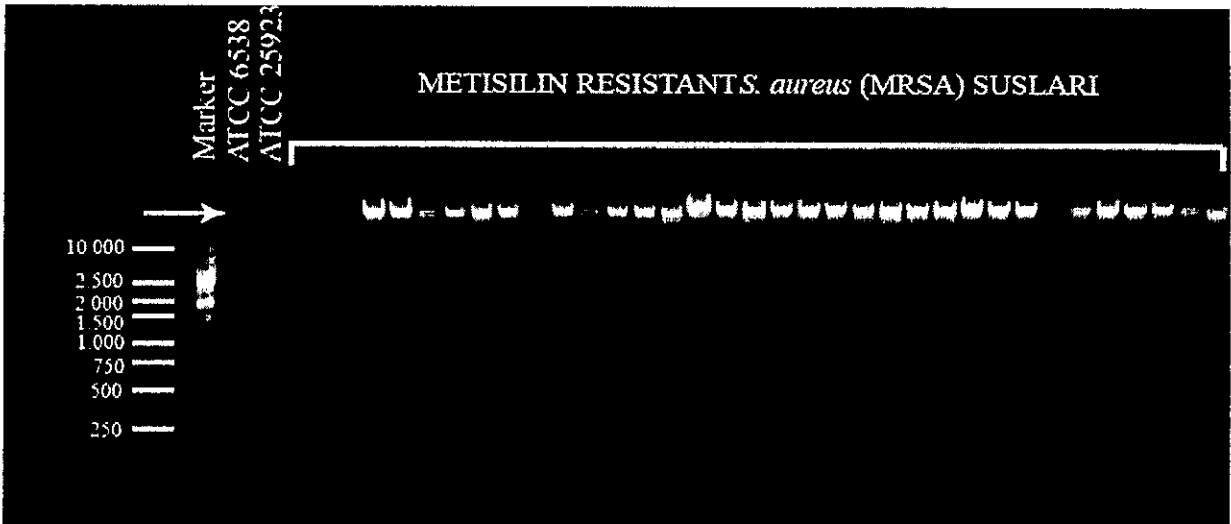
MSSA: Metisilin duyarlı *S. aureus*.

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*.

Çizelge 2. MRSA suşlarının antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotikler	MRSA (n=35) Direnç Oranı (%)
Vankomisin	0.0
Siprofloksasin	54.3
Sulbaktam+ampisilin	60.0
Penisilin G	85.7
Amoksisilin+klavulanik asit	60.0
Ampisilin	88.6
Netilmisin	45.7
Sefotaksim	57.1
Kloramfenikol	14.3
Seftazidim	97.1
Trimetoprim+sülfametoksazol	60.0
Piperasilin+tazobaktam	62.8
Amikasin	45.7
Gentamisin	60.0
Eritromisin	20.0
Norfloksasin	45.7

Araştırmada 35 MRSA suşunun plazmit DNA'ları alkali lizis yöntemiyle izole edilmiş ve % 0.8'lik agaroz jelde yürütülmüştür. Analiz sonuçlarına göre, MRSA suşlarının hepsinde 13.868 bp'lik bir adet plazmitin bulunduğu tespit edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. MRSA suşlarının plazmit profilleri (ok plazmiti göstermektedir).

Tartışma ve Sonuç

S. aureus toplum ve hastane ortamından kökenlenen önemli bir insan patojenidir. Son yıllarda, dünyada ve ülkemizde MRSA'ların neden olduğu infeksiyonlarda sürekli bir artış olduğu bildirilmektedir (Panlilio ve ark., 1992; Özkalp ve Baybek, 2003; Lodise ve ark., 2003; Vandenesch ve ark., 2003; Çelen ve ark., 2005; Yetkin ve ark., 2006; Yerer ve ark., 2007; Humphreys, 2007). Özellikle hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde MRSA infeksiyonları daha üst sıralara yükselme eğilimindedir. Bu çalışmada, izole edilen *S. aureus* suşlarının % 43.3'ünde metisilin dirençliliği saptandı. Bu oran ülkemizdeki diğer araştırmacıların belirlemiş oldukları değerlerle uyumludur.

Hastane infeksiyonlarında önemli bir yeri olan MRSA'ların diğer beta-laktamlara karşı dirençli olduğu kabul edilmektedir (Köksal, 1992; Çitak ve Karaçocuk, 2004). Konuyla ilgili yapılan bir çok çalışma beta-laktam halkası içeren antibiyotiklere karşı yüksek (% 24-100) oranda direnç geliştiğini doğrulamaktadır (Özkalp ve Baybek, 2003; Gül ve ark., 2004; Yetkin ve ark., 2006; Kaya ve ark., 2007). Çalışmamızda, MRSA'ların sulbaktam+ampisiline % 60, penisilin G'ye % 85.7, amoksisilin+klavulanik asite % 60 ve ampisiline % 88.6 dirençli olduğu bulunurken, en yüksek direnç sefalosporin türevi olan seftazidime (% 97.1) karşı saptanmıştır. Diğer sefalosporin türevi sefotaksime karşı ise % 57.1 direnç belirlenmiştir. Ayrıca, tanımlanan MRSA'ların kinolon türevi antibiyotiklerden siprofloksasine % 54.3 ve norfloksasine % 45.7 dirençli olduğu da tespit edilmiştir.

