

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOKLARIN TIPLENDİRİLMESİ VE METİSİLİN DİRENCİ

Identification of Coagulase Negative Staphylococci Isolated from Blood Cultures and Determination of their Methicillin Resistance

Nimet YİĞİT¹, Ayşe Esin AKTAŞ², Funda DOĞRUMAN-AL³, Ahmet AYYILDIZ²

¹Atatürk Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri MYO.,
Tıbbi Laboratuvar Bölümü,
ERZURUM

²Atatürk Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji Abd.,
ERZURUM

³Gazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Abd.,
ANKARA

İletişim:
Nimet YİĞİT
Atatürk Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksek Okulu,
Tıbbi Laboratuvar Bölümü,
Aziziye Araştırma
Hastanesi Binası
Yenişehir / ERZURUM
Gsm : 0533 467 87 17
Faks : 0442 315 60 44
e-posta: nimyigit@hotmail.com

ÖZET

Amaç: Koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık izole edilen bakteri gruplarından biridir. Tıpta uygulanan invaziv teknikler ve prostetik cihaz kullanımının artmasından dolayı bu bakterilerin hastane kaynaklı bakteriyemilerde önemi artmaktadır. Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen toplam 50 KNS suşunun tür düzeyinde tanımlanması ve metisilin direncinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzole edilen suşların tür tayini API STAPH tiplendirme sistemi, metisilin direnci disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: KNS suşları API STAPH tiplendirme sistemi ile 10 tür olarak sınıflandırılmıştır. *Staphylococcus epidermidis* (%36), *S. choromogenes* (*S. hyicus* subs. *chromogenes*) (%12) ve *S. haemolyticus* (%10)'un en sık bulunan türler olduğu belirlenmiştir, beş izolatın ise tiplendirilmesi yapılamamıştır. Suşların 20 (%40)'inde metisiline direnç saptanmıştır.

Sonuç: Koagülaz negatif stafilocoklar kan kültürlerinden sıklıkla izole edilmekte ve metisilin dirençleri artmaktadır. Klinik önemi olan KNS'lerin tiplendirilmesi ve metisilin dirençlerinin belirlenmesi özellikle hastane kaynaklı bakteriyemiler açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Koagülaz negatif stafilocok, tiplendirme, metisilin direnci

ABSTRACT

Objective: As a group, the coagulase-negative staphylococci (CNS) are among the most frequently isolated bacteria in the clinical microbiology laboratories. They are becoming increasingly important as causative agents of hospital-acquired bacteraemia, with the increasing use of prosthetic devices and other invasive technologies in medical institutions. In this study, the aim was to identify the species level of 50 strains of CNS from isolated blood cultures and to determine their susceptibility against methicillin.

Method: The strains were identified using by API STAPH identification system. The 50 CNS strains were evaluated for susceptibility against methicillin by disk diffusion method.

Results: The CNS strains were classified into ten species by the API STAPH system. *Staphylococcus epidermidis* (36%), *S.choromogenes* (*S.hyicus* subs.*chromogenes*) (12%) and *S.haemolyticus* (10%) were the most frequent species and five of isolates were not identified. The rate of resistance to methicillin were 20 (40%) in these strains.

Conclusion: Coagulase-negative staphylococci (CNS) are common isolates from blood cultures, and an increasing proportion is now methicillin resistant. The need for species identification of clinically significant CNS and the methicillin resistance must be emphasized.

Key Words: Coagulase negative staphylococci (CNS), identification, methicillin resistance

GİRİŞ

Günümüze kadar 40 stafilokok türü tanımlanmıştır. Önceleri stafilokok cinsi içinde sadece *Staphylococcus aureus* patojen olarak tanımlanmakta, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ise nadir patojen ve daha çok fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak bilinmekteydi. KNS'ler cildin normal florası içinde yer alan bakteriler olup, genellikle konakla selim ilişkiler içinde saprofit olarak bulunmaktadır (1). 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 sistemden kaçabilme veya bu sistemi kırabilme yeteneklerine bağlı olarak çoğalmakta ve konağı zarara uğratabilecek ürünleri oluşturarak enfeksiyon meydana getirmektedirler (2, 3).

