

Mardin Devlet Hastanesi'nde 2011-2013 yılları arasında metisiline dirençli stafilocoklarda direnç profilleri

Resistance patterns of the methicillin resistant staphylococci between 2011 and 2013 in Mardin State Hospital

Filiz ORAK¹

ÖZET

Amaç: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), ilk kez 1961 yılında tanımlandıktan sonra, özellikle antibiyotik direnci yönünden tüm dünyada önemli bir problem haline gelmiştir. MRSA suşları sıklıkla penisilinaza dirençli penisilinler, sefalosporinler dahil tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere ve beta-laktam grubu dışı bazı antibiyotiklere de dirençli olup sadece vankomisin ile teikoplanine duyarlıdır. Bu çalışmanın amacı, Mardin Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen stafilocok suşlarında metisilin direnci ile birlikte çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun araştırılmasıdır. Metisilin direncinin doğru olarak belirlenmesi uygun antimikrobik ilacın kullanımını sağlamak için gereklidir.

Yöntem: Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 73 stafilocok suşu kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testi olarak Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon testi kullanılmıştır. Suşların metisilin dirençlerinin araştırılması amacıyla, %4 NaCl içeren Mueller-Hinton Agar (RTA, TR) ve 1 µg'lık oksasilin diski (Bioanalyse, TR) kullanılmıştır.

Bulgular: Suşların 22 (%30,1)'si MRSA, dokuzu (%12,3) MRCNS (Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif *S. aureus*) ve 42 (%57,5)'si MSSA (Metisiline Duyarlı *S. aureus*) olarak belirlenmiştir. MRSA suşlarının beşi (%22,7) ve MRCNS suşlarının da üçü (%33,3) hastane kaynaklı olarak tespit edilmiştir. MRSA suşları eritromisine %81,8, sefoksitine

ABSTRACT

Objective: After the report of first case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) had been described in 1961, MRSA became a major problem worldwide especially because of antibiotic resistance. MRSA strains are often resistant to beta-lactam antibiotics such as penicillinase resistant penicillins, cephalosporins and to some non-beta-lactam antibiotics, but they are only susceptible to vancomycin and teicoplanin. The aim of our study was to evaluate the resistance of *Staphylococcus* strains isolated at Mardin State Hospital against methicillin and various other antimicrobials. Accurate assessment of methicillin resistance is necessary to ensure proper use of antimicrobial drugs.

Method: In this study, 73 *Staphylococcus* strains isolated from various clinical specimens were evaluated. As antimicrobial susceptibility testing was performed using the Kirby-Bauer disc diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. Mueller-Hinton Agar (RTA, TR) containing 4% NaCl and 1 µg oxacillin disc (Bioanalyse, TR) were used for determining methicillin resistance.

Results: Of the strains tested, 22 (30.1%) were found to be (MRSA), nine (12.3%) were methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS) and 42 (57.5%) were methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA). Five (22.7%) of the MRSA strains, and three (33%) of the MRCNS strains were identified as nosocomial. 81.8% of the MRSA strains were found to be resistant to erythromycin; 66.6%

¹ Özel Elitpark Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ÇORUM



İletişim / Corresponding Author : Filiz ORAK

Özel Elitpark Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ÇORUM

Tel : +090 506 337 10 46

E-posta / E-mail : drfilizorak@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.05.2014

Kabul Tarihi / Accepted : 05.04.2015

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2015.78309

Orak F. Mardin Devlet Hastanesi'nde 2011-2013 yılları arasında metisiline dirençli stafilocoklarda direnç profilleri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2015; 72(3): 191-8.

%66,6, gentamisine %60; amoksisilin/klavulanik asit, penisilin ve norfloksasine %100 dirençli bulunmuştur. MRSA ve MRCNS suşlarında penisiline %100 oranında direnç saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmaya alınan hiçbir suşta vankomisin ve teikoplanine direnç bulunmaması sevindirici bir gelişmedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik duyarlılığı, direnç, metisilin, stafilokok

to cefoxitin; 60% to gentamicin; and 100% to amoxicillin/clavulanic acid, norfloxacin and penicillin. The resistance rates to penicillin among the MRSA and MRCNS strains were determined to be 100%.

