

Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç paterni

Cem Çelik¹, Mustafa Zahir Bakıcı¹, Mustafa Gökhan Gözel², Aynur Engin², Havva Kaya¹

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji¹ ve Enfeksiyon Hastalıkları² Anabilim Dalları, Sivas

Amaç: *Staphylococcus aureus* kan dolaşımı enfeksiyonlarının önde gelen nedenlerinden birisidir. Bu çalışmada nozokomiyal kan akımı enfeksiyonlardan izole edilen *S. aureus* suşlarının kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2009–Haziran 2013 arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *S. aureus* suşları incelenmiştir. Suşların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre otomatize sistem (BD, Phoenix, USA) kullanılarak yapılmıştır. **Bulgular:** Çalışmamızda nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen 257 *S. aureus* suşu incelenmiştir. Çalışmamız süresi içerisinde metisilin direnci ortalama %8.9 olarak tespit edilmiştir. Bu süre içerisinde vankomisin, teikoplanin ve linezolid'e karşı dirençli suş saptanmamıştır. Metisilin dirençli olan 23 suşun yıllar içerisinde vankomisin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerlerinde yıllara göre anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarının, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarına oranla anlamlı düzeyde daha yüksek direnç oranlarına sahip olduğu görülmüştür. **Sonuç:** *Staphylococcus aureus* suşları ile yapılan direnç çalışmalarında farklı merkezlerden farklı oranlar bildirilmektedir. Bu nedenle ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimi ile ilgili olarak merkezler bilgilerini sürekli güncellenmeli ve paylaşmalıdır. Çalışmamız sonucunda ortaya koyduğumuz lokal verilerin, ilgili bakterilere bağlı nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları ile mücadelede kullanılarak başarılı ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasında ve bu mikroorganizmaların yayılımının önlenmesinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: *Staphylococcus aureus*, metisilin direnci, nozokomiyal enfeksiyon

Antimicrobial resistance pattern of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infections

Objective: *Staphylococcus aureus* is one of the major causes of bloodstream infections. This study aims to identify the resistance of *S. aureus* strains isolated from nosocomial bloodstream infections on the antibiotics used. **Material and method:** This study examines the *S. aureus* strains isolated from bloodstream infections at Application and Research Hospital, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University between January 2009 and June 2013. Strain identification and antimicrobial sensitivity tests were performed using automated system (BD, Phoenix, USA) based on the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **Results:** This study examines 257 *S. aureus* strains isolated from nosocomial bloodstream infections. Methicillin resistance was found to be at 8.9% during the study period. During this period, no strains were found to be resistant to vancomycin, teicoplanin and linezolid. No significant changes were found in the Vancomycin minimal inhibition concentration (MIC) values of 23 strains with Methicillin resistance by years. The study found that the Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains had significantly higher resistance than Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) strains. **Conclusion:** Varying rates have been reported by different clinical centers in resistance studies performed on *Staphylococcus aureus* strains. So, the clinical centers should update and share information with one another about resistance to drugs. We consider that the local data found in this study can be used in fighting with nosocomial bloodstream infections caused by such bacteria in order to create successful empirical treatment models and prevent the spread of these microorganisms.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, methicillin resistance, nosocomial infection

Yazışma Adresi:

Cem Çelik
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Sivas

E-posta: cemcelik58@gmail.com

Giriş

Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları, hastane- de takip ve tedavi edilen hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Nozokomiyal bakteriyemilerin sıklığı ve bu enfeksiyonlara neden olan bakterilerin antibiyotiklere direnç oranlarının ise giderek arttığı görülmektedir (1).

Kan dolaşımı enfeksiyonları ağır sepsis ve septik şok tablolarına neden olabilen ölümlü sonuçlanabilen önemli enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar odağın bilinmediği ya da katater ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları şeklinde primer ya da başka bir enfeksiyon odağından gelişen sekonder kan dolaşımı enfeksiyonları şeklinde gelişebilirler (2).

