

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOKLARIN METİSİLİN, FUSİDİK ASİT VE MUPİROSİN DİRENCİ

Methicillin, Fusidic Acid and Mupirocin Resistance in Staphylococci Isolated from Clinical Specimens

Nimet YİĞİT¹, Ayşe Esin AKTAŞ², Funda DOĞRUMAN AL³

¹Atatürk Üniversitesi,
Sağlık Hiz. Meslek Yüksek Okulu,
Tıbbi Laboratuvar Bölümü,
ERZURUM

²Atatürk Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
ERZURUM

³Gazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı,
ANKARA

İletişim:
Nimet YİĞİT
Atatürk Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri M.Y.O.
Tıbbi Laboratuvar Bölümü,
Aziziye Araştırma Hastanesi,
Yenişehir/ERZURUM
Faks : 0 442 315 60 44
Tel : 0 533 467 87 17

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, değişik klinik örneklerden izole edilen 136 stafilokok suşunun metisilin, fusidik asit ve mupirosin duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Suşların metisilin, fusidik asit ve mupirosin duyarlılıkları Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Bu suşların 36 (%26.5)'sı metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS), 65 (%47.8) metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS), 14 (%10.2)'ü metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), 21 (%15.5)'i metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) olarak sınıflandırıldı. Fusidik aside direnç oranı MRKNS'lerde 10 (%27.7), MSKNS'lerde 14 (%21.6), MRSA'larda iki (%14.2), MSSA'larda üç (%14.3) olarak belirlenmiştir. Mupirosine direnç oranı MRKNS'lerde beş (%13.9), MSKNS'lerde yedi (%10.8), MRSA'larda iki (%14.2), MSSA'larda bir (%4.7) olarak saptanmıştır.

Sonuç: *S. aureus* ve KNS'ler klinik örneklerden sıklıkla izole edilmekte ve metisilin dirençleri artmaktadır. Fusidik asit ve mupirosin metisiline duyarlı ve dirençli stafilokokların etken olduğu enfeksiyonlarda iyi bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Stafilokok, metisilin direnci, mupirosin direnci, fusidik asit direnci

ABSTRACT

Objective: The aim of this study, was to determine susceptibility of 136 staphylococcus strains isolated from various clinical specimens against methicillin, fusidic acid and mupirocin.

Method: The methicillin, fusidic acid and mupirocin susceptibility of the strains were investigated with the Kirby-Bauer disc-diffusion method.

Results: The Staphylococcus strains were classified as follows; 36 (26.5%) methicillin resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS), 65 (47.8%) methicillin sensitive coagulase negative staphylococci (MSCNS), 14 (10.2%) methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 21 (15.5%) methicillin sensitive *S. aureus* (MSSA). The rates of resistance to fusidic acid were 10 (27.7%) in MRCNS, 14 (21.6%) in MSCNS, 2 (14.2%) in MRSA and 3 (14.2%) in MSSA. The rates of resistance to mupirocin were 5 (13.9%) in MRCNS, 7 (10.8%) in MSCNS, 2 (14.2%) in MRSA and 1 (4.7%) in MSSA.

Conclusion: *S. aureus* and CNS are common isolates from clinical specimens and an increasing proportion of them are now methicillin resistant. Fusidic acid and mupirocin can be considered as an alternative drug for the treatment of infections due to both methicillin susceptible and resistant staphylococci.

Key Words: Staphylococci, methicillin resistance, mupirocin resistance, fusidic acid resistance

GİRİŞ

Stafilokoklar, insanlarda gerek normal flora gerekse potansiyel patojen etken olarak sık bulunan bakterilerdir ve hem hastane hem de hastane dışı enfeksiyonlarda önemli rol oynamaktadırlar. Özellikle son yıllarda artış gösteren metisilin dirençli stafilokok suşları, mevcut pek çok antibiyotığe ve anti-septiklere direnç göstermektedir. Çoklu antibiyotik direncinin beraberinde getirdiği tedavi güçlüğüne ve nozokomiyal epidemilere yol açabilen bir patojen olması nedeni ile metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) izolatlarına bağlı hastane enfeksiyonları ise *Escherichia coli* ve *S.aureus*'tan sonra birçok hastanede üçüncü sırayı almaktadır (1-3).