Aminoglikozitler daha çok gram negatif bakterilere karşı etkili olmakla birlikte stafilokoklara karşı da etkili oldukları bildirilmektedir (Akalın, 1994; Çitak ve Karaçocuk, 2004). Bu grup antibiyotikler vankomisin ile kombine olarak kullanılmaktadır (Akalın, 1994). Bazı çalışmalar *S. aureus* suşlarında aminoglikozitlere karşı yüksek oranda direnç olduğunu göstermektedir (Namıdır ve Karaoğlan, 2003; Çitak ve Karaçocuk, 2004). Araştırmamızda aminoglikozit türevi antibiyotiklerden gentamisine % 60, amikazin ve netimisine % 45.7 direnç belirlenmiştir. Diğer taraftan, bütün MRSA'larda trimetoprim+sülfametoksazol (% 60.0) ve piperasilin+tazobaktam (% 62.8) antibiyotiklerine yüksek direnç saptanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalarla paralellik arz etmektedir (Namıdır ve Karaoğlan, 2003; Çitak ve Karaçocuk, 2004).

Araştırmada incelenen MRSA'ların hiç birinde vankomisine karşı direnç belirlenmezken, suşların en duyarlı oldukları diğer antibiyotiklerin kloramfenikol (% 14.3) ve eritromisin (% 20) olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda da MRSA suşlarında vankomisin direncine rastlanmadığı rapor edilmiştir (Azap ve ark., 2003; Namıdır ve Karaoğlan, 2003; Özkalp ve Baybek, 2003; Gül ve ark., 2004; Çitak ve Karaçocuk, 2004; Kaya ve ark., 2007). Ancak, Avrupa ve Amerika'da vankomisine dirençli MRSA suşları izole edilmiştir (Anonymous, 2002; Bozdoğan ve ark., 2003). ABD'de yapılan bazı araştırmalarda, MRSA suşlarının izole edildiği hastalarda aynı anda VRSA ve VRE infeksiyonu belirlenmiştir (Tenover ve ark., 2004; Furuno ve ark., 2005). Diğer taraftan, İran'da da bir araştırma hastanesinden VRSA varlığı rapor edilmiştir (Emaneni ve ark., 2007). Henüz ülkemizde vankomisine dirençli MRSA suşlarına rastlanmaması bu suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisi için çok önemlidir.

Plazmit profil analizi hastane kökenli bakteri suşlarının epidemiyolojik durumlarını belirlemek açısından anlamlıdır

(Tveten ve ark., 1991). Lyon ve ark. (1983) 152 *S. aureus* suşu üzerinde yaptıkları çalışmada, suşların molekül ağırlıkları birbirine yakın üç farklı plazmit içerdiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bazı suşların üç plazmiti birlikte bulduklarına karşın, suşların çoğunda bu üç plazmitten bir ya da ikisine rastlanıldığını belirlemişlerdir. Tveten ve ark. (1991) *S. aureus*'lar üzerinde yaptığı çalışmada, incelenen suşların % 88'inin tek bir plazmit içerdiğini ve aynı plazmitin infeksiyon yapan ve yapmayan suşların % 50.6'sında ortak olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada plazmit profil analizinin bir çok epidemiyolojik araştırmada kullanılmasına karşın, *S. aureus*'larda kullanılmasının uygun olmadığı ifade edilmiştir. Ali ve ark. (2007) İngiltere'nin farklı bölgelerinden tanımlanan 15 adet *S. aureus*'un plazmit içeriklerini incelemişler ve farklı antibiyotiklere dirençlilik gösteren suşların aynı molekül ağırlığına sahip plazmitleri taşıdıklarını, ayrıca aynı antibiyotiğe dirençli suşlarda farklı molekül ağırlığına sahip plazmitlerin varlığını tespit etmişlerdir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 133 *S. aureus* suşunun molekül ağırlığı 19.329 ve 7.743 bp arasında değişen bir veya birden fazla plazmit saptanırken, bazı suşların plazmit içermediği belirlenmiştir. Aynı çalışmada, birden fazla plazmit içeren suşların hiçbir antibiyotiğe dirençli olmadığı, buna karşın plazmit içermeyen suşların ise bir veya birden fazla antibiyotiğe dirençli olduğu tespit edilmiştir (Arslan ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda, bütün suşların 13.868 bp molekül ağırlığına sahip tek bir plazmit içerdiği saptanmıştır. Ancak, birçok antibiyotiğe karşı dirençli olan ve olmayan MRSA suşlarının tek bir plazmit içermesinin antibiyotiklere karşı dirençlilikte plazmit sayısının önemli olmadığını göstermiştir. Bizim sonuçlarımız yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir (Lyon ve ark., 1983; Tveten ve ark., 1991; Matthews ve ark., 1994; Arslan ve ark., 2004; Ali ve ark., 2007). Diğer taraftan, plazmit içermeyen suşların birçok antibiyotiğe dirençli olması ise bu antibiyotiklere karşı direnç genlerinin genom üzerinde bulunmasına bağlı olabilir.