Staphylococcus aureus kan dolaşımı enfeksiyonlarının önde gelen nedenlerinden birisidir. *S.aureus*'un neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilen ciddi enfeksiyonlardır (3). Önemli komplikasyonları olan bu enfeksiyonun nasıl seyredeceği zamanında yapılacak olan antibiyotik terapisi ile yakından ilişkilidir (4). *S.aureus*'a bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında erken tanı ve uygun tedavi ile hayatı tehdit eden komplikasyonların azaldığı bildirilmektedir (5).

S. aureus'a bağlı gelişen ölümcül enfeksiyonlar, 1941 yılında penisilin G'nin klinikte kullanıma girmesinden sonra hızlı bir azalma göstermiştir. Ancak kısa bir süre sonra direnç sorunu ortaya çıkmış ve 20 yıl içinde *S. aureus* izolatlarının yaklaşık %80'i penisiline dirençli hale gelmiştir. Bu direnç sorunu, 1959 yılında metisilin klinikte kullanımının başlamasıyla aşılmış, ancak sadece iki yıl sonra ilk metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatı tanımlanmıştır (6). Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Glikopeptidlerin yanı sıra linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler de kullanılmaktadır. Ancak ne yazık ki stafilokoklarda antibiyotiklere karşı gelişen hızlı direnç gelişimi yeni geliştirilen ilaçlara karşı da ortaya çıkmıştır (7).

Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi *S.aureus* tedavisinde de uygun antibiyotiklerin kullanılması oldukça önemlidir. Seçilecek antibiyotikler duyarlılık çalışmalarına göre belirlenmelidir. Ampirik tedavi verilmesi gereken durumlarda ise özellikle varsa o bölgede yapılmış direnç dağılımı çalışmalarının dikkate alınması tedaviye önemli katkı sağlayacaktır. *S.aureus* tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimi ile ilgili bilgilerin güncellenmesi yönünden de sürekli yeni verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarında Ocak 2009–Haziran 2013 tarihleri arasında nozokomiyal kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen *S.aureus* suşlarının kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarının tespit edilerek bu konudaki literatüre ve başarılı

ampirik tedavi modelleri oluşturulmasına katkı sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda Ocak 2009–Haziran 2013 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *S.aureus* suşları incelenmiştir.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına, gönderilen kan kültürleri otomatize sistem ile (BACTEC 9120, BD Diagnostic Instrument Systems, USA) çalışılmış, 10 gün süreyle üreme sinyali vermeyenlere kontrol pasajı yapılmıştır. Üreme sinyali veren örnekler Columbia agar %5 sheep-blood (Salubris) besiyerine ekilerek 35,5-37 °C'de 24–48 saat inkübe edilmiştir. Columbia agar besiyerlerinde üreyen koloniler, üretici firma çalışma prosedürleri çerçevesinde Phoenix PMIC ID/ 70 panellerine (Mc Farland 0.5) alınarak, BD Phoenix 100 (BD Diagnostic Instrument Systems, USA) sistemi ile tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir.

Suşların antimikrobiyallere (metisilin, vankomisin, teikoplanin, eritromisin, rifampisin, gentamisin, tetrasiklin, klindamisin, linezolid) direnç ve duyarlılık durumları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalardan ilk izole edilen suş çalışmaya alınırken aynı hastaya ait mükerrer izolatlar çalışma dışı tutulmuştur.

Sonuçlar SPSS 14.0 programı (SPSS Inc., Chicago, ABD) ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. MSSA ve MRSA suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen 257 *S. aureus* suşu incelenmiştir. Çalışmamız süresi içerisinde metisilin direnci ortalama %8.9 olarak tespit edilmiştir. Bu süre içerisinde vankomisin, teikoplanin ve linezolide karşı dirençli suş saptanmaz iken; eritromisin, rifampisin, gentamisin tetrasiklin ve klindamisin için sırası ile %14.4, %3.9, %4.3, %7.4 ve %8.9 direnç oranları tespit edilmiştir. Tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı yıllar içerisinde elde edilen direnç oranları tablo 1'de verilmiştir.