Conclusion: It is a welcome development to find that there was no resistance to vancomycin and teicoplanin strains tested in this study.

Key Words: Antibiotic susceptibility, resistance, methicillin, staphylococci

GİRİŞ

Stafilokoklar önemli enfeksiyon etkenleri olarak 100 yıldan uzun bir süredir tıp dünyasını meşgul etmektedir.

1960 yılında metisilin, daha sonra da diğer penisilinaza dirençli penisilinlerin kullanıma girmesiyle birlikte stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde önemli aşama kaydedilmiştir. Ancak çok kısa bir süre içerisinde (1961) stafilokoklarda metisilin direnci tanımlanmış ve 1970'li yıllardan itibaren de metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarında çoklu antibiyotik direnci problemi ortaya çıkmıştır (1).

Metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklar arasındaki temel fark, penisilin bağlayan protein (PBP)'lerdedir. Metisilin direnci, duyarlı suşlarda bulunmayan PBP 2a (PBP2') denilen proteinin varlığına bağlıdır. Direncin nedeni olan 2a'yı kodlayan gen kromozomal DNA üzerinde "mec" (metisilin direnç geni) olarak adlandırılan bölgedir (2). Metisilin direncinin düzenlenmesinde mec bölgesi dışında "factors essential for the expression of methicillin resistance" (fem) genleri olarak tanımlanmış genler de görev almaktadır (3). MRSA'da metisiline duyarlı *S. aureus*'da bulunmayan ve SCCmec olarak isimlendirilen bir direnç adası bulunmaktadır (4). MRSA suşlarının çoğu beta-laktam yapısındaki antibiyotiklerin yanı sıra aminoglikozidler, kinolonlar,

klindamisin ve karbapenem gibi birçok antibiyotiğe de dirençlidirler (5, 6). *S. aureus* nozokomiyal yara enfeksiyonlarında en sık saptanan etkindir. Bunu enterokoklar ve koagülaz-negatif stafilokoklar izlemektedir (1). Toplumsal yaşamda, toplum kökenli MRSA, önemli bir enfeksiyon olarak ortaya çıkmıştır. Başlıca cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarından sorumlu olmakla birlikte pnömoni ve ampiyem gibi şiddetli pulmoner enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Toplum kökenli MRSA, sağlık hizmeti ile ilişkili olanların aksine, geniş bir antibiyotik grubuna duyarlıdır. Toplum kökenli MRSA, sıklıkla, nötrofillerin hücre membranlarında litik porlar oluşturan, inflamasyon ve doku yıkımını başlatan nötrofil kemotaktik faktörlerin salınımını indükleyen Panton-Valentine lökosidini (PVL) kodlayan geni taşımaktadır (7).

Hastane kökenli ve toplum kökenli MRSA'ların epidemi yapma potansiyeli olduğundan halk sağlığı yönünden büyük önem taşımaktadır (8).