Günümüzde KNS'ler hastane kaynaklı bakteriyemilerin başlıca nedenidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KNS'lerin hastanelerde en sık görülen beş enfeksiyon etkeninden biri olduğu belirlenmiş ve özellikle kan kültürlerinden *Escherichia coli* ve *S. aureus*'tan sonra sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır (2-4). Özellikle hastane ortamlarında yoğun antibiyotik kullanımının bir sonucu olarak metisiline dirençli KNS'ler enfeksiyon etkeni olarak izole edilmektedir. KNS'lere bağlı enfeksiyonlardaki beklenmeyen artış ve antibiyotiklere gösterdikleri direnç bu bakterilerin tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ile ilgili çalışmaların da artmasına neden olmuştur (4, 5).

Önemli insan patojenleri haline gelen KNS'lerin tiplendirilmesi ve antimikrobiklere olan duyarlılıklarının belirlenmesi, enfeksiyonların tedavisinde de klinik açıdan oldukça önem taşımaktadır. KNS'lerin tiplendirilme yöntemleri arasında biyotiplendirme, serotiplendirme, antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, faj tiplendirilmesi, DNA hibridizasyon çalışmaları sayılabilir. Son zamanlarda stafilokok türlerinin ayrımında kullanılmak üzere geliştirilmiş, biyokimyasal testlere ve yağ asiti analizlerine dayalı

ticari sistemler kullanıma sunulmuştur. API STAPH Ident System, mikrobiyal identifikasyon sistem (MIS) ve Micro Scan gibi ticari otomasyon sistemleri hızlı tanı amacıyla kullanılmaktadır ve bu sistemler koagülaz negatif stafilokokların tür düzeyinde tanısını olanaklı kılmaktadır (6-9).

Bu çalışmada, laboratuvarımızda kan kültürlerinden izole edilen KNS'lerin tiplendirilmesi ve metisilin dirençlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na değişik kliniklerden gönderilen ve BACTEC (Becton-Dickinson 9240) otomotize kan kültür sisteminde inkübasyona bırakılarak, pozitif sinyal alınan kültür şişelerinden %5 koyun kanlı agar ve EMB (Eozin Metilen Blue) agar besiyerlerine ekim yapılmıştır. Ekim yapılan besiyerleri 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirilmiştir. Koloni yapısı, boyanma özellikleri ve mikroskopik görünümü stafilokoklar ile uyumlu olan plaklar ayrılarak katalaz testi ile streptokoklardan, basitrasin deneyi ile mikrokoklardan ayrımı yapıldı. Stafilokok olarak belirlenen suşlara tüp koagülaz testi uygulanarak koagülaz pozitif ve negatif olanlar saptanmıştır. Koagülaz negatif olarak belirlenen 50 stafilokok suşunun, API STAPH (bioMérieux, France) tiplendirme sistemi kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda tür düzeyinde tanımlanmaları yapılmıştır.

Tanımlanan suşların metisilin direnci disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Bu işlem için 50 KNS suşundan Mcfarland 0,5 bulanıklığına denk gelen süspansiyonlar hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlar Mueller-Hinton agar besiyerlerine yayılarak ve üzerlerine metisilin diskleri (5mg Oxoid) yerleştirilerek 35°C'de 18-24 saatlik inkübasyon sonrasında zon çapları ölçülerek sonuçlar değerlendirilmiştir. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) standartlarına göre zon çapı >14 mm olanlar metisiline duyarlı, zon çapı 10-13 mm olanlar orta duyarlı, zon

çapı <9 mm olanlar dirençli olarak değerlendirilmiştir (10).

BULGULAR

Çalışmamızda, 50 KNS suşu izole edilmiş bunların 18'i *S. epidermidis*, altısı *S. hyicus subs. chromogenes*, beşi *S. haemolyticus*, dördü *S. cohnii*, üçü *S. lentus*, üçü *S. hominis*, ikisi *S. saprophyticus*, ikisi *S. xylosum*, biri *S. capitis* ve biri *S. lugdunensis* olarak tiplendirilirken beşi tanımlanamamıştır. İzole edilen 50 KNS suşunun tür dağılımı ve yüzdeleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Bu çalışmada, en yüksek metisilin direnci *S. lentus* ve *S. saprophyticus* suşlarında, en düşük metisilin direnci ise *S. hyicus subs. chromogenes* suşlarında bulunmuştur. İdentifiye edilen 50 suşun 20 (%40)'si metisiline dirençli olup, dirençli suşların türlere göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. İdentifiye edilen 50 KNS suşunun türlere göre dağılımı