Metisiline dirençli olan 23 suşun yıllar içerisinde vankomisin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerlerinde bir değişim olup olmadığı araştırılmış, yıllara göre vankomisin MİK değerlerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Vankomisin MİK değerleri ≤ 1 ve 2 mcg/ml olarak gruplandırılmıştır (Tablo 2).

Tablo 1: Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının yıllara göre antibiyotiklere direnç dağılımı [n(%)]

Antibiyotik	2009 (n=34)	2010 (n=65)	2011 (n=53)	2012 (n=73)	2013* (n=32)	Toplam (n=257)
Metisilin	2 (5.9)	6 (9.2)	3 (5.7)	8 (11.0)	4 (12.5)	23 (8.9)
Vankomisin	0	0	0	0	0	0
Teikoplanin	0	0	0	0	0	0
Eritromisin	5 (14.7)	7 (10.8)	4 (7.5)	14 (19.2)	7 (21.9)	37 (14.4)
Rifampisin	1 (2.9)	3 (4.6)	1 (1.9)	1 (1.4)	4 (12.5)	10 (3.9)
Gentamisin	0	2 (3.1)	2 (3.8)	3 (4.1)	4 (12.5)	11 (4.3)
Tetrasiklin	2 (5.9)	3 (4.6)	6 (11.3)	5 (6.8)	3 (9.4)	19 (7.4)
Klindamisin	3 (8.8)	5 (7.7)	2 (3.8)	7 (9.6)	6 (18.8)	23 (8.9)
Linezolid	0	0	0	0	0	0

* 2013 yılının ilk altı ayı

Antibiyotiklere karşı oluşan direnç, suşların metisiline olan direnç ve duyarlılığına göre de incelenmiş, MRSA suşlarının, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarına oranla eritromisin, rifampisin, gentamisin, tetrasiklin ve klindamisine anlamlı düzeyde daha yüksek direnç oranlarına sahip olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tartışma

Çoklu antibiyotik direnci gösteren mikroorganizmaların giderek yayılması sonucunda bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar yaşanmakta ve bu da yeni an-

tibiyotiklere duyulan ihtiyacı artırmaktadır. Dirençli bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlar hastanede yatış süresini uzatmakta, sağlık hizmetleri giderlerini artırmakta ve en önemlisi gerek morbidite gerekse morbiditede ciddi artışa yol açmaktadır. *S. aureus*, tüm dünyada toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan en önemli etkenlerden biridir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere MRSA enfeksiyonları giderek artan oranlarda rapor edilmektedir (7).

Günümüzde metisiline direnci tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde oran %1'in altında iken, Güney Avrupa ülkelerinde, Amerika'da ve bazı Asya ülkelerinde bu oran %50'lere ulaşmıştır (7). *S. aureus* suşlarında çalışmamız süresi içerisindeki dört buçuk yılda metisiline ortalama %8.9 direnç tespit edilmiştir. 2009 yılı içerisinde %5.9 olarak görülen metisilin direnci 2013 yılının ilk altı ayı için %12.5 olarak tespit edilmiştir. Her ne kadar 2013 yılının ilk altı ayı içerisinde MRSA oranı yükselmişse de, bu sonuçlar yine de bildirilen diğer sonuçlara oranla daha düşük görünmektedir. Zhanel ve ark.(8) çok merkezli yaptıkları bir çalışmada MRSA oranını %23 olarak bildirmişlerdir. Joshi ve ark.(9) yine çok merkezli çalışmalarında MRSA oranını kan örneklerinde %40 civarında bildirmişlerdir. Landrum ve ark.(10) altı yıllık çalışmalarında kan örnekleri için %4.5, yara ve apse örnekleri için %34.6 MRSA oranı bildirmişlerdir. Gerber ve ark. (11) çocuk kliniğinden %50 MRSA oranı bildirmişlerdir.