Bu çalışmada, Mardin Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan izole edilen stafilokok suşlarında metisilin direnci ile birlikte çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun araştırılmasını amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2011 - Ağustos 2013 tarihleri arasında başhekimlik onayı alınarak, Mardin Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 73 stafilocok suşu retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Gelen örnekler, %5 koyun kanlı agar, McConkey Agar (RTA, TR) ve DNaz besiyerlerine ekilerek, 18-24 saat 35-37 °C'de inkübe edilmiştir. DNaz besiyerinde üreyen ve kanlı agarda üreyen izolatlar, Gram boyama, katalaz (ORBAK, TR) ve tüp koagülaz testleriyle tanımlanmıştır. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilocok (KNS) olarak tanımlanan izolatların oksasilin ve diğer antibiyotiklere [vankomisin, teikoplanin, penisilin, klindamisin, eritromisin, amoksisilin/klavulanik asit, sefoksitin, levofloksasin ve gentamisin (Bioanalyse, TR)] duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır (9). Buna göre 24 saatlik bakteri kültüründen 0,5 McFarland bulanıklığına eşit olacak şekilde doğrudan koloni süspansiyonu hazırlanmış ve %4 NaCl içeren Mueller-Hinton Agar (MHA) besiyeri yüzeyine eküvyon yardımıyla yayılmıştır. Besiyeri yüzeyi kuruduktan sonra diskler yerleştirilmiş ve 35 °C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra zon çapları değerlendirilmiştir. Metisilin direnci CLSI kriterleri doğrultusunda 1µg oksasilin diski (<10 mm ise dirençli, >13 mm ise hassas) ve 30 µg sefoksitin diski (<21 mm ise metisiline dirençli, >22 mm ise metisiline hassas) ile %2 NaCl eklenmiş MHA'da disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Gerek *S. aureus* gerekse KNS suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi için vankomisin, teikoplanin, penisilin, klindamisin, eritromisin, amoksisilin/klavulanik asit, sefoksitin, levofloksasin, norfloksasin, linezolid ve gentamisin (Bioanalyse, TR) kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya alınan stafilocok suşları, çeşitli kliniklerden getirilen örneklerden izole edilmişlerdir (Tablo 1). MRSA suşlarının beşi (%22,7) ve MRCNS

suşlarının da üçü (%33,3) hastane kaynaklı olarak tespit edilmiştir. MRSA suşlarının sekizi (%36,6) ile Metisiline Hassas *Staphylococcus* (MSS) suşlarının 21 (%50)'i burun sürüntü örneklerinden elde edilmiştir. MRCNS suşlarının çoğunluğu ise idrar örneklerinden izole edilmişlerdir (Tablo 2).

Tablo 1. İzole edilen stafilocok suşlarının kliniklere göre dağılımı

Klinik	MRSA	MRCNS	MSS
	Sayı (n)	Sayı (n)	Sayı (n)
Üroloji Pol.	4	2	6
Göğüs Hastalıkları Pol.	3	2	3
Nöroloji Servisi	1	0	0
Genel Yoğun Bakım	2	1	0
Enfeksiyon Hastalıkları	8	0	19
Genel Cerrahi Pol.	1	0	5
Acil Pol.	1	0	0
KBB Pol.	1	0	6
Yoğun Bakım	1	1	0
Dahiliye	0	3	3
Toplam	22	9	42

MRSA: (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA (Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus*) MSSA: Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, MRCNS: (Methicillin Resistant Coagulase Negative *Staphylococci*)

Tablo 2. İzole edilen MRSA ve MRCNS suşlarının klinik örneklerle göre dağılımı

Klinik Örnek	Sayı	MRSA	MRCNS	MSS
İdrar	18	5	5	8
Balgam	10	4	3	3
Burun sürüntüsü	29	8	0	21
Kulak sürüntüsü	7	1	0	6
Yara	6	2	1	3
Boğaz	1	0	0	1
Kateter ucu	1	1	0	0
Üretral akıntı	1	1	0	0
Toplam	73	22	9	42

Çalışmaya alınan 73 *Staphylococcus* suşunun 22 (%30,1)'si MRSA, dokuzu (%12,3) MRCNS ve 42 (%57,5)'si MSS olarak belirlenmiştir.