Fusidik asit, *Fusidium coccineum* isimli mantardan izole edilen ve bakteri protein sentezini ribozomlara bağlanmadan inhibe eden bir antibiyotiktir. Sağlam ve zedelenmiş deriye penetre olabildiği için tedavide avantaj sağlamakta ve nazal taşıyıcılık eradikasyonunda da kullanılmaktadır (1, 4). Fusidin olarak adlandırılan sodyum tuzu, ilk defa 1962 yılında Avrupa'da, 1998 yılı başlarında ise Türkiye'de üretilerek klinik kullanıma girmiştir. Başlıca penisilinaz üreten ve metisiline dirençli stafilokok suşları dahil olmak üzere gram pozitif aerob, gram pozitif ve negatif anaerob bakteriler üzerinde etkilidir. Sodyum fusidat ve beta laktam antibiyotikler arasında çapraz direnç olmadığı bildirilmektedir (2, 5). Fusidik asit çeşitli dokularda iyi dağılması, toksisitesinin ve alerjik reaksiyonlarının az olması, klinikte kullanılan diğer antibiyotiklerle çapraz reaksiyon vermemesi gibi özelliklerinden dolayı hem sistemik hem de topikal stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde önerilen bir ilaçtır (4).

Pseudomonas fluorescens'den elde edilen mupirosin, bakteri RNA ve protein sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Mupirosin bir izolösin analogu olup izolösin tRNA sentetaz enzimine kompetitif bağlanarak geri dönüşümsüz olarak enzimin çalışmasını engeller; MRSA suşlarına, ayrıca streptokok ve enterokoklara karşı çok etkilidir. Stafilokok ve strep-

tokokların neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde, *S.aureus* ile kolonize hastane personeli ve hastalardan bu bakterilerin eradikasyonu için kullanılan topikal bir antibiyotiktir (1, 4).

Çalışmamızda değişik klinik örneklerden izole edilen 136 stafilokok suşunun metisilin, fusidik asit ve mupirosine direnç oranları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri suşları

Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na klinik ve polikliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen 136 stafilokok suşu incelenmiştir. Klinik örneklerden %5 koyun kanlı agar yapılan ekimler, 37° C'de 18-24 saatlik inkübasyona alınmıştır. Üreyen gram pozitif koklar klasik mikrobiyolojik yöntemlerle (koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz ve tüp koagülaz testi) *S.aureus* ve KNS olarak tanımlandı. Çalışmada standart suş olarak *S.aureus* ATCC 25923 suşu kullanılmıştır.

Metisilin direnci

Klinik örneklerden izole edilerek tanımlanan bu suşların, metisilin duyarlılığı, Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi ile belirlenmiştir. Suşların her birinden McFarland 0.5 bulanıklığına denk gelen süspanسیونlar hazırlanmıştır. Bu süspanسیونlar Mueller-Hinton Agar Besiyerlerine yayılarak besiyeri üzerine metisilin diskleri (5µg Oxoid) yerleştirildi ve 37° C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra zon çapları ölçülerek sonuçlar değerlendirildi. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) standartlarına göre ≥14 mm zon çapı duyarlı, 10-13 mm zon çapı orta duyarlı, ≤9 mm zon çapı dirençli olarak kabul edilmiştir. (6).

Fusidik asit direnci

Metisilin direnci belirlenen suşların fusidik asit duyarlılığı, Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi ile belirlenmiştir. Suşların her birinden McFarland 0.5 bulanıklığına denk gelen süspanسیونlar hazırlandı. Bu süspanسیونlar Mueller-Hinton Agar Besiyerlerine yayılarak besiyeri üzerine fusidik asit diskleri (10µg Oxoid) yerleştirildi ve 37° C'de 24 saatlik inkübas-

yondan sonra zon çapları ölçülerek sonuçlar değerlendirildi. CLSI standartlarına göre ≥ 22 mm zon çapı duyarlı, 22 mm > zon çapı > 15 mm orta duyarlı, ≤ 15 mm zon çapı dirençli olarak kabul edildi (6).