Dünyada ve ülkemizde önemli bir nozokomiyal infeksiyon etkeni olan MRSA'ların sebep olduğu infeksiyonların tedavisinde yaygın ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı giderek artan antibiyotik dirençliliğine neden olmaktadır. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar, metisilin dirençli *S. aureus* suşlarında birçok antibiyotiğe karşı yüksek oranda direnç saptanmasına karşın, suşların hiç birinde vankomisin dirençliliği tespit edilmemiştir. Bu durum, MRSA infeksiyonlarının tedavisinde tek seçeneğin glikopeptit grubu antibiyotikler olduğunu göstermektedir. Ancak, MRSA infeksiyonlarının tedavisi söz konusu olduğunda antibiyotik seçimi antibiyotik duyarlılık testlerine göre yapılmalı, eğer sonuç alınmaz ise vankomisin tercih edilmelidir.

Kaynaklar

- Akalın, H.E., 1994. Klinik uygulamada antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar. Güneş Kitabevi, 155-162 s., Ankara.
- Alli, O.A.T., Akinloye, O., Rowley, D.A., Butcher, P.D., 2007. A comparative assessment of ribosomal DNA polymorphisms in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) epidemiology. Afr. J. Biomedical. Res, 10:117-125.
- Anonymous, 1996. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved Standard M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS),