KNS türleri	sayı	yüzde
<i>S. epidermidis</i>	18	36.0
<i>S. hyicus subs. chromogenes</i>	6	12.0
<i>S. haemolyticus</i>	5	10.0
<i>S. cohnii</i>	4	8.0
<i>S. lentus</i>	3	6.0
<i>S. hominis</i>	3	6.0
<i>S. saprophyticus</i>	2	4.0
<i>S. xylosum</i>	2	4.0
<i>S. capitis</i>	1	2.0
<i>S. lugdunensis</i>	1	2.0
Tanımlanamayan	5	10.0
Toplam	50	100.0

TARTIŞMA

Damar içi kateter enfeksiyonları, bakteriyemiler, cerrahi bölge enfeksiyonları, prostetik kapak endokarditleri, vasküler greft enfeksiyonları, prostetik

Tablo 2. 50 KNS suşunun metisilin direnç oranları

KNS suşları	Metisilin direnci	
	Sayı	Yüzde*
<i>S. epidermidis</i> (n:18)	9	50.0
<i>S. hyicus subs. chromogenes</i> (n:6)	1	16.6
<i>S. haemolyticus</i> (n:5)	2	40.0
<i>S. cohnii</i> (n:4)	1	25.0
<i>S. lentus</i> (n:3)	3	100.0
<i>S. hominis</i> (n:3)	1	33.3
<i>S. saprophyticus</i> (n:2)	2	100.0
<i>S. xylosum</i> (n:2)	0	0
<i>S. capitis</i> (n:1)	0	0
<i>S. lugdunensis</i> (n:1)	0	0
Tanımlanamayan (n:5)	1	20.0
Toplam (n:50)	20	40.0

*Yüzdeler satır yüzdesidir

eklem enfeksiyonları, kronik ambulator periton diyalizi ile ilişkili enfeksiyonlar, düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki yenidoğan enfeksiyonları, nötrojenik hastalarda enfeksiyonlar, KNS'lerin etken olarak sık görüldüğü enfeksiyonları oluşturmaktadır (1-3). KNS'lerin florada yaygın dağılımı ve bunların göreceli olarak yoğun oluşu klinik yorumlamayı güçleştirmektedir. KNS ile oluşan enfeksiyonların klinik tablosunun iyi bilinmesi gerekliliğinin yanı sıra klinik örnekten izole edilen KNS'lerin tür veya tiplerinin belirlenmesinin bu tür enfeksiyonlarda önem taşıdığı belirtilmektedir (4, 5).

KNS'ler içinde en sık izole edilen enfeksiyon etkeni *S. epidermidis* olup, hastane kaynaklı KNS bakteriyemilerin %74-92'sinden sorumludur. *S. epidermidis* enfeksiyonları, hastanın florasından ya da hastane personelinin taşınması ile cerrahi bölgenin kontaminasyonu sonucu ortaya çıkmanın yanı sıra ortopedik aygıt, intravenöz kateter, prostetik kalp kapakçığı, santal sinir sistemi şanti, periton diyaliz kateteri gibi girişimler ile gelişebilmektedir (2, 11, 12).

Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda, klinik örneklerden *S. epidermidis* izole edilme oranı %36-44 arasında bildirilmiştir (1-7, 11-17). Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen 50 KNS suşunun

18 (%36)'i *S. epidermidis* olarak tanımlanmış olup ilk sırada yer almaktadır.

Tiplendirme yöntemlerinin rutinde uygulanabilir hale gelmesi ile birlikte *S. epidermidis* dışındaki KNS'lerin tanımlanması ve bu suşların enfeksiyon etkeni olarak saptanma sıklığındaki artış dikkat çekmektedir. Bunlar arasında *S. intermedius*, *S. hyicus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. saccharolyticus*, *S. cohnii* ve *S. simulans* sayılabilmektedir (1-7). KNS'ler içinde *S. haemolyticus*'un %2,1-24 arasında değişen oranlarda izole edildiği ve enfeksiyon etkeni olarak bazı çalışmalarda ikinci sıklıkla saptandığı belirtilmiştir (1-7, 11-17). Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen 50 KNS suşunun 5 (%10)'i *S. haemolyticus* olarak tanımlanmış olup üçüncü sıklıkta izole edilmiştir.

S. saprophyticus önemli bir üropatojen olup ayrıca yara enfeksiyonu ve sepsis olgularından da izole edilmektedir. Değişik çalışmalarda kültürlerden *S. saprophyticus* izole edilme sıklığı %0,7-42,3 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1-7, 11-17). Çalışmamızda *S. saprophyticus* %4 oranında izole edilmiştir.