Mupirosin direnci

Çalışmada kullanılan suşların mupirosin duyarlılığı Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile belirlendi. Suşların her birinden McFarland 0.5 bulanıklığına denk gelen süspansiyonlar hazırlandı. Bu süspansiyonlar Mueller-Hinton agar besiyerlerine yayılarak besiyeri üzerine mupirosin diskleri (5µgr Oxoid) yerleştirildi ve 37°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra zon çapları ölçülerek sonuçlar değerlendirildi. CLSI standartlarına göre ≥ 14 mm zon çapı duyarlı, ≤ 13 mm zon çapı dirençli olarak tespit edildi (6).

BULGULAR

Stafilokok suşları

Çalışmada, 136 stafilokok suşu izole edilmiş bunların 101'i KNS ve 35'i *S.aureus* olarak tiplendirilmiştir. Çalışma kapsamında incelenen bu suşların

Tablo 1. Stafilokok suşlarının izole edildiği klinik örnekler

Klinik Örnek	MRSA	MSSA	MRKNS	MSKNS
Yara (n=52)	5	11	12	24
Kan (n=27)	6	1	10	10
Endotrakeal aspirat (n=22)	1	1	5	15
Kulak akıntısı (n=18)	2	4	2	10
İdrar (n=10)	-	1	4	5
Periton sıvısı (n=4)	-	1	3	-
BOS (n=3)	-	2	-	1
Toplam (n=136)	14	21	36	65

Tablo 2. Stafilokok suşlarının kliniklere göre dağılımı

Klinik	MRSA	MSSA	MRKNS	MSKNS
Ortopedi	2	3	5	10
Nefroloji	1	2	6	10
Cildiye	1	6	6	12
KBB	2	4	3	9
Pediyatri	4	2	6	7
Beyin cerrahi	1	2	1	3
Enfeksiyon hastalıkları	2	1	3	6
Nöroloji	1	1	6	8
Toplam	14	21	36	65

izole edildiği hastaların, 74'ü erkek (%54.5), 62'si (%45.5) kadın hastalara ait olarak belirlenmiştir.

Metisilin direnci. Çalışma sonucunda 136 suşun 36'sı (%26.5) metisilin dirençli KNS (MRKNS), 65'i (%47.8) metisilin duyarlı KNS (MSKNS) olarak; 136 suşun 14'ü (%10.2) MRSA, 21'i (%15.5) metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) olarak belirlenmiştir. Bu suşların, klinik örnekler göre dağılımı Tablo 1'de, gönderildikleri kliniklere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Fusidik asit ve mupirosin direnci. MRKNS'lerden beşi (%13.9) mupirosine, onu (%27.7) fusidik aside; MSKNS'lerden yedisi (%10.8) mupirosine, 14'ü (%21.6) fusidik aside dirençli bulunmuştur. 136 stafilokok suşunun MRSA suşlarının ikisi (%14.2) mupirosin, ikisi (%14.2) fusidik aside dirençli, MSSA'ların biri (%4.7) mupirosin, üçü (%14.3) fusidik aside dirençli bulunmuştur. MRSA suşlarından biri (%7.1), MSSA suşlarından ikisi (%9.6), MRKNS suşlarından ikisi (%5.5) ve MSKNS suşlarından dördü (%6.1) fusidik aside orta dirençli olarak bulunmuştur. Metisilin duyarlı ve dirençli bulunan stafilokok suşlarının mupirosin ve fusidik asit direnci Tablo 3'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Hayatı tehdit eden nozokomiyal enfeksiyonlardan en sık soyutlanan etkenlerin başında gelen stafilokoklar, antibiyotiklere karşı gittikçe artan dirençleri nedeniyle gerek hastanelerde gerekse toplum kökenli enfeksiyonlarda büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Stafilokok enfeksiyonlarında doğru tedavinin yapılabilmesi için metisilin direncinin saptanması gereklidir. Metisilin direncinin bilinmesi, hem beta-laktam hem de beta-laktam olmayan bazı antibiyotiklerin seçimi ve klinik kullanımında rehber olabilmektedir (7, 8).