Antibiyotik duyarlılık testleri değerlendirildiğinde, hiçbir suşta vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnç saptanmamıştır. Her bir antibiyotik direnç oranı, kullanıldığı suşa göre değerlendirilerek hesaplanmıştır. MRSA ve MRCNS suşları penisiline %100 dirençli iken MSS suşlarında bu direnç %83,3 olarak bulunmuştur. MRSA suşlarından eritromisin duyarlılığına bakılan 11 suştan dokuzu (%81,8), sefoksitin duyarlılığına bakılan dokuz suştan altısı (%66,6), gentamisin duyarlılığına bakılan beş suştan üçü (%60) ve amosisilin/klavulanat duyarlılığına bakılan beş suştan beşi (%100) dirençli bulunmuştur. MRCNS suşları ise sefoksitine %80, amoksisilin/klavulanik asite %80 ve eritromisine %87,5 dirençli bulunmuştur. MSS suşlarının amoksisilin/klavulanik asit ve eritromisine direnç oranları sırasıyla %66,6 ve 17,6'dır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hem toplum hem de hastane kökenli stafilokoklar sistemik ve lokal birçok enfeksiyona neden olmaları yanında son yıllarda antimikrobiyal ajanların çoğuna dirençli hale gelmeleri nedeni ile de önemi artan bakterilerdir (10). Stafilokoklar Türkiye'de ve tüm dünyada en yaygın hastane enfeksiyonu etkenlerindedir. MRSA suşlarının ve KNS'ların, hastane enfeksiyonlarında büyük rol sahibi oldukları görülmektedir (2). *S. aureus* fronkül, karbonkül, apse gibi çeşitli deri lezyonlarından, yara enfeksiyonlarından ayrıca pnömoni, osteomyelit gibi daha birçok enfeksiyonlardan izole edilmişlerdir (5). *S. aureus*'un çeşitli çalışmalarda; toplum kökenli (TK) pnömonilerin %8-68'inden, hastane kökenli (HK) pnömonilerin ise %18'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (11).

KNS'ler cildin normal florası içinde yer alan bakteriler olup, genellikle konakla selim ilişkiler içinde saprofit olarak bulunmaktadır (12). Ancak cilt travması, intravenöz kateter kullanılması gibi invaziv girişimlerde ve şant sistemleri, yapay kalp kapakçığı, eklem protezi bulunması durumunda bu yabancı cisimlerin yüzeyine yapışabilme, immün

Tablo 3. MRSA ve MRCNS suşlarının antimikrobiyal direnç sonuçları

Antibiyotik	MRSA Dirençli	MRCNS Dirençli	MSS Dirençli
	Sayı (n)	Sayı (n)	Sayı (n)
Vankomisin	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Teikoplanin	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Linezolid	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Amoksisilin/klavulanik asit	5/5 (%100)	4/5 (%80)	2/3 (%66,6)
Sefoksitin	6/9 (%66,6)	4/7 (%57,1)	0 (%0)
Gentamisin	3/5 (%60)	0 (%0)	0 (%0)
Norfloksasin	3/3 (%100)	- -	0 (%0)
Penisilin	13/13 (%100)	7/9 (%77,7)	10/12 (%83,3)
Levofloksasin	2/7 (%28,5)	2/5 (%40)	0 (%0)
Klindamisin	3/5 (%60)	0 (%0)	0 (%0)
Eritromisin	9/11 (%81,8)	7/8 (%87,5)	3/17 (%17,6)

sistemden kaçabilme veya bu sistemi kırabilme yeteneklerine bağlı olarak çoğalmakta ve enfeksiyon oluşturabilmektedirler (13). KNS'ler üzerinde yapılan duyarlılık çalışmalarında, *S. aureus* türlerinden daha yüksek metisilin direnci gösterdikleri belirlenmiştir. Nozokomiyal KNS izolatlarının %60'ı metisiline dirençli olarak tespit edilmiştir (14). KNS'lerin de yaklaşık %80-90'ı indüklenebilir beta laktamaz üretmektedir. Direnç mekanizmasında düşük afiniteli bir PBP-a rol oynamaktadır. Bir çalışmada, neonatal sepsisli hastaların kanından izole edilen KNS'lerde, multipl polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışılmış ve izole edilen 85 KNS'nin 73 (%86)'ünde mecA geni pozitif ve 12 (%14)'sinde mecA geni negatif bulunmuştur. mecA-negatif izolatların hiç birinde PBP-2a'ya rastlanmamış ve β -laktam antibiyotiklere direnç saptanmamıştır (14, 15).