S. lugdunensis ilk kez 1988 yılında tanımlanan koagülaz negatif stafilocok olup önemli bir fırsatçı patojendir. *S. lugdunensis* enfeksiyon etkeni olarak izole edilme oranının %1,1-7,1 arasında değiştiği belirtilmektedir. *S. cohnii* ise daha az sıklıkta izole edilen diğer bir KNS türü olup enfeksiyon etkeni olarak izolasyon oranları %0,2-2,5 arasında değişmektedir (1-7, 11-17). Bu çalışmada 50 KNS suşunun biri (%2) *S. lugdunensis*, dördü ise (%8) *S. cohnii* olarak tiplendirilmiştir.

S. chromogenes (*S. hyicus* subs. *chromogenes*)'in sıkça rastlanmayan nadir insan patojeni olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda bu türün %12 gibi yüksek bir oranda izole edilmesi dikkat çekicidir. *S. capitis*, *S. lentus*, *S. hominis*, *S. xylosus* ise daha az sıklıkta izole edilen KNS türleri içinde yer almaktadır.

KNS'ler üzerinde yapılan duyarlılık çalışmalarında, *S. aureus* türlerinden daha yüksek metisilin di-

renci gösterdikleri belirlenmiştir. Nozokomiyal KNS izolatlarının %60'ı metisiline dirençli olarak tespit edilmiştir (5, 18).

S. aureus gibi, insanlardan izole edilen KNS'lerin de yaklaşık %80-90'ı indüklenebilir beta laktamaz üretmektedir. Direnç mekanizmasında düşük afiniteli bir penisilin bağlayan protein (PBP-a) rol oynamaktadır. Bu proteini kodlayan mecA geni bu fenotipin bütün stafilocok izolatlarında ortaktır. Metisiline dirençli *S. epidermidis* türlerinin büyük bir çoğunluğu eritromisin, klindamisin ve gentamisine de direnç kazanmış durumdadır. *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus* türlerinde glikopeptitlerin ve teikoplaninin MIC değerlerinde yükselme olduğu gözlenmektedir. Bu durum KNS'lerde çoklu ilaç direnç potansiyeli olduğunu göstermektedir (5, 18).

Ülkemizde KNS'de metisilin direncinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, Gün ve ark. (13) *S. epidermidis*'de %22,3, *S. saprophyticus*'da %20, *S. hominis*'de %10 oranında metisilin direnci belirlerken; *S. haemolyticus*, *S. capitis* ve *S. cohnii*'de metisilin direnci belirleyemediklerini bildirmişlerdir. Diler ve ark. (19) *S. epidermidis*'de %24, *S. saprophyticus*'da %20, *S. haemolyticus*'da %29, *S. hominis*'de %26, *S. cohnii*'de %37, *S. xylosus*'da %40, *S. lugdunensis*'de %34, *S. capitis*'de %28 ile tiplendirilemeyen KNS'lerde %33 oranında metisilin direnci belirlemişlerdir. Kocabeyoğlu ve ark. (20) *S. epidermidis*'de %32,6, *S. saprophyticus*'da %6,8 ve *S. haemolyticus*'da %11,1 oranında metisilin direnci saptamışlardır. Çavuşoğlu ve ark. (21) KNS'larda metisilin direncini %14 olarak, Diler ve ark. (19) *S. epidermidis*'te metisilin direncini %43,2, *S. saprophyticus*'da %40 oranında tespit etmişlerdir. Öğünç ve ark. (22) ise 124 KNS türünün %43,5'inde metisilin direnci belirlemişlerdir.

Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilerek tiplendirilen 50 KNS türünün 20 (%40)'ünde metisilin direnci saptanmıştır. Direncin tiplere göre dağılımı *S. epidermidis*'de %50, *S. haemolyticus*'da %40, *S. cohnii*'de %25, *S. lentus*'da %100, *S. hominis*'de %33,3, *S.*

chromogenes'de %16,6 ve tiplendirilemeyen KNS'lerde %20 oranlarında saptanmıştır. Çalışmamızda da, diğer çalışmalarla uyumlu olarak yüksek oranlarda metisilin direnci olduğu belirlenmiştir.