Stafilokokların metisilin direnci, ülkeden ülkeye hatta bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda metisilin direnci *S.aureus* suşlarında %30-%55.2, KNS suşlarında ise %14-46 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1, 2, 7, 9-11). Çalışmamızda 136 stafilokok suşunun 14'ü (%10.2) MRSA, 21'i (%15.5) MSSA, 36

Tablo 3. Metisilin dirençli ve duyarlı stafilocok suşlarının mupirosin ve fusidik asit direnci

Stafilocokoklar	Mupirosin				Fusidik Asit					
	Duyarlı		Dirençli		Duyarlı		Orta Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
MRSA (n=14)	12	86.0	2	14.2	11	78.5	1	7.1	2	14.2
MSSA (n=21)	20	95.2	1	4.7	16	76.1	2	9.6	3	14.3
MRKNS (n=36)	31	86.1	5	13.9	24	66.6	2	5.5	10	27.7
MSKNS (n=65)	58	89.2	7	10.8	47	72.3	4	6.1	14	21.6
Toplam	121	88.9	15	11.0	98	72.0	9	6.6	29	21.4

Yüzdeler satır yüzdesidir

Mupirosin için: ≥ 14 mm duyarlı, ≤ 13 mm dirençli.Fusidik asit için: ≥ 22 mm duyarlı, 22 mm > zon çapı > 15 mm orta duyarlı, ≤ 15 mm dirençli.

(%26.5)'sı MRKNS ve 65'i (%47.8) MSKNS olarak tanımlanmıştır. Metisiline direnç oranı *S.aureus* suşlarında %10.2, KNS suşlarında ise %26.5'dir. MRSA suşlarının altısı kan, beşi yara, ikisi kulak akıntısı ve biri endotrakeal aspirat örneğinden; MRKNS suşlarının ise 12'si yara, 10'u kan, beşi endotrakeal aspirat, dördü idrar, üçü periton sıvısı ve ikisi kulak akıntısı örneklerinden izole edilmişlerdir. Metisilin dirençli stafilocok suşları, en sık yara ve kan örneklerinden izole edilmiştir.

Beta-laktam antibiyotiklere dirençli *S.aureus*'un neden olduğu enfeksiyonların insidansında ve prevalansındaki artış ve beta-laktam allerjisi nedeniyle stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde fusidik asidin kullanımı gündeme gelmiştir. Fusidik asit, steroid yapıda bir antibiyotiktir. Bakteri hücrelerinde elongasyon faktör G (EF-G)-ribozom kompleksine bağlanarak EF-G'nin GTPaz aktivitesini inhibe eder ve peptid bağlarının oluşmasını engeller. Böylelikle protein sentezi durdurulur. Dar spektrumlu olan fusidik asit, metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere stafilocoklar üzerinde etkilidir. *Staphylococcus saprophyticus*'a etkinliği ise kısıtlıdır (12). Gerek metisiline dirençli gerekse duyarlı olan stafilocok suşlarında in vitro fusidik asit duyarlılığı yüksektir. Bu nedenle özellikle metisiline dirençli suşlarla gelişen hafif ve orta şiddetteki stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde oral olarak kullanılabilme özelliği fusidik asidi önemli kılmaktadır (2). Akut enfeksiyon tedavisi sırasında fusidik asit kullanıldığında direnç gelişme olasılığı, %0.2 olup stafilocoklarda direnç, kromo-

zomal mutasyonlar ya da plazmid aracılığı ile gelişmektedir (13). Fusidik asit direncinin araştırıldığı çalışmalarda (Tablo 4) farklı direnç oranları belirlenmiştir (2,3,9,11-13, 18-22).