Yapılan çalışmalarda, hastaneye başvurudan sonraki ilk 48-72 saat içerisinde gelişen MRSA enfeksiyonları toplum kökenli olarak tanımlanmaktadır. Toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonları, Kuzey Amerika ve Avrupa dahil olmak üzere hemen her coğrafi bölgede saptanmaya başlanmış ve bazı yerlerde %20'lere varan oranlar görülmüştür (16). Bizim çalışmamızda da MRSA suşlarının 17 (%77,3)'si ve MRCNS suşlarının da 6 (%66,7)'sı toplum kaynaklı olarak tespit edilmiştir. Özgüven ve ark. (17) ilköğretim ve lise öğrencileri üzerinde yaptıkları çalışmalarda, burun MRSA taşıyıcılığı saptanmamış ve MSS taşıyıcılık oranı ise %14,7 olarak bulunmuştur. Çıtak ve ark. (18) hastane kaynaklı stafilokok suşlarının %40'ını, toplum kaynaklı stafilokok suşlarının ise %31'ini MRSA olarak tespit etmişlerdir. Duman ve ark. (19) toplum kökenli suşların %12,5'ini, hastane kökenli suşların da %43'ünü metisiline dirençli olarak bulmuşlardır. Özel ve ark. (20) PBP2a lateks aglütinasyon yöntemi ile KNS'lerin %54,1'ini, *S. aureus*'ların %42,4'ünü metisiline dirençli bulmuşlardır. Opuş ve ark. (21) Konya'da yaptıkları bir çalışmada 85 dirençli suşun 35 (%41)'ini MRSA, 50 (%59)'sini KNS olarak tespit etmişlerdir. Stafilokoklarda görülen metisilin direnci, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de giderek artış göstermektedir.

Vural ve ark. (22). bir çalışmada oksasilin disk difüzyon, sefoksitin disk difüzyon, oksasilin agar tarama ve PBP2a lateks aglütinasyon testlerinin duyarlılıklarını %100 ve özgüllüklerini sırasıyla %100, %100, %100 ve %97 olarak bulmuşlardır.

ABD'de MRSA oranı 2006-2007 yıllarında %79 olarak bulunmuştur (23). European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) 2008 verilerine göre, MRSA oranları Kuzey Avrupa ülkelerinde %5'in altında, İngiltere, İspanya, İtalya, Türkiye ve Yunanistan'da %25'in üzerinde, Malta ve Portekiz'de ise %50'lerde seyretmektedir (24).Türkiye'deki çeşitli merkezlerde MRSA görülme oranı %57, %58,5, %62 ve %33 gibi değerlerde bulunmuştur (25-27). Bizim çalışmamızda MRSA oranı %30,1 ve MRCNS oranı %12,3 olarak belirlenmiştir.

Ekşi ve ark. (28) yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Güler ve ark. (29) gentamisine %84, klindamisine %63, eritromisine %77 oranında, vankomisin ve teikoplanine %0 direnç bulmuşlardır. Çıtak ve ark. (18) MRSA suşlarının gentamisine %77, siprofloksasin ve tetrasikline %74 ve eritromisine de %78 oranında direnç bildirmişlerdir. Ekşi ve ark. (28) ise gentamisine %76, rifampine %73 ve siprofloksasine %85,9 oranında direnç oranı saptamışlardır. Aynı araştırmacılar MSS suşlarının penisiline direnç oranını %91,1 bulurken en duyarlı oldukları antibiyotikleri meropenem, sefotaksim ve siprofloksasin olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda MSS'lerin penisilin direnci %83,3 iken, eritromisin direnci %17,6 bulunurken, MRCNS'lerde penisilin direnci %77,7, eritromisin direnci de %87,5 olarak bulunmuştur.

Gerek MRSA gerekse MRCNS'lerde vankomisin ve teikoplaninin yanı sıra kinolonların, linezolid, levofloksasin ve klindamisin de antibiyogram sonuçlarına göre hala kullanılabilir olması umut vericidir (30). Tigesiklin, ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıma giren yeni bir ajandır. Daptomisin, pulmoner sürfaktanlar tarafından inaktive edildiği için toplum kökenli pnömonilerde kullanılmamalıdır (31).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında klindamisin ve vankomisin kombinasyonu bir alternatif olarak ele alınmaktadır (32).