Yurdumuzda yapılan çalışmalarda, Dünder ve ark.(12) otomatize sistemle yaptıkları üç yıllık çalışmada metisilin direncini 2005, 2006 ve 2007 yılları için sırası ile %34, %14 ve %21 olarak bildirmişlerdir. Bu oranlar bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz MRSA oranlarından yüksek görünmektedir. Güngör ve ark.(13) otomatize sistemle yaptıkları duyarlılık çalışmasında kan kültürlerinden izole ettikleri *S. aureus* suşlarında sefoksitin diski ile %32 MRSA oranı bildirmişlerdir. Bu oran da çalışmamız sonuçlarından

Tablo 2: MRSA suşlarda vankomisin MİK değerlerinin yıllar içerisinde dağılımı (%)

MİK grupları	2009-2011 n=11	2012-2013* n=12
2012-2013* n=12	8 (72.7)	12 (100)
2 mcg/ml	3 (27.3)	0 (0)

MİK: Minimal inhibisyon konsantrasyonu

* 2013 yılının ilk altı ayı.

Tablo 3: 2009–2013* yılları arasındaki Metisilin duyarlı ve dirençli suşların antibiyotiklere direnç oranları [n(%)]

Antibiyotik	MSSA (n=234)	MRSA (n=23)	p
Vankomisin	0	0	Değerlendirilmedi
Teikoplanin	0	0	Değerlendirilmedi
Eritromisin	24 (10.3)	13 (56.5)	0.001
Rifampisin	1 (0.4)	9 (39.1)	0.001
Gentamisin	2 (0.9)	9 (39.1)	0.001
Tetrasiklin	9 (3.8)	10 (43.5)	0.001
Klindamisin	11 (4.7)	12 (52.2)	0.001
Linezolid	0	0	Değerlendirilmedi

* 2013 yılının ilk altı ayı.

MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

yüksektir. Yurdumuzda yapılan farklı çalışmalarda bizim çalışma sonuçlarımıza göre daha yüksek MRSA oranları bildirilmiştir. Ancak farklı çalışma yöntemi kullanılan bu çalışmalardan alınan sonuçlar yöntem değişikliğinden bir miktar etkilenmiş olabilir. Ancak yine de sonuçların farklılığının dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz (14-18). Yapılan son çalışmalarda enfeksiyon kontrol programlarının iyi bir şekilde uygulanması sonucunda yıllar içerisinde MRSA bakteriyemi olgularının sayısında azalmalar yaşanabileceği bildirilmektedir (19). Bizim çalışmamızda aldığımız ortalama %8.9 MRSA oranı gerek yurt dışından gerekse yurt içinden yapılan bir çok çalışmadan daha düşük görülmektedir. Her ne kadar son dönem içerisinde dünyanın değişik ülkelerinde özellikle Avrupa kıtasında, MRSA oranlarında bir azalma olmuş ise de (20). Hastanemizde elde ettiğimiz MRSA oranının bu oranlardan daha düşük olduğu görülmektedir. Hastanemizde tespit edilen 2013 yılının ilk altı ayı için %12.5 MRSA oranı, diğer merkezlerden bildirilen oranların altında görünse de, bu oran 2009 yılı için tespit edilen %5.9 oranından daha yüksektir. Çalışma süremiz boyunca testler otomatize sistemle aynı yöntemle çalışılmıştır. Dolayısıyla bu farklılığın çalışma yöntemlerinden kaynaklanmadığını düşünüyoruz. Kan kültürlerinden izole edilen MRSA suşları büyük sayılarda olmadığından bu durum çalışma oranlarını etkilemiş olabilir. Ancak sonuç olarak MRSA oranında özellikle son yıl içerisinde bir artış görülmektedir. Bu nedenle enfeksiyon kontrol önlemlerinin doğru ve zamanında uygulanması, antibiyotik kullanım politikaları ve izolasyon önlemleri gibi konuların daha da büyük bir dikkatle takip edilmesinin gerektiğini düşünmekteyiz. Bu noktada tüm sağlık merkezlerinde, özellikle MRSA oranları yüksek merkezlerde enfeksiyon kontrol program uygulamalarının tekrar gözden geçirilmesinin oldukça önem taşıdığını düşünüyoruz.

Çoklu ilaç direnci gösteren bir patojen olması nedeni ile MRSA klinik olarak büyük önem taşımaktadır (7). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda izole edilen MRSA suşlarının, direnç görülen antibiyotiklerin tamamında MSSA suşlarına göre önemli oranda daha yüksek direnç oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Yurt dışı (8,9). ve yurtiçinde (13,15,21-23). yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bu veriyi desteklemektedir.