Çalışmamızda MRSA'larda %14.2 oranında, MSSA'larda %14.3 oranında, MRKNS'lerde %27.7 oranında, MSKNS'lerde ise %21.6 oranında fusidik asit direnci belirlenmiştir. Fusidik aside dirençli iki MRSA suşu kan, üç MSSA suşundan biri kan, ikisi yara, 10 MRKNS suşunun sekizi kan, biri yara, biri kulak akıntısı, 14 MSKNS suşunun beşi kan, sekizi yara, biri de endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen suşlardır. Özellikle kan ve yara örneklerinden izole edilen suşlardaki direnç dikkat çekicidir. Çalışmamız diğer çalışmalara paralellik göstermekte olup, fusidik asit direnci, KNS'lerde daha yüksek olarak belirlenmiştir.

Fusidik asit ABD'de lisanslı olmadığı için, NCCLS önerileri içinde duyarlılık sınırına dair değer bulunmamaktadır (14). Ancak gerek İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Derneği, gerek Fransa Mikrobiyoloji Derneği, gerekse bu konuda standart oluşturmak amacıyla yapılmış çalışmalar, fusidik asidin stafilocoklar için MİK değerlerini duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olmak üzere sırasıyla; ≤ 0.125 mg/L, $0.5-1$ mg/L ve ≥ 2 mg/L olarak, disk difüzyon için ≥ 22 mm zon çapı duyarlı, 22 mm > zon çapı > 15 mm orta duyarlı, ≤ 15 mm zon çapı dirençli olarak bildirmektedir (15-17).

Çalışmamızda, fusidik asit için orta duyarlılık değerleri MRSA suşlarında %7.1, MSSA suşlarında %9.6,

Tablo 4. Değişik çalışmalarda stafilokoklarda saptanan fusidik asit direnç oranları

Kaynak	Yıl	Yöntem	Fusidik Asit Direnci (%)			
			MSSA	MRSA	MSKNS	MRKNS
Özyurt ve ark. (18)	1999	Disk difüzyon	6.8	3.8	17.4	15.4
Tünger ve ark. (19)	1999	Disk difüzyon	1.5	5.4	6.9	10
Gökdal ve ark. (20)	1999	Disk difüzyon	15.4	33.4	22.9	23.5
Altun ve ark. (9)	2003	Disk difüzyon	0	3	0	13
Şengöz ve ark. (2)	2004	Disk difüzyon	1	9	21	33
Çelen ve ark. (11)	2005	Disk difüzyon	3.6	20.3	-	-
Akçay ve ark. (13)	2005	Disk difüzyon	-	13	-	-
Azap ve ark. (12)	2005	Mikro dilüsyon	0	0.8	-	-
Shittu and Lin (3)	2006	Disk difüzyon	0	0	-	-
Kuzucu ve ark. (21)	2003	Disk difüzyon	-	4	-	27
		Mikro dilüsyon	-	6	-	24
Beğendik ve ark. (22)	2000	Disk difüzyon	-	12	-	16.5
		Mikro dilüsyon	-	12	-	16.5

MRKNS suşlarında %5.5 ve MSKNS suşlarında %6.1 olarak bulunmuştur. Azap ve ark. (12) mikrodilüsyon yöntemi ile MRSA suşlarında fusidik asit için orta duyarlılık oranını %1.6 olarak, Akçay ve ark. (13) disk difüzyon yöntemi ile orta duyarlılık oranını MRSA'da %3 olarak, Öztürk ve ark.(5) mikrodilüsyon yöntemi ile orta duyarlılık oranını MRSA'larda %1.2 olarak, Çelen ve ark. (11) ise disk difüzyon yöntemi ile fusidik aside orta duyarlı suşların oranını MRSA'larda %8.7 MSSA'larda ise %8.9 olarak belirlemişlerdir.

Mupirosin, stafilokoklarda oluşan dirence alternatif olarak kullanılan diğer bir antibiyotik olup dünyada 1985, Türkiye'de 1991 yılında klinik kullanıma girmiştir (1). Mupirosin özellikle nazal taşıyıcılığın ve deri kolonizasyonunun eradikasyonunda, dermatit, impetigo ve yanık yaralarının tedavisinde başarıyla kullanılan bir antibakteriyeldir. Metisilin dirençli stafilokokların neden olduğu primer ve sekonder cilt enfeksiyonlarının tedavisinde de deneysel olarak oldukça etkili olduğu bildirilmektedir (13). Mupirosinin klinik kullanımından çok kısa bir süre sonra stafilokoklarda direnç görülmüştür. Stafilokoklarda mupirosine direnç gelişimi, düşük ve yüksek düzeyde olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Düşük düzeyde direnç, daha fazla görülmekte ve kromozom üzerinde nokta mutasyonla meydana gelmektedir.