Metisilin direncinin saptanması amacıyla; disk difüzyon, E-test, sıvı mikrodilüsyon yöntemi, oksasilin içeren katı besiyerlerinin kullanıldığı tarama testleri ve mecA geni veya onun ürünü olan PBP2a'nın tesbit edilmesine dayalı çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. PCR ile mecA geni varlığının tespit edilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (20). CLSI önerileri doğrultusunda sefoksitin diski ile mecA aracılı oksasilin direncinin gösterilebileceği bildirilmiştir (33). Özel ve ark. (20) göre *S. aureus* için sefoksitin ve oksasilin disklerinin duyarlılığı birbirine eşit iken (%94,3), KNS'ler için oksasilin daha duyarlı bulunmuştur. Çalışmamızda sefoksitine direnç %66,6 saptanmıştır. Ayrıca CLSI önerilerine göre antibiyotik disklerinin dizilimi yapılırken eritromisin ve klindamisin diskleri yan yana konularak eritromisine bakan yüzünde düzleşme olması (D-zonu) indüklenabilir MLS tipi direnç açısından araştırılabilir (33).

Vural ve ark. (33) sefoksitin disk difüzyon yönteminin mecA dışı dirençleri atlama olasılığı göz önüne alınarak, laboratuvarlarda sefoksitin ve oksasilin disk difüzyon yöntemlerinden ikisinin de çalışılması MRSA direncini yakalamada daha faydalı olabileceğini düşünmektedirler.

Sonuç olarak çalışmamızda, yoğun bakım ünitelerinin yeni uygulamaya girmesi ve kliniklerden de hastane kökenli MRSA'ların yeterli düzeyde saptanamaması, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ve metisilin direncini belirlemede, geliştirilmiş farklı yöntemlerin kullanılmasına gerek olduğunu göstermektedir. Buna rağmen izole edilen MRSA ve MRCNS'lerin toplumda yüksek düzeyde bulunması ve çeşitli antibiyotiklere dirençli bulunmaları akılcı antibiyotik kullanımını tekrar gündeme getirmektedir. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre kararlaştırılacak ilaç tedavisinin direnç gelişimini önlemede önemli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca toplum kökenli MRSA izolatlarının varlığının kanıtlanabilmesi için SCCmec tipi ve PVL saptanması gibi ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Çetinkaya ŞY. Metisilin dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Hastane İnfek Derg, 2000; 4: 205-17.
2. Cengiz AT. Staphylococcus. Ustaçelebi Ş, Ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 339-47.
3. Eliopoulos G: Antimicrobial agents for treatments of serious infections caused by *S. aureus* and enterococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005; 24(12): 826-31.
4. Ünal S. MRSA problemi, ANKEM Derg, 2009; 23(EK 2): 1-12.
5. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 9th ed. St. Louis: Mosby, 1994: 321-32.
6. Ertek M, Yazgı H, Erol S, Aktaş AE. Klinik örneklerden soyutlanan stafilocok kökenlerinin moksifloksasin ve diğer kinolonlara in vitro duyarlılığının araştırılması. İnfek Derg, 2004; 18: 199-203.
7. Kollef MH ve Micek ST. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new community-acquired pathogen? Curr Op Infect Dis, 2006, 19(2): 161-8.
8. Van Leeuwen WB, van Pelt C, Luijendik A, Verbrugh HA, Goessens WH. Rapid detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates by the MRSA screen latex agglutination test, J Clin Microbiol, 1999; 37(9): 3029-30.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th Informational Supplement. Document M 100-S18, 2008. CLSI, Wayne, Pennsylvania.

