

Staphylococcus Aureus Ve Koagülaz Negatif Stafilokokların Vankomisin Ve Teikoplanin Duyarlılıklarının Araştırılmasında Otomatize Sistem İle E-Test Yönteminin Karşılaştırılması

Comparison of Automated System and E-Test Method For The Detection of Vancomycin and Teicoplanin Sensitivities of Staphylococcus Aureus and Coagulase Negative Staphylococcus

Esra Kaya¹, Serpil Doğan², Arzu Kayış¹, Zarife Orhan¹, Ekrem Kireççi¹, Murat Aral¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

² Elbistan Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Kahramanmaraş

Correspondence / Yazışma Adresi:

Esra Kaya

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı Batı Çevreyolu Bulv. 251/A Onikişubat Kahramanmaraş

P: 0555 768 32 64

E-mail: esra_ytn@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.05.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 02.06.2017

Özet

- Amaç:** Stafilokoklar hem toplumsal kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlarda tedavisi zor etkenlerin başında gelmektedir. Metisilin direncinin oluşması tedavide glikopeptid grubu antibiyotiklerin kullanımını zorunlu hale getirmiştir. Glikopeptid antibiyotikler metisilin dirençli Stafilokok enfeksiyonlarında yaygın bir şekilde kullanılmasıyla birlikte son yıllarda glikopeptidlere orta duyarlı ve dirençli suşların bildirilmeye başlanması nedeniyle bu antibiyotiklerin duyarlılığının hızlı ve doğru tanımlanması büyük önem taşımaktadır.
- Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100 Staphylococcus aureus ve 100 koagülaz negatif Stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları VITEK-2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ve E-test yöntemi ile araştırılmıştır. Antibiyotiklerin duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir.
- Bulgular:** E-test yöntemi ile tüm suşlar vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Otomatize sisteme göre tüm suşlar vankomisine duyarlı bulunurken MRSA suşlarından biri dirençli, MRKNS suşlarından biri orta duyarlı, MSKNS suşlarından yedisi orta duyarlı bulunmuştur.
- Sonuç:** Çalışmamıza göre metisilin dirençli Stafilokokların tedavisinde glikopeptid antibiyotikler halen güvenle kullanılabilir. Bununla birlikte orta duyarlı ve dirençli suşların bildirilmesi nedeniyle bu antibiyotiklerin kullanımında temkinli olunması gerekmektedir. Bu nedenle glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığın doğru ve hızlı belirlenmesi için en uygun yöntemlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. (**Sakarya Tıp Dergisi 2017, 7(2):92-96**)
- Anahtar Kelimeler:** otomatize sistem,vankomisin,teikoplanin,stafilokok,E-test

Abstract

- Objective:** Staphylococcus are the leading agent of treatment difficulties in both community-acquired and hospital-acquired infections. The formation of methicillin resistance has made the use of glycopeptide antibiotics compulsory in the treatment. Glycopeptide antibiotics have been widely used in methicillin-resistant Staphylococcal infections, but the rapid and accurate identification of these antibiotics is of great importance, since the susceptibility of intermediate susceptible and resistant strains to glycopeptides has begun to be known in recent years.
- Materials and Methods:** In our study, susceptibilities of vancomycin and teicoplanin in 100 Staphylococcus aureus and 100 coagulase negative Staphylococcus strains isolated from various clinical samples sent to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Medical Faculty Hospital Medical Microbiology Laboratory were investigated by VITEK-2 (BioMérieux, France) automated system and E-test method. The sensitivities of antibiotics were evaluated according to CLSI criteria.
- Results:** All strains were found sensitive to vancomycin and teicoplanin by e-test method. According to the automated system, all strains were susceptible to vancomycin, whereas one MRSA strain was resistant, one MRCNS strain was intermediate susceptible, and seven MSCNS were intermediate susceptible.
- Conclusion:** According to our study, glycopeptide antibiotics can still be safely used in the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus. However, the use of these antibiotics should be cautious because of the reporting of intermediate susceptible and resistant strains. For this reason, it is of great importance to determine the most appropriate methods for accurate and rapid determination of glycopeptide antibiotic susceptibility. (**Sakarya Med J 2017, 7(2):92-96**)
- Keywords:** E-test,Automated system,vancomycin,teicoplanin,staphylococcus