Yüksek düzeyde direnç ise plazmidler aracılığı ile oluşmaktadır (1). Mupirosin direncinin araştırıldığı çalışmalarda (Tablo 5), farklı direnç oranları belirlenmiştir (1,13, 23-27).

Çalışmamızda MRSA'larda %14.2 oranında, MSSA'larda %4.7 oranında, MRKNS'lerde %13.9 ve MSKNS'lerde %10.8 oranında mupirosin direnci belirlenmiştir. Mupirosine dirençli iki MRSA suşu kan, bir MSSA suşu kulak akıntısı, yedi MSKNS suşundan üçü kan, üçü endotrakeal aspirat, biri yara, beş MRKNS suşu ise kan örneklerinden izole edilmiştir. Diğer çalışmalarda KNS'larda *S.aureus*'a göre daha yüksek oranda mupirosin direnci belirlenmiş olmasına karşın çalışmamızda MRSA suşlarında, daha yüksek bir direnç oranı belirlenmiştir (Tablo 5).

Yapılan çalışmalarda, fusidik asit ve mupirosinin gerek in vitro, gerekse klinik olarak deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde oldukça etkili olduğu bildirilmektedir. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı sonucu artan direnç gelişiminin önlenmesi için fusidik asidin diğer antibiyotikler ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (11, 13).

Sonuç olarak antibiyotik direncinin in vivo olarak başarısızlığa neden olduğu MRSA ve MRKNS enfeksiyonlarında fusidik asidin etkili bir antibiyotik olduğu düşünülmektedir. Fusidik asit ve diğer anti-sta-

Tablo 5. Değişik çalışmalarda stafilocoklarda saptanan mupirosin direnç oranları

Kaynak	Yıl	Yöntem	Mupirosin Direnci (%)			
			MSSA	MRSA	MSKNS	MRKNS
Öngen ve ark. (23)	2000	Disk difüzyon	3	5	25	41
Yun ve ark. (24)	2003	Disk difüzyon	0.3	4.7	4.0	23.0
Kresken ve ark. (25)	2004	Disk difüzyon	0.5	16.6	0.7	18.2
Gales ve ark. (26)	2004	Disk difüzyon	1.7	5.4	4.6	33.7
Akçay ve ark. (13)	2005	Disk difüzyon		9		
Gündüz ve ark. (27)	2005	Disk difüzyon	10.8	14	22.5	28.2
Ünlü ve ark. (1)	2006	Disk difüzyon	10.6	31.6	3.6	16.7