Çalışmamızda incelediğimiz S.aureus suşlarının hiç birisinde vankomisin, teikoplanin ve linezolid karşı direnç saptanmamıştır. Yapılan birçok çalışmada (9,13,15-18,21,24-26). bu antibiyotiklere karşı direnç bildirilmemiş olmasına karşın, son yıllarda bazı çalışmalarda özellikle vankomisin için orta veya yüksek düzeyde direnç oranları bildirilmektedir (8,27,28).

Vankomisinin MRSA enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanımının pek çok ülkede vankomisin duyarlı suşlarda MİK artışına neden olduğu belirtilmektedir. Japonya'da ilk

olarak 1997 yılında bildirilen vankomisine orta düzeyde direnç gösteren stafilokok suşundan sonra, glikopeptidlere dirençli stafilokok suşları önemli bir endişe kaynağı haline gelmiştir (29). Vankomisin için MİK değeri 4-8 µg/ml olan suşlar orta düzeyde; MİK ≥16 µg/ml olan suşlar ise yüksek düzeyde vankomisin direnci olarak kabul edilmektedir (30).

Çalışmamızda vankomisin MİK değerleri ≤1 ve 2 mcg/ml olarak gruplandırılmış ve yıllar içerisinde metisilin dirençli olan 23 suşun vankomisin MİK değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür. Metisilin dirençli örneklem büyüklüğü oldukça küçük olmasına rağmen, vankomisin MİK oranlarında herhangi bir yükselme görülmemesinin, hastanemizde gerçekleşen düşük MRSA enfeksiyonu oranı ve enfeksiyon kontrol programlarının uygulanması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Cesus ve ark. (29) Ülkemizde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada orta veya yüksek düzeyde vankomisin direnci saptamadıklarını bildirmişlerdir. Ancak ülkemizden vankomisin duyarlılığının azaldığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (31,32).

Bütün antibiyotiklerin kullanımı sırasında olduğu gibi özellikle direnç gelişiminden endişe edilmekte olan bu antibiyotiklerin kullanımı sırasında da akılcı antibiyotik kullanımı yönetiminin aktif bir şekilde sağlanması, sürekli direnç sürveyansı yapıp verilerin ilgili kişilerle düzenli olarak paylaşılması, direnç verilerini dikkate alan antibiyotik kullanım rehberlerinin hazırlanması ve zamanla güncelleştirilmesi gibi önlemlerin direnç gelişimini yavaşlatabileceğini düşünmekteyiz.

S.aureus suşları ile yapılan direnç çalışmalarında farklı merkezlerden farklı oranlar bildirilmektedir. Bu nedenle ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimi ile ilgili olarak merkezler bilgilerini sürekli güncellemeli ve paylaşmalıdırlar. Çalışmamız sonucunda ortaya koyduğumuz lokal verilerin, ilgili bakterilere bağlı nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları ile mücadelede kullanılarak başarılı ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasında ve bu mikroorganizmaların yayılımının önlenmesinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. Clin Microbiol Infect 2013;19:852-8.
2. Akalin H. Sepsis: Tanımlar, tanı, etyoloji ve epidemiyolojide yeni gelişmeler. Klimik Derg 2007;20:7-8.
3. Corey GR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment Clin Infect Dis 2009;48:254-59.
4. Marwick CA, Ziglam HM, Nathwani D. Your patient has a blood culture positive for *Staphylococcus aureus* - what do you do? J R