Giriş

Stafilokoklar, deri ve muköz membranlarda normal flora elemanı olarak kolonize olup, değişik türleri ile farklı hastalıklar yapabilen önemli bir bakteri cinsidir. Staphylococcus aureus (S. aureus), çok sayıdaki patojenik faktörü ile çeşitli doku ve organlarda ciddi enfeksiyonlar oluşturabilen en önemli Stafilokok türüdür. Koagülaz negatif Stafilokok (KNS) türleri ise geçmişte sadece normal flora elemanı olarak kabul edilirken, günümüzde özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır.¹

Stafilokoklar en sık deri enfeksiyonlarına sebep olmakla birlikte solunum sistemi enfeksiyonları, endokardit, osteomyelit gibi çeşitli enfeksiyonlara da sebep olmaktadır.^{2,3} Ayrıca metisilin dirençli Stafilokokların (MRSA) neden olduğu epidemiler özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi bir sorun haline gelmektedir.⁴ Hem koagülaz negatif stafilokoklarda hem de S. aureus suşlarında giderek artan metisilin direnci önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.^{2,3} Metisilin direnci, tüm beta laktam antibiyotiklere dirençli olmasıyla beraber sıklıkla eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, kinolon, aminoglikozid gibi beta laktam olmayan antibiyotiklere de direnç ile birliktelik göstermektedir.⁵ Bu nedenle metisilin dirençli Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid antibiyotiklerin kullanımı zorunlu hale gelmektedir.⁶ Yaygın olarak kullanılan glikopeptid antibiyotiklerin önlem alınmadığı takdirde yakın bir gelecekte etkisiz kalabileceği ve stafilokok suşları ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar doğurabileceği ortadadır.⁷

Ülkemizde henüz vankomisine dirençli S. aureus bildirim olmamıştır ancak vankomisine azalmış duyarlılığı saptanan MRSA suşları bildirilmiştir.^{8,9} Bu nedenle hem glikopeptidleri gereksiz kullanımından kaçınmak hem de hastaya en kısa zamanda en etkili tedaviyi verebilmek için glikopeptid duyarlılığının hızlı ve doğru olarak tanımlanması ve laboratuarda kullanılacak en uygun yöntemin belirlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen izole edilen S. aureus ve KNS suşlarının glikopeptid antibiyotiklere in vitro duyarlılıklarının otomatize sistem ve E-test yöntemleri ile araştırılıp yöntemlerin birbirleriyle uyumunun karşılaştırılması

amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına farklı kliniklerden gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 100 S. aureus ve 100 KNS suşu rastgele seçilerek dahil edilmiştir. Numunelerin kliniklere göre dağılımı tablo 1'de gösterildiği gibidir. Suşların izole edildiği numunelerin dağılımı tablo 2'de gösterildiği gibidir.

Tablo 1: Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif Stafilokok suşlarının kliniklere göre dağılımı

	S.aureus	KNS	toplam
Pediyatri	16	35	51
Dahiliye	18	19	37
Genel Cerrahi	16	11	27
Ortopedi	10	4	14
Dermatoloji	9	5	14
Enfeksiyon Hastalıkları	9	5	14
Yoğun Bakım Ünitesi	2	7	9
Üroloji	3	5	8
Göğüs hastalıkları	3	2	5
Beyin cerrahisi	3	2	5
Kardiyovasküler Cerrahi	1	3	4
Kardiyoloji	3	1	4
Kulak Burun Boğaz	1	1	2
Onkoloji	2	0	2
Acil	2	0	2
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	1	0	1
Nöroloji	1	0	1
Toplam	100	100	200
S.aureus: Staphylococcus aureus			
KNS: Koagülaz negatif stafilokok			