Koagülaz negatif stafilocokların patojenik rollerini açıklamak güçtür. KNS'lerin isimlendirilmesi patojenik rollerini anlamayı sağlamakta ve epidemiyolojik çalışmalara yardımcı olmaktadır. Bu suşların antibiyotik duyarlılık paternleri birbirinden farklı ve direnç geliştirme potansiyelleri de oldukça yüksektir. Bu nedenle KNS türlerinin tanımlanması ve direnç durumunun belirlenmesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akpaka PE, Christian N, Bodoiak NC, Smikle MF. Epidemiology of coagulase-negative Staphylococci isolated from clinical blood specimens at the university hospital of the West Indies. *West Indian Medical Journal* 2006; 55 (3):170-73.
2. Cunha RS, Sinzato YK, Silveira VA. Comparison of methods for the identification of coagulase-negative staphylococci. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz* 2004; 99(8): 855-60.
3. Shittu A, Lin J, Morrison D, Kolawole D. Identification and molecular characterization of mannitol salt positive, coagulase-negative staphylococci from nasal samples of medical personnel and students. *J Med Microbiol* 2006; 55: 317-24.
4. Minto Mce, Barelli C, Martinez R, Darini C. Identification and medical importance of coagulase-negative staphylococci species. *Sao Paulo Med J* 1999; 117(4):175-78.
5. Pal N, Ayyagari A. Species identification and methicillin resistance of coagulase negative staphylococci from clinical specimens. *Indian J Med Res* 1989; 89: 300-5.
6. Bayraktar B, Yıldız D, Bulut E, Öcalmaz Ş, Seber E. *Staphylococcus aureus*'un identifikasyonunda kullanılan üç metodun değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2004;34: 211-14.
7. Kireççi E, Aktaş AE. Stafilocok suşlarının gaz kromotografi metoduyla tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2004;34: 215-19.
8. Perry JD, Rennison C, Butterworth LA, Hopley ALJ, Gould FK. Evaluation of *S. aureus* ID a new chromogenic agar medium for detection of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5695-98.
9. Renenberg J, Rieneck JK, Gutschik E. Evaluation of Staph ID 32 system and Staph-Zym system for identification of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1150-53.
10. Clinical And Laboratory Institute (Çeviri Editör Gür D.): Antibiyotik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları; Onbeşinci Bilgi Eki, M100-S15; CLSI: Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2005.
11. Vuong C, Otto M. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microb Infect* 2002;4:481-89.
12. Bannerman TL, Kleeman KT, Kloos WE. Evaluation of the vitek system gram-positive identification card for species identification of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1322-25.
13. Gün H, Kısa Ö, Başustaoğlu AC ve ark. İdrardan izole edilen koagülaz negatif stafilocokların tiplendirilmesi, patojeniteleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Gata Bülteni* 1994; 36:311-16.
14. Akan ÖA, Özalp M, Şener B ve ark. Stafilocokların biyokimyasal tiplendirilmesi ve bilgisayar kullanımı. *Mikrobiyol Bülteni* 1992; 26: 103-7.
15. Kaymakçı G, Özbal Y. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocokların biyokimyasal özelliklerine göre tiplendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection)* 1997; 11 (2):107-11.
16. Fındık D, Tuncer İ, Kadioğlu G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların tiplendirilmesi ve slime faktör üretiminin araştırılması. *Mikrobiyol Bülteni* 1996; 30:19-24.
17. Bengisun JS, Palabıyıkoglu İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 200 stafilocok suşunun tiplendirilmesi ve fusidik asit duyarlılıklarının in vitro değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1999; 29:44-6.
18. Peters G, Eiff CV and Herrmann M. Variable pattern of coagulase-negative staphylococci with causative agents in infections. *Current Opinion In Infectious Diseases*, 1995;8 (Suppl 1).
19. Diler M, Altanlar N, Emekdaş G. ve ark. Hastane ortamı ve cihazlardan izole edilen stafilocok suşlarında oksasilin, fusidik asit, mupirosin ve değişik diğer antibiyotiklere direncin araştırılması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-9 Ekim 1998 Antalya.

20. Kocabeyoğlu Ö, Koşar EY, Yenkök Z ve ark. Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında metisilin direnci. *Ankem Derg* 1994; 8 (2):98.
21. Çavuşoğlu Ş, Sakarya S, Keskin K ve ark. Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklar ve çeşitli gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının disk difüzyon yöntemiyle araştırılması. *ANKEM Dergisi* 1993; 7(2):75.
22. Öğünç D, Vural T, Çolak D ve ark. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok suşlarının antibiyotiklere direnç özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1998; 12 (2):157-60.