- Coll Physicians Edinb 2006;36:350-5.
5. Banada PP, Chakravorty S, Shah D, et al. Highly sensitive detection of *Staphylococcus aureus* directly from patient blood. PLoS One 2012;7:e31126.
 6. Sancak B. *Staphylococcus aureus*'ta metisilin ve vankomisin direnci. Hacettepe Tıp Derg 2007;38:127-34.
 7. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bul 2011;45:565-76.
 8. Zhanel GG, Adam HJ, Baxter MR, et al. Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. J Antimicrob Chemother 2013;68 Suppl 1:i7-22.
 9. Joshi S, Ray P, Manchanda V, Bajaj J, Chitnis DS, Gautam V, et al. Indian network for surveillance of antimicrobial resistance (INSAR) group, India. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in India: Prevalence& susceptibility pattern. Indian J Med Res 2013;137:363-69.
 10. Landrum ML, Neumann C, Cook C, Chukwuma U, Ellis MW, Hospental DR, et al. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* blood and skin and soft tissue infections in the US military healthsystem, 2005-2010. JAMA 2012;308:50-9.
 11. Gerber JS, Coffin SE, Smathers SA, Zaoutis TE. Trends in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children's hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2009;49:65-71.
 12. Dündar D, Sönmez Tamer G. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları: üç yıllık değerler-dirme. ANKEM Derg 2009;23:8-12.
 13. Güngör S, Uzun BK, Yurtsever SG, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg 2012;26:171-5.
 14. Çetinkol Y, Çakır FÖ, Enginyurt Ö. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direncin yıllara göre değişimi ANKEM Derg 2013;27:38-42
 15. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2011;25:84-8.
 16. Duman Y, Kuzucu C, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Derg 2011;33:189-96.
 17. Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008;38:117-21.
 18. Baysallar M, Güçlü AÜ, Şenses Z, ve ark. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. Gülhane Tıp Derg 2007;49:168-72.
 19. Kızırlanslanoğlu MC, Sancak B, Yağcı S, Haşçelik G, Ünal S. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* bakteriyemisinin incelenmesi ve vankomisin MİK değerlerine göre prognozun karşılaştırılması: Son on yıllık deneyim. Mikrobiyol Bul 2013;4:199-210.
 20. de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, et al. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Clin Microbiol Infect 2013;19:860-8.
 21. Aslan S, Citak EC, Yis R, et al. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern of bloodstream infections in children with febrile neutropenia: experience of single center in southeast of Turkey. Indian J Microbiol 2012;52:203-8.
 22. Arıdoğan A, Atasever L, Bal Ç. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere dirençleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34:20-3.
 23. Kışioğlu S, Karataş A, Aygün G, Midilli K, Atlas K. *Staphylococcus aureus* kökenlerinde makrolid-linkozamid-streptogramin direnci. Klimik Derg 2003;16(özel sayı 1):351.
 24. Wang JT, Wu HS, Weng CM, et al. Prognosis of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection treated with teicoplanin: a retrospective cohort study investigating effect of teicoplanin minimum inhibitory concentrations. BMC Infect Dis 2013;13:182.
 25. Wang Z, Cao B, Liu YM, et al. Investigation of the prevalence of patients co-colonized or infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci in China: a hospital-based study. Chin Med J (Engl) 2009;122:1283-8.
 26. Wang JT, Wang JL, Fang CT, et al. Risk factors for mortality of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infection: with investigation of the potential role of community-associated MRSA strains. J Infect 2010;61:449-57.
 27. Chen H, Liu Y, Zhao C, et al. Comparative proteomics-based identification of genes associated with glycopeptide resistance in clinically derived heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains. PLoS One 2013;8:e66880.
 28. Aligholi M, Emaneini M, Jabalameli F, et al. Emergence of high-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Imam Khomeini Hospital in Tehran. Med Princ Pract 2008;17:432-4.
 29. Cesur S, Irmak H, Simsek H, et al. [Evaluation of antibiotic susceptibilities and VISA-VRSA rates among MRSA strains isolated from hospitalized patients in intensive care units of hospitals in seven provinces of Turkey]. Mikrobiyol Bul 2012;46:352-8.
 30. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth Information Supplement, 2009. M100-S19. CLSI, Wayne, PA.
 31. Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. J Antimicrob Chemother 2005;56:519-23.
 32. Nakipoglu Y, Derbentli S, Çagatay AA, et al. Investigation of *Staphylococcus* strains with heterogeneous resistance to glycopeptides in a Turkish university hospital. BMC Infect Dis 2005;5:31.