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen numuneler % 5 koyun kanlı agar ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında kültürlerde üreyen kolonilerden yapılan Gram

boyamada üzüm salkımı yapmış gram olumlu koklar görülüp koloni morfolojisi Stafilkoklar ile uyumlu olan kolonilere katalaz testi ve tüp koagülaz testi yapılmıştır. Metisilin direncinin belirlemek için sefoksitin disk difüzyon testi kullanılmıştır. S.aureus ve KNS suşlarının vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları VITEK-2 (BioMeriëux, Fransa) otomatize sistemi ve E-test yöntemi ile araştırılmıştır. E-test yöntemi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton agar da vankomisin ve teikoplanin şeritleri (Liofilchem, Italy) kullanılarak yapılmıştır. E-test yöntemi ile vankomisin ve teikoplanin için elde edilen minimum inhibitör konstrasyon (MİK) değerleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.¹⁰ S.aureus ve KNS için CLSI önerileri doğrultusunda belirlenen Vankomisin ve Teikoplanin MİK değerleri tablo 3 ve tablo 4'te gösterildiği gibidir.

Tablo 2: Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif Stafilkok suşlarının izole edildikleri numunelere göre dağılımları

	S.aureus	KNS	toplam
	S. aureus	KNS	Toplam
Yara	62	27	89
Kan	16	59	75
İdrar	5	4	9
Burun sürüntüsü	6	1	7
Katater	3	3	6
Balgam	6	0	6
Steril vücut sıvıları*	0	5	5
Boğaz sürüntüsü	2	0	2
Prostat sıvısı	0	1	1
S.aureus: Staphylococcus aureus			
KNS: Koagülaz negatif stafilkok			
*plevra, periton sıvıları			

Tablo 3: Staphylococcus aureuslarda CLSI kriterleri doğrultusunda vankomisin ve teikoplanin için belirlenen MİK değerleri

	S (µg/ml)	I (µg/ml)	R (µg/ml)
Vankomisin	≤ 2	4-8	≥ 16
Teikoplanin	≤ 8	16	≥ 32

Yöntemlerin birbiri ile uyumu; her iki yöntemle de duyarlı bulunan suş sayılarının toplamının, toplam suş sayısına bölündükten sonra sonucun 100 ile çarpılması yöntemi ile belirlenmiştir.

Tablo 4: Koagülaz negatif Stafilkoklarda CLSI kriterleri doğrultusunda vankomisin ve teikoplanin için belirlenen MİK değerleri

	S (µg/ml)	I (µg/ml)	R (µg/ml)
Vankomisin	≤ 4	8-16	≥ 32
Teikoplanin	≤ 8	16	≥ 32

Kalite kontrolünde Metisiline duyarlı S. aureus (MSSA) için ATCC 25923, MRSA için ATCC 29213 kalite kontrol suşu kullanılmıştır.

Bulgular

S. aureus ve KNS suşlarında, vankomisin ve teikoplanin etkinliği E-test yöntemi ile araştırıldığında dirençli suş tespit edilmemiştir. Vankomisin ve teikoplanin için elde edilen MİK değerleri CLSI önerilerinde belirtilen sınır değerlere göre değerlendirilmiştir¹⁰. Metisilin dirençli S. aureus (MRSA) suşlarının vankomisin için MİK değerleri 0.25-1.5 µg/ml aralığında bulunurken, metisilin duyarlı S. aureus (MSSA) suşlarının 0.19-1 µg/ml, metisilin dirençli KNS (MRKNS) suşlarının 0.25-2 µg/ml, metisilin duyarlı KNS (MSKNS) suşlarının 0.19-2 µg/ml aralığında bulunmuştur. MRSA suşlarının teikoplanin için MİK değerleri 0.19-1.5 µg/ml aralığında bulunurken, MSSA suşlarının 0.094-0.75 µg/ml, MRKNS suşlarının 0.125- 1.5 µg/ml, MSKNS suşlarının 0.125-2 µg/ml aralığında bulunmuştur.

S. aureus ve KNS suşlarında vankomisin ve teikoplaninin etkinlikleri otomatize sistem ile araştırıldığında vankomisine dirençli suşla karşılaşılması. Teikoplanin için ise MRSA suşlarının biri dirençli, MRKNS suşlarının biri orta duyarlı, MSKNS suşlarının yedisi orta duyarlı bulunmuştur.

S. aureus ve KNS suşlarında vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları için E-test ve otomatize sistem ile elde edilen sonuçlar tablo 5'te gösterildiği gibidir.