filokokal ajanlara direnç gelişimini engellemek amacıyla tedavi endikasyonlarının doğru konması, kullanılacak antimikrobiyal ilacın kültür ve antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre seçilmesi ve bu şartların yerine getirilebilmesi için kültür ve duyarlılık testi sonuçlarının ilgili kliniğe süratle ulaştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Ünlü VG, Ünlü M, Yağmuroğlu A. Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarında mupirosin direnci. ANKEM Derg 2006; 20(4): 222-25
2. Şengöz G, Yıldırım F, Yaşar KK, Şengöz A, Nazlıcan Ö. Stafilocok suşlarının fusidik asit ve çeşitli antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg 2004; 18(2): 105-8
3. Shittu AO, Lin J. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in KwaZulu-Natal province, South Africa. BMC Infect Dis.2006; 6: 125-9
4. İşgör A, Sultan N. Topikal antibiyotik kullanımı gerekli mi? ANKEM Derg 2007; 21(2): 118-24
5. Öztürk F, Öngüt G, Demirbakan H, Dağlar D, Kızılateş F, Öğünç D, Gültekin M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında fusidik asit duyarlılığının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. ANKEM Derg 2005; 19(3): 135-8
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri Editör Gür D.): Antibiyotik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları; Onbeşinci Bilgi Eki, M100-S15; CLSI: Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2005
7. Yakupoğulları Y, Gündüz A, Özcan M, Doğukan M, Seyrek A, Yılmaz M. *Staphylococcus aureus* suşlarının siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin Duyarlılıkları. Fırat Tıp Dergisi 2006;11(1):45-7
8. Hasbek M, Hakgüdenler Y, Kaya S, Bakıcı ZM. Stafilocoklarda metisilin direncinin farklı yöntemlerle belirlenmesi ve çoğul antibiyotik direnci. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 24(4): 179-84
9. Altun B, Kocagöz S, Haşçelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2003; 33: 8-11
10. Erdemoğlu A, Özsoy FM, Emekdaş G, Öncül O, Pahsa A. İdrardan izole edilen oksasiline duyarlı ve dirençli stafilocok suşlarının fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2000; 30: 6-12
11. Çelen MK, Ayaz C, Özmen E, Geyik MF, Hoşoğlu S. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit direnci. Klimik Dergisi, 2005; 18(3): 114-6.
12. Azap A, Aygün H, Özkan S, Memikoğlu O, Bozkurt GY, Genç A, Şahintürk H, Tekeli E. Fusidik asidin *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı in-vitro etkinliği. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2005; 58: 39-41
13. Akçay SŞ, Oğuzoğlu N, İnan AŞ, Küçükercan M, Çobanoğlu F. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve mupirosin duyarlılığı. Klimik Dergisi, 2005;18(3):117-20.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically-Sixth Edition: Approved Standard M7-A6. NCCLS, 2003, PA, USA.
15. Contant C, Olden D, Bell J. Disk diffusion interpretive criteria for fusidic acid susceptibility testing of *Staphylococci* by the NCCLS method. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25: 9-13
16. Working party on antibiotic sensitivity testing of the

- British Society for Antimicrobial Chemotherapy. A guide to sensitivity testing. J Antimicrob Chemother 1991;27(suppl D): 1-50
17. Comite de L'antibiogramme de la Societe Française Microbiologie. Communiqué 1996. Pathol Biol 1996; 44: 1-8
 18. Özyurt M, Saraçlı MA, Aydoğan H., Başustaoğlu A. Nozokomiyal stafilocok izolatlarında fusidik asidin in vitro etkinliği. 9. Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya.
 19. Tünger Ö, Kurutepe S, Arısoy AS, Akçalı S, Özbakaloğlu B. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan stafilocok suşlarında fusidik asit duyarlılığının araştırılması. 9. Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya.
 20. Gökdal İİ, Çağlar K, Rota S. *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok suşlarının fusidik aside duyarlılıkları. 9. Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya.
 21. Kuzucu Ç, Dalgalar M, Durmaz B. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığı. ANKEM Derg 2003; 17(1): 7-9.
 22. Beğendik F, Fidan I, Sultan N, Türet S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik aside direnç durumu. ANKEM Derg 2000; 33: 8-11.
 23. Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K. Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç. ANKEM Derg 2000; 14(1): 36-8.
 24. Yun HJ, Lee SW, Yoon GM. et al: Prevalence and mechanisms of low-and high-level mupirocin resistance in *Staphylococci* isolated from a Korean hospital. J Antimicrob Chemother 2003; 51 (3): 619-23.
 25. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. Prevalence of mupirocin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*: results of the Antimicrobial Resistance Surveillance Study of the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy. Int J Antimicrob Agents 2004; 23(6): 577-81.
 26. Gales AC, Andrade SS, Sader HS, Jones RN. Activity of mupirocin and 14 additional antibiotics against *Staphylococci* isolated from Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. J Chemother 2004; 16(4): 323-8.
 27. Gündüz T, Tosun S, Demirel MM. Bir çocuk hastanesinde izole edilen stafilocokların mupirosin duyarlılığı. İnfeksiyon Dergisi 2005: 19(3) : 345-7.