10. Haley RW, Hightower AW, Khabbaz RF, Thornsberry C, Martone WJ, Alle JR: The emergence of methicillin resistant *S. aureus* infections in U.S.A. hospitals. *Ann Intern Med*, 1982; 97: 297-308.
11. Ryke CA, Lodise TP Jr, Rybak MJ, McKinnon PS. Epidemiology, treatment and outcomes of nosocomial bacteremic *S. aureus* pneumonia. *Chest*, 2005; 128(3): 1414-22.
12. Akpaka PE, Christian N, Bouda NC, Smikle MF. Epidemiology of coagulase-negative Staphylococci isolated from clinical blood specimens at the university hospital of the West Indies. *West Indian Med J*, 2006; 55 (3): 170-3.
13. Cunha RS, Sinzato YK, Silveira VA. Comparison of methods for the identification of coagulase-negative staphylococci. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2004; 99(8): 855-60.
14. Pal N, Ayyagari A. Species identification and methicillin resistance of coagulase negative staphylococci from clinical specimens. *Indian J Med Res*, 1989; 89: 300-5.
15. Fleer A, Hemels MAC, Paauw A, Krediet TG. Reduced expression of PBP-2A by neonatal mecA-positive coagulase-negative staphylococci (CoNS) blood isolates: B-lactams are useful first-line agents for the treatment of neonatal CoNS sepsis, restricting the use of vancomycin. *J Antimicrob Chemother*, 2012; 67(7): 1616-8.
16. Moellering RC Jr. Current treatment options for community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* infection. *Clin Infect Dis*, 2008; 46: 1032-7.
17. Özgüven A, Tünger Ö, Çetin ÇB, Dinç G. İlköğretim ve lise öğrencilerinde toplum kökenli metisiline dirençli *S. aureus* burun taşıyıcılığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 2008; 42: 661-7.
18. Çıtak S, Karaçocuk E. Hastane ve toplum kaynaklı metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. *C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004; 26(1): 13-7.
19. Duman Y, Tekerekoğlu MS, Otlu B. Toplum ve hastane kökenli *S. aureus* klinik izolatlarında Panton-Valentine Lökosidin varlığının ve klonal ilişkisinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 2013; 47(3): 389-400.
20. Özel G, Aslan V, Erdem GB, Çağatay M, Şencan İ, Mert A. Stafilokoklarda metisilin duyarlılığının belirlenmesinde oksasilin, sefoksitin, seftizoksim ve moksalaktam disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 2011; 45(2): 258-65.
21. Opuş A, Keşli R, Kurtoğlu MG, Güzelant A, Uysal EB. Metisiline dirençli stafilokok suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2012; 69(39): 121-6.
22. Vural A, Afşar İ, Kurultay N, Demirci M. *Staphylococcus aureus*'da metisilin direncinin saptanmasında disk difüzyon, oksasilin agar tarama, mikrodifüzyon ve PBP2a lateks aglutinasyon testlerinin karşılaştırılması *ANKEM Derg*, 2011; 25(3): 145-9.
23. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, Budge P, Arnold KE, Fosheim G et al. *S. aureus* community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med*, 2009; 53(3): 358-65.
24. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J et al. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA): Burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill*, 2010; 15(41): 19688.
25. Değerti K, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Kurutepe S. Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg*, 2000; 14: 87-90.
26. Sancak B, Günalp A. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisilin dirençli *S. aureus* izolatlarının mupirosin ve diğer antibiyotiklere olan duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul*, 2000; 34: 209-13.
27. Azap A, Ergin Timurkaynak F, Kuru İnci E, Arslan H. *S. aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması. *İnfek Derg*, 2003; 17: 289-91.
28. Ekşi F, Balcı İ, Gayyurhan ED, Çekem G, Klinik örneklerden soyutlanan *S. aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *İnfek Derg*, 2007; 21(1): 27-31.
29. Güler İ, Kılıç H, Atalay MA, Perçin D, Erçal BD. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Dicle Tıp Dergisi*, 2011; 38 (4): 466-470.
30. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg*, 2004; 188(6): 760-6.
31. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis*, 2005; 191: 2149-52.

32. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid ve vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *S. aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*, 2003; 124: 1789-97.

33. Vural A, Afşar İ, Kurultay N, Demirci M. *S. aureus*'da metisilin direncinin saptanmasında disk difüzyon, oksasilin agar tarama, mikrodilüsyon ve PBP2a lateks aglütinasyon testlerinin karşılaştırılması. *ANKEM Derg*, 2011; 25(3): 145-9.