Tablo 5: Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif Stafilkok suşlarının vankomisin ve teikoplanin duyarlılıklarının E-test ve otomatize sistem ile belirlenmesi

	E-test						Otomatize sistem					
	Vankomisin			Teikoplanin			Vankomisin			Teikoplanin		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
MRSA	27	-	-	27	-	-	27	-	-	26	-	1
MSSA	73	-	-	73	-	-	73	-	-	73	-	-
MRKNS	46	-	-	46	-	-	46	-	-	45	1	-
MSKNS	54	-	-	54	-	-	54	-	-	47	7	-
Toplam	200	-	-	200	-	-	200	-	-	191	8	1

Vankomisin duyarlılığı için E-test ve VITEK-2 otomatize sistemi bir-biri ile karşılaştırıldığında iki yöntem % 100 uyumlu bulunmuştur. Teikoplanin duyarlılığı için E-test ve VITEK-2 otomatize sistemi karşılaştırıldığında ise iki yöntem arasındaki uyumluluk % 98'dir.

Tartışma

Metisiline dirençli Stafilokokların sebep olduğu enfeksiyonlarda tedavi oldukça zor olmakta ve önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Metisiline dirençli stafilokoklar tüm beta laktam grubu antibiyotiklere dirençli olduklarından tedavisinde genel olarak ilk tercih glikopeptid grubu antibiyotiklerdir.⁶ Çalışmamızda her iki yöntemle de vankomisine direnç saptanmamakla birlikte teikoplanine karşı otomatize sisteme göre bir dirençli ve sekiz orta duyarlı suş bulunmasına rağmen E-test yöntemi ile tüm suşlar teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemizde yapılmış olan birçok çalışma ile yüksek oranda benzerlik göstermektedir.^{9,11-14}

Güleroğlu ve ark. yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 80 MRSA suşunda vankomisine direnç saptanmamıştır.¹¹ Öngüt ve ark. yapmış oldukları çalışmada beş yıllık bir sürede kan kültürlerinden izole edilen 84 MRSA suşlarında E-test yöntemi ile vankomisin duyarlılığı araştırılmış olup tüm suşlar duyarlı bulunmuştur. Bunun yanında yıllar içinde MİK değerlerinde artış olduğunu bildirmişlerdir.¹² Pelitli ve ark. yapmış oldukları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 21 MRSA ve 79 MRKNS suşları dahil edilmiştir. E-test yöntemi ile vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı araştırılmış olup her iki antibiyotiğe de tüm suşlar duyarlı bulunmuştur.¹³ Cesur ve ark. sekiz ildeki yoğun bakım ünitelerinden gönderilen 260 MRSA suşları ile yaptıkları çalışmada E-test yöntemi kullanılarak vankomisin ve teikoplanine karşı direnç saptanmamıştır.¹⁴ Çelikkilek ve ark. yaptıkları çalışmada 67 MRSA suşunun vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı E-test yöntemi ile araştırılmış olup tüm suşlar teikoplanine duyarlı bulunurken bir suş vankomisine orta duyarlı bulunmuştur.⁹

Metisiline dirençli Stafilokokların tedavisinde dünyada yaygın olarak glikopeptid antibiyotikler kullanılmakla birlikte son yıllarda giderek artan oranda glikopeptid direncinin de bildirilmeye baş-

lanması, stafilokok enfeksiyonlarındaki son seçenek antibiyotikler olan vankomisin ve teikoplanin kullanımı konusunda daha dikkatli olunmasının önemine bir kez daha dikkatleri çekmiştir.¹⁵ Glikopeptid antibiyotiklerin uygun olmayan doz ve sürelerde kullanılması direnç gelişmesine, tam direnç oluşturmaya bile dirençli alt grupların oluşmasına sebep olmaktadır.^{16,17}