- Villanova, PA.
- Anonymous, 2002. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States. Morbidity and Mortality Weekly Report, 51:565-567.
- Arslan, E., Açık, L., Uçan, U.S., Çelebi, A., 2004. Antimicrobial resistance and plasmid typing of coagulase positive *Staphylococcus* species isolated from bovine mastitis. S U Fen Ed Fak Fen Derg, 24:45-50.
- Aygün, G., Öngören, Ş., Altun, S., Erturaç, M., Başlar, Z., 2004. Hematolojik malignite nedeniyle izlenen hastalarda burunda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılık oranları. Klimik Dergisi, 17:38-40.
- Azap, A., Timurkaynak, F.E., İnci, E.K., Arslan, H., 2003. *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi, 17:289-291.
- Bozdoğan, B., Esel, D., Whitener, C., Browne, F.A., Appelbaum, P.C., 2003. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hersey Medical Center. J. Antimic. Chemotherapy, 52:864-868.
- Çelen, M.K., Ayaz, C., Özmen, E., Geyik, M.F., Hoşoğlu, S., 2005. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asid direnci. Klimik Dergisi, 18:114-116.
- Çitak, S., ve Karaçocuk, E., 2004. Hastane ve topluluk kaynaklı metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 26:13-17.
- Collins, C.H., Lyne, P.M., Grange, J.M., 1995. Collins and Lyne's microbiological methods. Butterworth-Heinemann & Co., Ltd., 7th ed., 28-32 s., Oxford, UK.
- Emaneini, M., Aligholi, M., Hashemi, F.B., Jabalameli, F., Shahsavan, S., 2007. Isolation of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital in Tehran. J. Hosp. Infect, 66:92-93.
- Furuno, J.P., Perencevich, E.N., Johnson, J.A., Wright, M.O., McGregor, J.C., Morris, J.G., Strauss, S.M., Roghman, M.C., Nemoy, L.L., Standiford, H.C., Hebben, J.N., Haris, A.D., 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococci* co-colonization. Emerging Infect. Dis, 11:1539-1544.
- Gül, M., Çıragil, P., Aral, M., 2004. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane personelinde burun ve el *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. Ankem Dergisi, 18:36-39.
- Günder, S.G., Karadenizli, A., Willke, A., 2000. Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında çoğul antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi, 15:303-306.
- Harbart, S., Albrich, W., Goldmann, D.A., Huebner, J., 2001. Control of multiply resistant cocci do international comparisons help? The Lancet Infect. Dis, 1:251-261.
- Humphreys, H., 2007. National guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-what do they tell us? Clin. Microbiol. Infect, 13:846-853.
- Kantarcıoğlu, A.S., Yücel, A., 2002. Hasta refakatçilerinin ve ziyaretçilerinin el ve burunlarından metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının araştırılması. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 33:97-103.
- Kaya, S., Arıdağan, C.B., Çetin, H., Demirci, M., 2007. Çocuk hastalarda alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. Fırat Tıp Dergisi, 12:34-36.
- Kluytmans, M., Kluytmans, J., 2006. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, current perspectives. Clin. Microbiol. Infect, 12:9-15.
- Köksal, İ., 1992. Methicilline dirençli staflokokların epidemiyolojisi ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. Ankem Dergisi, 6:292-295.
- Kumar, A., Ray, P., Kanwar, M., Sharma, M., Varma, S., 2005. A comparative analysis of antibody repertoire against *Staphylococcus aureus* antigens in patients with deep-seated versus superficial *Staphylococcal* infections. Int. J. Med. Sci, 2:129-136.
- Lennette, E.H., Balows, A., Şadomy H.J., 1985. Manuel of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, 143-153 s., Washington.
- Lodise, T.M., McKinnon, P.S., Swederski, L., Rybak, M.J., 2003. Outcome analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin. Infect. Dis, 36:1418-1423.
- Lyon, B.R., May, J.W., Skurray, R.A., 1983. Analysis of plasmids in nosocomial strains of multiple-antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23:817-826.
- Matthews, K.R., Kumar, S.J., O'Conner, S.A., Harmon, R.J., Pankey, J.W., Fox, L.K., Oliver, S.P., 1994. Genomic fingerprints of *Staphylococcus aureus* of bovine origin by polymerase chain reaction-based DNA fingerprinting. Epidemiol. Infect, 112:177-186.
- Mitscher, L.A., 1999. Multiple drug resistance. Med. Res. Rev, 19:477-496.
- Namıdur, M., ve Koraoğlu, İ., 2003. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olan *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençleri. Van Tıp Dergisi, 10:72-75.
- Neuwirth, C., Siebor, E., Lopez, J., Pechinot, A., Kazmierczak, A., 1996. Outbreak of TEM-24-producing *Enterobacter aerogenes* in an intensive care unit dissemination of the extended-spectrum beta-lactamase to other members of the family *Enterobacteriaceae*. J. Clin. Microbiol, 34:76-79.
- Özkalp, B., Baybek, H., 2003. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılıkları. Genel Tıp Dergisi, 13:65-68.
- Panilio, A.L., Culver, D.H., Gaynes, R.P., Banerjee, S., Henderson, T.S., Tolson, J.S., Martone, W.J., 1992. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. Infect. Cont. Hosp. Epidemiol, 13:582-586.
- Ridenour, G., Wong, E., Call, M., Climo, M., 2006. Duration of colonization with methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* among patients intensive care unit. Infect. Cont. Hosp. Epidemiol, 27:271-278.
- Tenover, F.C., Weigel, L.M., Appelbaum, P.C., McDouglas, L.K., Chaitram, J., McAllister, S., Clark, N., Killgore, G., O'Hara, C.H., Jevitt, L., Patel, J.B., Bozdoğan, B., 2004. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from patient in Pennsylvania. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48:275-280.
- Tveten, Y., Kristiansen, B.E., Ask, E., Jenkins, A., 1991. DNA fingerprinting of isolates of *Staphylococcus aureus* newborns and their contacts. J. Clin. Microbiol, 29:1100-1105.
- Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, M.C., Lina, G., Nimmo, G.R., Heffernan, H., Liassine, N., Bes, M., Greenland, T., Reverdy, M.E., Etienne, J., 2003. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying panton-valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerging Infect. Dis, 9:978-984.
- Viksvveen, P., 2003. Antibiotics and the development of resistant microorganisms. Can homeopathy be an alternative? Homeopathy, 92:99-107.
- Yerer, M., Metan, G., Alp, E., Eşel, D., Güven, M., Doğanay, M., 2007. Yoğun bakım ünitesine kabulde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu. Erciyes Medical Journal, 29:110-114.
- Yetkin, G., Kuzucu, Ç., Bayraktar, M., İraz, M., 2006. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yoğun bakımlarda yatan hastalarda ve hastane personelinde *Staphylococcus aureus* ve MRSA taşıyıcılığı. İnönü Üniv. Tıp Fak. Dergisi, 13:91-93.
- Zer, Y., Bayram, A., Balcı, İ., 2001. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. Turkish J. Infect, 15:307-310.
- Zhou, C., Yang, Y., Jong, A.Y., 1990. Miniprep in ten minutes. Biotechnology, 8:172-173.