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada vankomisin ve teikoplanin direnci henüz bildirilmese de dünyada ilk kez vankomisin direnci 1997 yılında Japonya'dan bildirilmiştir.^{18,19} Ardından Amerika Birleşik Devletleri ve diğer birkaç ülkeden de vankomisin dirençli Staphylococcus aureus (VRSA) ve vankomisin orta duyarlı Staphylococcus aureus (VISA) bildirimi yapılmıştır.²⁰⁻²³ Glikopeptid antibiyotiklere karşı direncin gelişiyor olması nedeniyle bu antibiyotiklerin gereksiz kullanımından kaçınmak ve hastaya en kısa zamanda etkili tedavinin başlanmasını sağlamak için glikopeptid duyarlılığının hızlı ve doğru tanımlanması, laboratuvarında en uygun yöntemin belirlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızı sınırlayan durumlardan biri E-test yöntemi ile uyumsuz olup otomatize sistem ile teikoplanine dirençli ve orta duyarlı bulunan suşların popülasyon analizi yöntemi ile ya da mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulanmamış olmasıdır. Sonuç olarak yapmış olduğumuz çalışmamız metisilin dirençli Stafilokokların tedavisinde halen glikopeptid grubu antibiyotikler etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte dünyadan dirençli suşların bildirilmesi ve ülkemizdeki bazı çalışmalardan MİK kaymasının bildirilmesi sebebi ile bu antibiyotiklerin kullanımında temkinli olmak gerekmektedir.

Kaynaklar

- Gemmel C.G. Glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*: is it a real threat? *J Infect Chemother* 2004; 10: 69- 75
- Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology* 2001; 9: 486- 93.
- Tenover FC, Weigel M, Appelbaum PC, McDougal LK, and et al. Vancomycin- Resistant *Staphylococcus aureus* Isolate from a Patient In Pennsylvania. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. 2004; 48: 275- 280.
- Cookson B, Peters B, Webster M, et al. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1989;27:1471-6.
- Kuşçu F, Öztürk DB, Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan İ, Gül S. Metisiline dirençli Stafillokoklarda azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(2): 248-257.
- Doğan Ö, Çırak Yalınay M, Engin D, Türet S. Klinik örneklerden izole edilen stafillokoklarda metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19(1):39-42.
- Wenzel RP, Edmond MB. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: infection control considerations, *Clin Infect Dis* 1998;27(2):245-9.
- Altıparlak U, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F. Klinik örneklerden izole edilen stafillokoklarda antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2002;16(1):69-72.
- Çelikkalek N, Özdem B, Gürel F, Güvenman S, Güner R, Açıköz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45 (3): 512-518.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th Informational Supplement M100-S20, 2010. CLSI, Wayne, PA.
- Güleroğlu S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş. Metisiline dirençli stafillokoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *ANKEM Derg* 2002;16(4):457-62.
- Öngüt Ö, Ögünç D, Özhak Baysan B et al. Kan kültürlerinden izole edilen MRSA Suşlarının vankomisin MİK değerlerinin beş yıllık bir dönemde değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(4):1017-21
- Pelitli Hastane kaynaklı metisiline dirençli stafillokok suşlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid ve tigesiklin duyarlılığının E-Test yöntemiyle değerlendirilmesi
- Cesur S, İrmak H, Şimşek H, Çöplü N, Kılıç H, Arslan U ve ark. Türkiye'de Yedi İldeki Hastanelerin Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen MRSA Suşlarında VISA-VRSA Araştırılması ve Antibiyotik Duyarlılık Durumlarının Saptanması. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46 (3): 352-358.
- Yakupogulları Y, Gündüz A, Özcan M, Doğukan M, Seyrek A, Yılmaz M. *Staphylococcus aureus* suşlarının siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin duyarlılıkları, *Fırat Tıp Derg* 2006;11(1):45-7.
- Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* working group, *N Engl J Med* 1999;340(7):493-501.
- Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *N Engl J Med* 1999;340(7):517-2.
- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):135-6.
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;350(9092):1670-3.
- D.M. Sievert, J.T. Rudrik, J.B. Patel, L.C. McDonald, M.J. Wilkins, J.C. Hageman Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006. *Clin Infect Dis*, 2008;46: 668–674
- J. Finks, E. Wells, T.L. Dyke, N. Husain, L. Plizga, R. Heddurshetti, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, Michigan, USA, 2007. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15: 943–945
- B. Saha, A.K. Singh, A. Ghosh, M. Bal Identification and characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Kolkata (South Asia). *J Med Microbiol*,2008; 57: 72–79
- M. Aligholi, M. Emaneini, F. Jabalameli, S. Shahsavan, H. Dabiri, H. Sedaght. Emergence of high-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Imam Khomeini Hospital in Tehran. *Med Princ Pract*, 2008; 17: 432–434

